

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039822**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.03.17**
- (21) Номер заявки  
**201990506**
- (22) Дата подачи заявки  
**2017.09.18**
- (51) Int. Cl. *A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/4704* (2006.01)  
*A61K 31/56* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

---

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМУЮ СОЛЬ ГЛИКОПИРРОЛАТА, КОРТИКОСТЕРОИД, ВЫБРАННЫЙ ИЗ БУДЕСониДА И БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА, И 1,1-ДИФТОРЭТАН (HFA-152A)**

---

- (31) **1615917.0; 1620519.7**
- (32) **2016.09.19; 2016.12.02**
- (33) **GB**
- (43) **2019.09.30**
- (86) **PCT/GB2017/052761**
- (87) **WO 2018/051130 2018.03.22**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**МЕХИКЕМ ФЛУОР С.А. ДЕ С.В.**  
**(MX)**
- (72) Изобретатель:  
**Корр Стюарт, Ноакс Тимоти Джеймс**  
**(GB)**
- (74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**
- (56) **WO-A2-2012110770**  
**WO-A1-2012156711**

---

(57) Описана фармацевтическая композиция. Композиция содержит (i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата, и (ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a). Также описаны способ улучшения стабильности и способ улучшения характеристик распыления указанной фармацевтической композиции.

---

**B1**

**039822**

**039822**

**B1**

Настоящее изобретение относится к доставке лекарственных составов из медицинского устройства, такого как ингалятор с отмеренной дозой (MDI), с использованием газа-вытеснителя, содержащего 1,1-дифторэтан (HFA-152a). Более конкретно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим газ-вытеснитель HFA-152a, и к лекарственному составу, который растворен или суспендирован в газе-вытеснителе, и к медицинским устройствам, содержащим указанные композиции. Фармацевтические композиции согласно изобретению особенно подходят для доставки из контейнера аэрозоля под давлением с использованием ингалятора с отмеренной дозой (MDI).

MDI являются наиболее значимым типом систем ингаляционной доставки лекарственных средств и хорошо известны специалистам в данной области техники. Они предназначены для доставки по требованию дискретного и точного количества лекарственного средства в дыхательные пути пациента с использованием сжиженного газа-вытеснителя, в котором растворено, суспендировано или диспергировано лекарственное средство. Конструкция и эксплуатация MDI описаны во многих стандартных справочниках и в патентной литературе. Все они содержат контейнер под давлением, в котором содержится лекарственный состав, блок форсунки и клапана, который может распределять контролируемое количество лекарственного средства через форсунку при активации. Блок форсунки и клапана, как правило, расположен в корпусе, который оборудован мундштуком. Лекарственный состав содержит газ-вытеснитель, в котором растворено, суспендировано или диспергировано лекарственное средство, и может содержать другие вещества, такие как полярные вспомогательные вещества, поверхностно-активные вещества и консерванты.

Для удовлетворительного использования газа-вытеснителя в MDI он должен иметь ряд свойств. Они включают соответствующую температуру кипения и давление паров, чтобы вытеснитель мог находиться в сжиженном состоянии в закрытом контейнере при комнатной температуре, но вырабатывать достаточно высокое давление при активации MDI, чтобы могла происходить доставка лекарственного средства в виде распыляемого состава даже при низких температурах окружающей среды. Кроме того, газ-вытеснитель должен иметь низкую острую и хроническую токсичность и высокий порог сенсibilизации сердца. Он должен иметь высокую химическую стабильность при контакте с лекарственным средством, контейнером и металлическими и неметаллическими компонентами устройства MDI и иметь низкую способность к экстракции низкомолекулярных веществ из любых эластомерных материалов в устройстве MDI. Газ-вытеснитель также должен удерживать лекарственное средство в гомогенном растворе, стабильной суспензии или стабильной дисперсии в течение достаточного периода времени, чтобы обеспечивать воспроизводимую доставку применяемого лекарственного средства. Если лекарственное средство содержится в суспензии газа-вытеснителя, то плотность жидкого газа-вытеснителя желательно должна быть схожа с плотностью твердого лекарственного средства для предотвращения быстрого погружения или всплытия частиц лекарственного средства в жидкости. Наконец, газ-вытеснитель не должен представлять значительный риск воспламенения для пациента при использовании. В частности, он должен образовывать невоспламеняющуюся или слабовоспламеняющуюся смесь при смешении с воздухом в дыхательных путях.

Дихлордифторметан (R-12) обладает подходящей комбинацией свойств и в течение многих лет его наиболее широко использовали в качестве газа-вытеснителя в MDI, часто в смеси с трихлорфторметаном (R-11). Ввиду обеспокоенности международного сообщества тем, что полностью и частично галогенированные хлорфторуглероды (ХФУ), такие как дихлордифторметан и трихлорфторметан, наносят ущерб защитному озоновому слою Земли, многие страны заключили соглашение, Монреальский протокол, предусматривающий, что их производство и использование должны быть строго ограничены и в конечном итоге полностью исключены. Использование дихлордифторметана и трихлорфторметана в холодильных установках было прекращено 1990-х гг., но их все еще используют в небольших количествах в секторе MDI в рамках разрешения на использование согласно Монреальскому протоколу.

1,1,1,2-Тетрафторэтан (HFA-134a) начали использовать вместо R-12 в качестве хладагента и газа-вытеснителя в MDI. 1,1,1,2,3,3,3-Гептафторпропан (HFA-227ea) также начали использовать вместо дихлортetraфторэтана (R-114) в качестве газа-вытеснителя в секторе MDI и иногда используют отдельно или в смеси с HFA-134a для указанного применения.

Хотя HFA-134a и HFA-227ea имеют низкий озоноразрушающий потенциал (ОРП), они имеют значения потенциала глобального потепления (ПГП) 1430 и 3220, соответственно, которые в настоящее время считаются слишком высокими некоторыми регулирующими органами, в частности при использовании в виде дисперсии, когда происходит их высвобождение в атмосферу.

Одной из промышленных областей, к которой в последнее время было приковано особое внимание, является сектор кондиционирования воздуха в автотранспортных средствах, в котором использование HFA-134a попало под контроль регулирующих органов после Европейской директивы по мобильному кондиционированию воздуха (2006/40/ЕС). В промышленности разрабатывается ряд возможных альтернатив HFA-134a для кондиционирования воздуха в автотранспортных средствах и для других применений, которые имеют низкий потенциал глобального потепления (ПГП), а также низкий озоноразрушающий потенциал (ОРП). Многие из указанных альтернативных вариантов включают гидрофторпропены, в частности, тетрафторпропены, такие как 2,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234yf) и 1,3,3,3-тетрафтор-

пропен (HFO-1234ze).

Хотя предлагаемые альтернативы HFA-134a имеют низкий ПГП, токсикологический статус многих компонентов, таких как некоторые из фторпропенов, неясен, и вряд ли они будут разрешены для использования в секторе MDI в ближайшие годы, если вообще когда-либо будут разрешены.

Гликопирролат (также известный как гликопирроний) представляет собой антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA), который применяют при лечении ХОБЛ. Его, как правило, применяют в рамках комбинированной терапии, при которой лекарственный компонент также включает бета-2-агонист длительного действия (LABA).

К сожалению, получение гликопирролата в форме, подходящей для доставки с применением MDI, оказалось затруднительным вследствие его ограниченной физической и химической стабильности. В прошлом эту проблему решали путем включения в лекарственный состав кислотного стабилизатора, такого как органическая или неорганическая кислота. Тем не менее, применение кислотных стабилизаторов в лекарственном составе требует использования дорогих баллонов с покрытием для хранения состава, если необходимо не допускать проблемы с коррозией.

Существует потребность в фармацевтической композиции гликопирролата, которая может быть доставлена с применением MDI и в которой применяют газ-вытеснитель, имеющий пониженный ПГП по сравнению с HFA-134a и HFA-227ea. Также существует потребность в фармацевтической композиции, которая имеет удовлетворительную стабильность без использования кислотных стабилизаторов.

Авторы изобретения обнаружили, что проблемы, связанные с использованием составов на основе гликопирролата в MDI, могут быть решены при использовании газа-вытеснителя, который содержит 1,1-дифторэтан (HFA-152a), в частности, если составы содержат небольшое количество воды. Указанные составы могут иметь улучшенную химическую стабильность, улучшенные характеристики распыления для улучшенной доставки лекарственного средства, хорошую стабильность суспензии, пониженный ПГП, хорошую совместимость со стандартными алюминиевыми баллонами без покрытия, а также хорошую совместимость со стандартными клапанами и уплотнениями.

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая суспензия или фармацевтический раствор, содержащая:

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, в частности, гликопиррония бромид и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата; и

(ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

Фармацевтическая композиция согласно первому аспекту изобретения, как правило, содержит менее 500 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Улучшенная химическая стабильность наблюдается, в частности, если фармацевтическая композиция содержит менее 100 ppm, предпочтительно менее 50 ppm, более предпочтительно менее 10 ppm и, в частности, менее 5 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Описание содержания воды в фармацевтической композиции относится к содержанию свободной воды в композиции, а не воды, которая может присутствовать в любых гидратированных лекарственных соединениях и применяться как часть лекарственного компонента. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция не содержит воду. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция согласно первому аспекту может содержать более 0,5 ppm воды, например более 1 ppm, но более низкое количество по сравнению с обсуждаемыми выше, так как на практике может быть трудно удалить всю воду из композиции и затем сохранять ее в указанном безводном состоянии.

Соответственно, в предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая суспензия или фармацевтический раствор, содержащая:

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, в частности гликопиррония бромид и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата; и

(ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a),

где композиция содержит менее 100 ppm, предпочтительно менее 50 ppm, более предпочтительно менее 10 ppm и, в частности, менее 5 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно первому аспекту изобретения содержит менее 1000 ppm, предпочтительно менее 500 ppm, более предпочтительно менее 100 ppm и, в частности, менее 50 ppm растворенного кислорода в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтической композиции не содержит кислород. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция согласно первому аспекту может содержать более 0,5 ppm кислорода, например 1 ppm или более, но более низкое количество по сравнению с обсуждаемыми выше, так как на практике может быть трудно сохранять компози-

цию, не содержащую кислород. Низкое содержание кислорода является предпочтительным, так как это способствует уменьшению разрушения лекарственных соединений, что обеспечивает композицию с повышенной химической стабильностью.

Соответственно, в предпочтительном варианте реализации первого аспекта настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая суспензия или фармацевтический раствор, содержащая:

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, в частности гликопиррония бромид и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата; и

(ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a),

где композиция содержит менее 1000 ppm, предпочтительно менее 500 ppm, более предпочтительно менее 100 ppm и, в частности, менее 50 ppm кислорода в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению подходит для доставки в дыхательные пути с применением ингалятора с отмеренными дозами (MDI).

По меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата в фармацевтической композиции согласно изобретению во всех аспектах и вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предпочтительно находится в измельченной форме. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно изобретению во всех аспектах и вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предпочтительно не содержит пористые микроstructures.

По меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата может быть диспергирована или суспендирована в газе-вытеснителе. Частицы лекарственного средства в указанных суспензиях предпочтительно имеют диаметр менее 100 мкм, например, менее 50 мкм. Тем не менее, в альтернативном варианте реализации фармацевтические композиции согласно изобретению представляют собой растворы, где по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата растворена в газе-вытеснителе, например, при использовании полярного вспомогательного вещества, такого как этанол.

Фармацевтическая композиция согласно первому аспекту изобретения включает фармацевтически приемлемую соль гликопирролата (также известного как гликопирроний). Гликопирролат представляет собой четвертичную аммониевую соль. Подходящие фармацевтически приемлемые противоионы включают, например, фторид, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, фосфат, формиат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, лактат, цитрат, тартрат, малат, малеат, сукцинат, бензоат, п-хлорбензоат, дифенилацетат или трифенилацетат, о-гидроксibenзоат, п-гидроксibenзоат, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилат, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилат, метансульфонат и бензолсульфонат. Предпочтительным соединением является бромидная соль гликопирролата, также известная как гликопиррония бромид.

Соответственно в описанных выше фармацевтических композициях согласно изобретению по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата предпочтительно представляет собой гликопиррония бромид.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению также включает по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата.

Количество лекарственного компонента в фармацевтической композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, как правило, находится в диапазоне от 0,01 до 2,5 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Предпочтительно лекарственный компонент составляет от 0,01 до 2,0 мас.%, более предпочтительно от 0,05 до 2,0 мас.% и, в частности, от 0,05 до 1,5 мас.% от общей массы фармацевтической композиции. Лекарственный компонент может состоять по существу или состоять полностью из по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и по меньшей мере одного кортикостероида, выбранного из будесонида и беклометазона дипропионата. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% лекарственного компонента состоит из по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и по меньшей мере одного кортикостероида. В качестве альтернативы, лекарственный компонент может содержать другие лекарственные средства, такие как по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия (LABA).

Компонент газа-вытеснителя в фармацевтической композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения содержит по меньшей мере 90 мас.% 1,1-дифторэтана (HFA-152a). Таким образом, не исключается возможность того, что компонент газа-вытеснителя может включать другие соединения-вытеснители помимо HFA-152a. Например, компонент газа-вытеснителя может дополнительно содержать один или более гидрофторуглеродных или углеводородных соединений-вытеснителей, например, выбранных из HFA-227ea, HFA-134a, дифторметана (HFA-32), пропана, бутана, изобутана и диметилового эфира. Предпочтительными дополнительными газами-вытеснителями являются HFA-227ea и HFA-134a.

Если включено дополнительное соединение-вытеснитель, такое как HFA-134a или HFA-227ea, HFA-152a составляет по меньшей мере 90 мас.%, например от 90 до 99 мас.%, компонента газа-

вытеснителя. Предпочтительно HFA-152a составляет по меньшей мере 95 мас.%, например от 95 до 99 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% компонента газа-вытеснителя.

В предпочтительном варианте реализации компонент газа-вытеснителя имеет потенциал глобального потепления (ППП) менее 250, более предпочтительно менее 200 и еще более предпочтительно менее 150.

В особенно предпочтительном варианте реализации компонент газа-вытеснителя полностью состоит из HFA-152a, таким образом, фармацевтическая композиция согласно изобретению содержит HFA-152a в качестве единственного газа-вытеснителя. Термин "состоит полностью из", безусловно, не исключает наличия незначительных количеств, например, до нескольких частей на миллион, примесей, которые могут содержаться после проведения способа, который применяют для получения HFA-152a, при условии, что они не влияют на возможность использования газа-вытеснителя в медицине. Предпочтительно газ-вытеснитель HFA-152a содержит не более 10 ppm, например от 0,5 до 10 ppm, более предпочтительно не более 5 ppm, например от 1 до 5 ppm, ненасыщенных примесей, таких как винилфторид, винилхлорид, винилиденфторид и хлорфторэтиленовые соединения.

Количество компонента газа-вытеснителя в фармацевтической композиции согласно изобретению может быть различным в зависимости от количества лекарственных средств и других компонентов в фармацевтической композиции. Как правило, компонент газа-вытеснителя составляет от 80,0 до 99,99 мас.% от общей массы фармацевтической композиции. Предпочтительно компонент газа-вытеснителя составляет от 90,0 до 99,99 мас.%, более предпочтительно от 96,5 до 99,99 мас.% и, в частности, от 97,5 до 99,95 мас.% от общей массы фармацевтической композиции.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из двух компонентов (i) и (ii), перечисленных выше. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% фармацевтической композиции состоит из двух перечисленных компонентов.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения дополнительно включает полярное вспомогательное вещество, такой как этанол. Полярные вспомогательные вещества ранее применяли в фармацевтических композициях для лечения респираторных нарушений, которые доставляют с использованием ингаляторов с отмеренной дозой (MDI). Их также называют растворителями, соразтворителями, растворителями-носителями и адъювантами. Их можно включать для растворения поверхностно-активного вещества или лекарственного средства в газе-вытеснителе и/или подавления осаждения частиц лекарственного средства на поверхностях ингалятора с отмеренной дозой, которые вступают в контакт с фармацевтической композицией, когда она проходит из контейнера, в котором она хранится, в выходное отверстие форсунки. Их также применяют в качестве объемообразующих агентов в двухстадийных способах наполнения, в которых лекарственное средство смешивают с подходящим полярным вспомогательным веществом. Наиболее часто используемым полярным вспомогательным веществом является этанол. Если используется полярное вспомогательное вещество, то оно, как правило, содержится в количестве от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно в количестве от 1 до 5 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

В одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению не содержит полярные вспомогательные вещества, такие как этанол.

Фармацевтическая композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения также может включать поверхностно-активный компонент, содержащий по меньшей мере одно поверхностно-активное соединение. Поверхностно-активные соединения того типа, который на момент подачи заявки применяли в фармацевтических составах для MDI, можно применять в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению. Предпочтительные поверхностно-активные вещества выбраны из поливинилпирролидона, поверхностно-активных веществ на основе полиэтиленгликоля, олеиновой кислоты и лецитина. Термин олеиновая кислота не обязательно относится к чистой (9Z)-октадец-9-еновой кислоте. Олеиновая кислота, реализуемая в качестве поверхностно-активного вещества для медицинских применений, как правило, представляет собой смесь нескольких жирных кислот, в которой (9Z)-октадец-9-еновая кислота представляет собой основную жирную кислоту, например, содержится в количестве по меньшей мере 65 мас.% в пересчете на общую массу поверхностно-активного вещества.

В предпочтительном варианте реализации поверхностно-активный компонент состоит по существу и еще более предпочтительно состоит полностью из по меньшей мере одного поверхностно-активного соединения, выбранного из поливинилпирролидона, полиэтиленгликолей, олеиновой кислоты и лецитина. В особенно предпочтительном варианте реализации поверхностно-активный компонент состоит по существу и еще более предпочтительно состоит полностью из по меньшей мере одного поверхностно-активного соединения, выбранного из поливинилпирролидона и полиэтиленгликолей. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 95 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 98 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99 мас.% поверхностно-активного компонента состоит из перечисленных поверхностно-активных веществ.

Если используется поверхностно-активный компонент, то он, как правило, присутствует в количе-

стве от 0,1 до 2,5 мас.%, предпочтительно в количестве от 0,2 до 1,5 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно первому аспекту настоящего изобретения не содержит кислотные стабилизаторы, такие как органические и неорганические кислоты.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению также может включать бета-2-агонист длительного действия (LABA), выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей.

Соответственно, согласно второму аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, например, фармацевтическая суспензия или фармацевтический раствор, содержащая:

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, в частности, гликопиррония бромид, по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия (LABA), выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей; и

(ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

Фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения, как правило, содержит менее 500 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Предпочтительно фармацевтическая композиция согласно второму аспекту настоящего изобретения содержит менее 100 ppm, более предпочтительно менее 50 ppm, в частности, менее 10 ppm и особенно менее 5 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Было обнаружено, что небольшие количества воды наряду с использованием HFA-152a в качестве газа-вытеснителя могут обеспечивать фармацевтическую композицию с улучшенной химической стабильностью. Описание содержания воды в фармацевтической композиции относится к содержанию свободной воды в композиции, а не воды, которая может присутствовать в любых гидратированных лекарственных соединениях и применяться как часть лекарственного компонента. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту настоящего изобретения не содержит воду. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция согласно второму аспекту может содержать более 0,5 ppm воды, например более 1 ppm, но более низкое количество по сравнению с обсуждаемыми выше, так как на практике может быть трудно удалить всю воду из композиции и затем сохранять ее в указанном безводном состоянии.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения содержит менее 1000 ppm, предпочтительно менее 500 ppm, более предпочтительно менее 100 ppm и, в частности, менее 50 ppm растворенного кислорода в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция не содержит кислород. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция согласно второму аспекту может содержать более 0,5 ppm кислорода, например 1 ppm или более, но более низкое количество по сравнению с обсуждаемыми выше, так как на практике может быть трудно сохранять композицию, не содержащую кислород. Низкое содержание кислорода является предпочтительным, так как это способствует уменьшению разрушения лекарственных соединений, что обеспечивает композицию с повышенной химической стабильностью.

Подходящие и предпочтительные гликопирролатные соли являются такими, как обсуждается выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту настоящего изобретения.

Типичные и предпочтительные количества лекарственного компонента и компонента газа-вытеснителя в фармацевтической композиции согласно второму аспекту настоящего изобретения, и типичные и предпочтительные композиции компонента газа-вытеснителя являются такими, как обсуждается выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения. Лекарственный компонент может состоять по существу или состоять полностью из по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, по меньшей мере одного кортикостероида, выбранного из будесонида и беклометазона дипропионата и по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия (LABA), выбранного из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% лекарственного компонента состоит из по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, по меньшей мере одного кортикостероида и по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия (LABA).

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту настоящего изобретения состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из двух компонентов (i) и (ii), перечисленных выше. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% фармацевтической композиции состоит из двух перечисленных компонентов.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения может содержать одно или оба из полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента, таких как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения. Подходящие и предпочтительные полярные вспомогательные вещества и поверхностно-

активные вещества являются такими, как обсуждается выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту изобретения. Типичные и предпочтительные количества полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента являются такими, как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту настоящего изобретения не содержит кислотные стабилизаторы, такие как органические и неорганические кислоты.

В особенно предпочтительном варианте реализации гликопиррония бромид, по меньшей мере один выбранный бета-2-агонист длительного действия и по меньшей мере один выбранный кортикостероид являются единственными фармацевтическими активными веществами в фармацевтической композиции согласно второму аспекту изобретения.

Было обнаружено, что применение газов-вытеснителей, содержащих 1,1-дифторэтан (HFA-152a), в фармацевтических композициях, содержащих гликопирролатную соль, такую как гликопиррония бромид, и газ-вытеснитель, может неожиданно улучшать химическую стабильность гликопирролатного соединения по сравнению со стабильностью, которую оно имеет в составах, содержащих либо HFA-134a, либо HFA-227ea в качестве газа-вытеснителя.

Соответственно согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложен способ улучшения стабильности фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя, газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

Фармацевтическая композиция в способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения может представлять собой суспензию или раствор.

Улучшенная химическая стабильность может быть достигнута, в частности, если фармацевтическая композиция содержит менее 500 ppm, предпочтительно менее 100 ppm, более предпочтительно менее 50 ppm, еще более предпочтительно менее 10 ppm и, в частности, менее 5 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Описание содержания воды в фармацевтической композиции относится к содержанию свободной воды в композиции, а не воды, которая может присутствовать в любых гидратированных лекарственных соединениях и применяться как часть лекарственного компонента. В особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция не содержит воду. В качестве альтернативы, фармацевтическая композиция, указанная в третьем аспекте настоящего изобретения, может содержать более 0,5 ppm воды, например более 1 ppm, но более низкое количество по сравнению с обсуждаемыми выше, так как на практике может быть трудно удалить всю воду из композиции и затем сохранять ее в указанном безводном состоянии.

Соответственно, в предпочтительном варианте реализации третьего аспекта настоящего изобретения предложен способ улучшения стабильности фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя, газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a), и выбор компонентов и условий для получения фармацевтической композиции таким образом, чтобы поддерживать содержание воды в фармацевтической композиции менее 100 ppm, предпочтительно менее 50 ppm, более предпочтительно менее 10 ppm и, в частности, менее 5 ppm в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

На практике получение фармацевтической композиции с низким содержанием воды, описанной выше, включает применение компонента газа-вытеснителя с подходящим низким содержанием воды, так как он, как правило, является основным компонентом в конечном устройстве, и последующее получение фармацевтической композиции в подходящих сухих условиях, например, в атмосфере сухого азота. Получение фармацевтических композиций в сухих условиях хорошо известно, и используемые способы хорошо изучены специалистами в данной области техники. Другие стадии для обеспечения низкого содержания воды в конечном устройстве включают сушку и хранение баллона и клапанных компонентов в атмосфере с контролируемой влажностью, например, в сухом азоте или воздухе, до и во время сборки устройства. Если фармацевтическая композиция содержит значительное количество этанола, то также может быть важно контролировать содержание воды в этаноле, а также в газе-вытеснителе, например, путем сушки, для уменьшения содержания воды до подходящего низкого уровня. Подходящие способы сушки хорошо известны специалистам в данной области техники и включают использование молекулярных сит или другого неорганического осушителя и мембранные способы сушки.

В способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения подходящие и предпочтительные гликопирролатные соли являются такими, как описано выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту настоящего изобретения. Кроме того, типичные и предпочтительные количества лекарственного компонента и компонента газа-вытеснителя в способе стабилизации согласно

третьему аспекту настоящего изобретения, и типичные и предпочтительные композиции компонента газа-вытеснителя являются такими, как обсуждается выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

Лекарственный компонент в способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения может состоять по существу или состоять полностью из по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и по меньшей мере одного кортикостероида, выбранного из будесонида и беклометазона дипропионата. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% лекарственного компонента состоит из по меньшей мере одной гликопирролатной соли и по меньшей мере одного кортикостероида. В качестве альтернативы, лекарственный компонент может дополнительно содержать по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция, указанная в третьем аспекте настоящего изобретения, состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из лекарственного компонента и компонента газа-вытеснителя, таких как определено выше. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% фармацевтической композиции состоит из двух компонентов.

В альтернативном варианте реализации фармацевтическая композиция, указанная в третьем аспекте изобретения, может содержать одно или оба из полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента, таких как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения. Подходящие и предпочтительные полярные вспомогательные вещества и поверхностно-активные вещества являются такими, как обсуждается выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту изобретения. Типичные и предпочтительные количества полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента являются такими, как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция, предложенная в способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения, не содержит кислотные стабилизаторы, такие как органические и неорганические кислоты.

В одном предпочтительном способе стабилизации в полученной фармацевтической композиции после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев образуется менее 1,0% по массе, предпочтительно менее 0,8% по массе и более предпочтительно менее 0,6% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата в пересчете на общую массу по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и примесей.

В другом предпочтительном способе стабилизации в полученной фармацевтической композиции после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев образуется менее 1,2% по массе, предпочтительно менее 1,0% по массе и более предпочтительно менее 0,8% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата в пересчете на общую массу по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и примесей.

В еще одном предпочтительном способе стабилизации по меньшей мере 95,0% по массе, предпочтительно по меньшей мере 96,0% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% по массе по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая изначально содержалась в фармацевтической композиции непосредственно после получения, сохраняется в композиции после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

В дополнительном предпочтительном способе стабилизации по меньшей мере 95,0%, предпочтительно по меньшей мере 96,0% и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% от исходной фармацевтической активности композиции сохраняется после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

В одной предпочтительной фармацевтической композиции согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения всего образуется менее 1,0% по массе, предпочтительно менее 0,8% по массе и более предпочтительно менее 0,6% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев.

В другой предпочтительной фармацевтической композиции согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения всего образуется менее 1,2% по массе, предпочтительно менее 1,0% по массе и более предпочтительно менее 0,8% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

Содержание примесей в % по массе, указанное выше, относится к общей массе по меньшей мере

одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и примесей.

В дополнительной предпочтительной фармацевтической композиции согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения по меньшей мере 95,0% по массе, предпочтительно по меньшей мере 96,0% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% по массе по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая изначально содержалась в фармацевтической композиции согласно изобретению непосредственно после получения, сохраняется в композиции после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

В другой предпочтительной фармацевтической композиции согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения по меньшей мере 95,0%, предпочтительно по меньшей мере 96,0% и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% от исходной фармацевтической активности фармацевтической композиции согласно изобретению сохраняется после хранения при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

Описание хранения фармацевтических композиций в описанных выше способах стабилизации относится, в частности, к хранению указанных композиций в алюминиевых контейнерах без покрытия. Аналогично, описание хранения описанных выше фармацевтических композиций относится, в частности, к их хранению в алюминиевых контейнерах без покрытия.

Было обнаружено, что применение газа-вытеснителя, содержащего 1,1-дифторэтан (HFA-152a), в фармацевтических композициях, содержащих гликопирролатную соль, такую как гликопиррония бромид, и газ-вытеснитель, предназначенных для доставки с применением ингалятора с отмеренными дозами, может неожиданно улучшать характеристики распыления фармацевтической композиции при доставке указанной композиции из ингалятора с отмеренными дозами по сравнению с характеристиками, наблюдаемыми при использовании HFA-134a или HFA227ea в качестве газа-вытеснителя. В частности, фракция тонкодисперсных частиц гликопирролатной соли в высвобождаемой дозе, как правило, составляет по меньшей мере 35 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% от высвобождаемой дозы гликопирролатной соли. Фракции тонкодисперсных частиц гликопирролатной соли в высвобождаемой дозе наблюдаются не только сразу после заполнения баллона MDI фармацевтической композицией и перед хранением в течение сколько-нибудь длительного периода, но также после хранения в условиях под нагрузкой, например, после хранения в течение 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности.

Соответственно, согласно четвертому аспекту настоящего изобретения предложен способ улучшения характеристик распыления фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя, газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

Фармацевтическая композиция в способе согласно четвертому аспекту настоящего изобретения может представлять собой суспензию или раствор.

В предпочтительном варианте реализации четвертого аспекта настоящего изобретения предложен способ улучшения характеристик распыления фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя, газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a), и обеспечение фармацевтической композиции, из которой при доставке из ингалятора с отмеренными дозами образуется фракция тонкодисперсных частиц по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая составляет по меньшей мере 35 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% высвобождаемой дозы по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата.

Увеличение фракции тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе является крайне благоприятным, так как тонкодисперсные частицы лекарственного средства могут проникать в глубокие проходы в бронхиолах и альвеолярные проходы в легких для максимизации облегчения после приступов астмы или ХОБЛ.

Фракция тонкодисперсных частиц является общеизвестным термином в данной области техники. Она является мерой массовой доли частиц высвобождаемого аэрозоля, имеющих диаметр менее 5 мкм, которые в общем случае рассматривают как наиболее желательный диапазон размера частиц для эффективной альвеолярной доставки лекарственного средства.

В способе согласно четвертому аспекту настоящего изобретения подходящие и предпочтительные гликопирролатные соли являются такими, как описано выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту настоящего изобретения. Кроме того, типичные и предпочтительные количества лекарственного компонента и компонента газа-вытеснителя в способе согласно четвертому аспекту настоящего изобретения, и типичные и предпочтительные композиции компонента газа-вытеснителя явля-

ются такими, как обсуждается выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

Лекарственный компонент в способе согласно четвертому аспекту настоящего изобретения может состоять по существу или состоять полностью из по меньшей мере одной гликопирролатной соли, такой как гликопиррония бромид и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% лекарственного компонента состоит из по меньшей мере одной гликопирролатной соли. В качестве альтернативы, лекарственный компонент может дополнительно содержать по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция, указанная в четвертом аспекте настоящего изобретения, состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из лекарственного компонента и компонента газа-вытеснителя, таких как определено выше. Под термином "состоит по существу из" понимают, что по меньшей мере 98 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% и, в частности, по меньшей мере 99,9 мас.% фармацевтической композиции состоит из двух компонентов.

В альтернативном варианте реализации фармацевтическая композиция, указанная в четвертом аспекте изобретения, может содержать одно или оба из полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента, таких как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения. Подходящие и предпочтительные полярные вспомогательные вещества и поверхностно-активные вещества являются такими, как обсуждается выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту изобретения. Типичные и предпочтительные количества полярного вспомогательного вещества и поверхностно-активного компонента являются такими, как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

В особенно предпочтительном варианте реализации четвертого аспекта настоящего изобретения лекарственный компонент содержит гликопиррония бромид, индакатерол и флутиказона пропионат, и фракция тонкодисперсных частиц каждого лекарственного средства в высвобождаемой дозе составляет по меньшей мере 35 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% от высвобождаемой дозы указанного лекарственного средства. Фракции тонкодисперсных частиц гликопиррония бромида, индакатерола и флутиказона пропионата в высвобождаемой дозе наблюдаются не только сразу после заполнения баллона MDI фармацевтической композицией и перед хранением в течение сколько-нибудь длительного периода, но также после хранения в условиях под нагрузкой, например, после хранения в течение 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности. Кроме того, в указанном предпочтительном варианте реализации неожиданно было обнаружено, что отношения трех лекарственных средств в составе могут по существу сохраняться в высвобождаемой дозе в отличие от использования HFA-134a в качестве газа-вытеснителя.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для доставки гликопирролатных солей и кортикостероидов и, если содержится, бета-2-агониста длительного действия из контейнера аэрозоля под давлением, например, с применением ингалятора с отмеренной дозой (MDI). В этом варианте реализации фармацевтические композиции содержатся в контейнере аэрозоля под давлением, и газ-вытеснитель HFA-152a применяют для доставки лекарственного средства в виде мелкодисперсного распыляемого аэрозоля.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать одну или более добавок того типа, которые обычно применяют в лекарственных составах в MDI под давлением, таких как смазывающие агенты для клапанов. Если в фармацевтические композиции включены другие добавки, их обычно применяют в количествах, которые являются традиционными в данной области техники.

Фармацевтические композиции согласно изобретению обычно хранят в контейнере или баллоне под давлением, которые необходимо применять совместно с устройством доставки лекарственного средства. При таком хранении фармацевтические композиции обычно представляют собой жидкость. В предпочтительном варианте реализации контейнер под давлением предназначен для использования в ингаляторе с отмеренной дозой (MDI). В особенно предпочтительном варианте реализации контейнер под давлением представляет собой алюминиевый баллон с покрытием или алюминиевый баллон без покрытия, в частности последний.

Соответственно, согласно пятому аспекту настоящего изобретения предложен контейнер под давлением, содержащий фармацевтическую композицию согласно первому или второму аспектам настоящего изобретения. Согласно шестому аспекту в настоящем изобретении предложено устройство для доставки лекарственного средства, в частности ингалятор с отмеренной дозой, содержащий контейнер под давлением, в котором содержится фармацевтическая композиция согласно первому или второму аспектам настоящего изобретения.

Ингалятор с отмеренной дозой, как правило, содержит блок форсунки и клапана, который установлен на контейнере, в котором содержится распределяемая фармацевтическая композиция. Эластомерную прокладку применяют для обеспечения уплотнения между контейнером и блоком форсунка/клапан.

Предпочтительными материалами для эластомерной прокладки являются сополимерные каучуки из EPDM, хлорбутила, бромбутила и циклоолефина, так как они могут иметь хорошую совместимость с HFA-152a и также обеспечивать хороший барьер для предотвращения или ограничения утечек HFA-152a из контейнера.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению предназначены для применения в медицине для лечения пациента, страдающего или вероятно страдающего от респираторного нарушения и, в частности, астмы или хронической обструктивной болезни легких.

Соответственно в настоящем изобретении также предложен способ лечения пациента, страдающего или вероятно страдающего от респираторного нарушения, в частности, астмы или хронической обструктивной болезни легких, включающий введение пациенту терапевтически или профилактически эффективного количества фармацевтической композиции, такой как обсуждается выше. Фармацевтическую композицию предпочтительно доставляют пациенту с применением MDI.

Фармацевтические композиции согласно изобретению можно получать и вводить в устройства MDI при помощи способов, стандартных в данной области техники, таких как заполнение под давлением и холодное заполнение. Например, фармацевтические композиции могут быть получены путем простого смешения, при котором по меньшей мере одну гликопирролатную соль, по меньшей мере один кортикостероид, необязательно по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, необязательно, поверхностно-активный компонент и газ-вытеснитель, содержащий HFA-152a, смешивают в необходимых пропорциях в подходящем сосуде для смешения. Смешение может быть ускорено путем перемешивания, которое традиционно используют в данной области техники. Для увеличения эффективности газ-вытеснитель, содержащий HFA-152a, сжижают для упрощения смешения. Если фармацевтическую композицию получают в отдельном сосуде для смешения, ее затем можно переносить в контейнеры под давлением для хранения, такие как контейнеры под давлением, которые применяют в составе устройств для доставки лекарственных средств, и, в частности, MDI.

Фармацевтические композиции согласно изобретению также могут быть получены внутри контейнера под давлением, такого как баллон или флакон для аэрозоля, из которого в конечном итоге композиции высвобождают в виде распыляемого аэрозоля с применением устройства для доставки лекарственного средства, такого как MDI. В указанном способе взвешенное количество по меньшей мере одной гликопирролатной соли, по меньшей мере одного кортикостероида, и необязательно по меньшей мере одного соединения-бета-2-агониста длительного действия вводят в открытый контейнер. Затем присоединяют клапан к контейнеру посредством обжима, и компонент газа-вытеснителя, содержащий HFA-152a, в жидкой форме вводят через клапан в контейнер под давлением необязательно после первоначального вакуумирования контейнера через клапан. Поверхностно-активный компонент, если он включен, можно смешивать с лекарственным(и) средством(ами) или, в качестве альтернативы, вводить в контейнер после установки клапана отдельно или в виде предварительной смеси с компонентом газа-вытеснителя. Затем можно обрабатывать смесь в целом для диспергирования лекарственных средств в смеси газа-вытеснителя/поверхностно-активного вещества, например, путем интенсивного встряхивания или с использованием ультразвуковой ванны. Подходящие контейнеры могут быть изготовлены из пластика, металла, например, алюминия, или стекла. Предпочтительные контейнеры изготовлены из металла, в частности, алюминия, который может содержать или не содержать покрытие. Алюминиевые контейнеры без покрытия являются особенно предпочтительными.

Контейнер может быть заполнен достаточным количеством фармацевтической композиции, чтобы была обеспечена совокупность дозировок. Баллоны с аэрозолем под давлением, которые применяют в MDI, как правило, содержат от 50 до 150 отдельных дозировок.

В настоящем изобретении также описан способ уменьшения потенциала глобального потепления (ППП) фармацевтической композиции, содержащей лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, в частности гликопиррония бромид, и компонент газа-вытеснителя, включающий применение компонента газа-вытеснителя, содержащего 1,1-дифторэтан (HFA-152a). Этот способ относится к получению всех фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, во всех аспектах и вариантах реализации.

Предпочтительно по меньшей мере 90 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 95 мас.% и еще более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% применяемого компонента газа-вытеснителя составляет HFA-152a. В особенно предпочтительном варианте способа в качестве компонента газа-вытеснителя применяют только HFA-152a.

Применяемый компонент газа-вытеснителя предпочтительно имеет потенциал глобального потепления (ППП) менее 250, более предпочтительно менее 200 и еще более предпочтительно менее 150.

Изобретение будет проиллюстрировано следующими примерами, но не ограничено ими.

Пример 1.

Был проведен ряд экспериментов для изучения характеристик распыления *in vitro* комбинированных лекарственных составов гликопиррония бромида, индакатерола и флутиказона пропионата в ингаляторах с отмеренными дозами (MDI) с использованием HFA-134a или HFA-152a в качестве газа-вытеснителя.

Фармацевтические составы гликопиррония бромид, индакатерола и флутиказона пропионата получали в HFA-134a или HFA-152a (Mehichem, UK). Лекарственные средства взвешивали непосредственно в стандартных 14 мл алюминиевых баллонах без покрытия (C128, Presspart, Blackburn, UK). Затем баллоны обжимали 50 мкл клапаном (Bespak, Kings Lynn, UK), после чего баллоны наполняли газом-вытеснителем через клапан с использованием ручного оборудования для обжима/наполнения Ramasol (Ramasol, Switzerland). Наконец, баллоны обрабатывали ультразвуком в течение 20 мин для улучшения диспергирования лекарственного средства в суспензии. Номинальная доза гликопиррония бромид составляла 50 мкг, номинальная доза индакатерола составляла 100 мкг и номинальная доза флутиказона пропионата составляла 125 мкг.

Характеристики распыления *in vitro* составов исследовали сразу после получения (время  $t=0$ ) с использованием импактора нового поколения при помощи способа, описанного ниже. Затем составы хранили в условиях хранения под нагрузкой (нижнее положение клапана) при 40°C и относительной влажности 75% в течение 1 месяца. После хранения в течение 1 месяца в условиях хранения с нагрузкой снова исследовали характеристики распыления *in vitro* фармацевтических составов, как описано выше, с использованием импактора нового поколения при помощи способа, описанного ниже.

Импактор нового поколения (NGI, Copley Scientific, Nottingham UK) подключали к вакуумному насосу (GE Motors, NJ, USA). Перед испытанием на чаши в системе NGI наносили покрытие 1% (об./об.) силиконового масла в гексане для устранения отскока частиц. Для каждого эксперимента составы высвобождали в NGI путем трехкратной активации клапана с расходом 30 л·мин<sup>-1</sup> в соответствии с инструкциями, приведенными в фармакопее. После распыления отсоединяли устройство NGI и промывали привод клапана и все элементы NGI известными объемами подвижной фазы ВЭЖХ. Массу лекарственного средства, осаждающегося на каждом элементе NGI, определяли путем ВЭЖХ. Данный протокол повторяли три раза для каждого баллона, после чего определяли дозу тонкодисперсных частиц (FPD) и фракцию тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе (FPF<sub>ED</sub>).

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) использовали для определения содержания лекарственного средства после исследований распыления (см. ниже). Для анализа флутиказона пропионата использовали колонку Hypersil ODS C<sub>18</sub> 250×4,6 мм с размером частиц 5 мкм (Fisher, Loughborough) или эквивалентную ей колонку. Для анализа гликопиррония бромид и индакатерола использовали колонку Nucleosil 100-3 C<sub>18</sub> HD 50×4,6 мм с размером частиц 3 мкм или эквивалентную ей колонку.

Колонки соединяли с УФ-детектором, работающим при длинах волн 220 или 235 нм, в зависимости от анализируемого лекарственного средства. Автоматический пробоотборник эксплуатировали при температуре окружающей среды и вводили 100 мкл пробы в колонку для анализа. Условия хроматографии показаны ниже в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Лекарственное средство	Производительность насоса (мл·мин <sup>-1</sup> )	Подвижная фаза	Длина волны УФ (нм)	Температура колонки (°C)
Флутиказона пропионат	1,5	Метанол, ацетонитрил и вода - 45:35:20 (об./об./об.)	235	40

Таблица 2

Лекарственное средство	Производительность насоса (мл·мин <sup>-1</sup> )	Подвижная фаза	Длина волны УФ (нм)	Температура колонки (°C)
Гликопиррония бромид и индакатерол	1,5	Подвижная фаза А: буфер* и ацетонитрил 75:25 (об./об.)	220	30
		Подвижная фаза В: буфер* и ацетонитрил 25:75 (об./об.)		

\* Буфер представляет собой водный триэтиламин/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> при pH 2,5. Состав подвижной фазы изменяли, как показано ниже в табл. 3.

Таблица 3

Время (минуты)	Подвижная фаза А (% (об./об.))	Подвижная фаза В (% (об./об.))
0	100	0
3,0	85	15
3,1	0	100
4,0	0	100
4,1	100	0
5,0	100	0

Результаты показаны ниже в табл. 4-6.

Таблица 4. Характеристики распыления *in vitro* комбинированных составов гликопиррония бромида, индакатерола и флутиказона пропионата, доставляемых из MDI с использованием HFA-134a в качестве газа-вытеснителя в момент времени  $t=0$  и после хранения (клапан в нижнем положении) в течение 1 месяца при 40°C и относительной влажности 75%, характеризующиеся высвобождаемой дозой, дозой тонкодисперсных частиц, фракцией тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе ( $FPF_{ED}$  (%)), массовым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и стандартным геометрическим отклонением (GSD).

	Высвобождаемая доза (мкг ± SD)	Доза тонкодисперсных частиц (мкг ± SD)	$FPF_{ED}$ (%)	ММАД ± GSD (мкм)
Гликопиррония бромид (T = 0)	43,7 ± 0,2	12,6 ± 0,1	28,7 ± 0,2	2,6 ± 2,4
Гликопиррония бромид (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	38,7 ± 0,6	11,4 ± 0,4	29,4 ± 0,5	2,8 ± 2,3
Индакатерол (T = 0)	75,8 ± 1,8	23,8 ± 0,8	31,5 ± 1,8	4,8 ± 1,9
Индакатерол (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	73,7 ± 1,2	21,9 ± 0,7	29,8 ± 0,7	4,8 ± 1,9
Флутиказона пропионат (T = 0)	119,0 ± 2,0	38,8 ± 1,7	32,6 ± 0,9	3,0 ± 1,8
Флутиказона пропионат (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	112,8 ± 2,3	32,8 ± 1,9	29,0 ± 1,9	3,1 ± 1,9

Таблица 5. Характеристики распыления *in vitro* комбинированных составов гликопиррония бромида, индакатерола и флутиказона пропионата, доставляемых из MDI с использованием HFA-152a в качестве газа-вытеснителя в момент времени  $t=0$  и после хранения (клапан в нижнем положении) в течение 1 месяца при 40°C и относительной влажности 75%, характеризующиеся высвобождаемой дозой, дозой тонкодисперсных частиц, фракцией тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе ( $FPF_{ED}$  (%)), массовым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и стандартным геометрическим отклонением (GSD).

	Высвобождаемая доза (мкг ± SD)	Доза тонкодисперсных частиц (мкг ± SD)	$FPF_{ED}$ (%)	ММАД ± GSD (мкм)
Гликопиррония бромид (T = 0)	45,2 ± 0,7	21,0 ± 1,0	46,5 ± 2,9	3,1 ± 2,2
Гликопиррония бромид (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	44,2 ± 0,6	20,7 ± 0,8	45,8 ± 1,8	3,0 ± 2,2
Индакатерол (T = 0)	92,1 ± 3,0	46,8 ± 1,5	50,9 ± 0,1	3,4 ± 1,9
Индакатерол (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	90,8 ± 2,3	45,8 ± 1,2	49,5 ± 0,2	3,5 ± 2,0
Флутиказона пропионат (T = 0)	111,8 ± 0,7	51,5 ± 1,9	46,1 ± 1,5	3,0 ± 1,9
Флутиказона пропионат (T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	105,6 ± 0,8	48,5 ± 1,5	45,2 ± 1,2	2,9 ± 1,9

Таблица 6. Отношение гликопиррония бромид, индакатерола и флутиказона пропионата в доставляемой фракции тонкодисперсных частиц при использовании газа-вытеснителя HFA-134a и газа-вытеснителя HFA-152a в момент времени  $t=0$  и после хранения (клапан в нижнем положении) в течение 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности.

	Отношение гликопиррония бромид:индакатерол:флутиказона пропионат
В составе	1,0:2,0:2,5
HFA-134a - T = 0	1,0:1,9:3,1
HFA-134a - T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	1,0:1,9:2,9
HFA-152a - T = 0	1,0:2,2:2,5
HFA-134a - T = 1 месяц при 40°C/75% отн.вл.)	1,0:2,2:2,3

Из данных, приведенных выше в табл. 4 и 5, очевидно, что доза тонкодисперсных частиц и фракция тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе значительно увеличены при использовании HFA-152a в качестве газа-вытеснителя по сравнению с HFA-134a для всех трех лекарственных средств, включенных в комбинированный лекарственный состав. Это соответствует увеличению эффективной доставляемой дозы лекарственного средства. Указанные улучшенные характеристики также наблюдаются даже при хранении под нагрузкой в течение 1 месяца при 40°C и 75% относительной влажности.

В отличие от составов с HFA-134a, где для всех лекарственных средств фракция тонкодисперсных частиц составляла примерно 30%, составы с HFA-152a обеспечивали доставку фракции тонкодисперсных частиц от 45 до 50%. Таким образом, HFA-152a обеспечивает значительно более эффективную и оптимальную доставку всех трех лекарственных средств со значительными преимуществами, заключающимися в уменьшении количества лекарственного средства, используемого для доставки эффективной терапевтической дозы, снижении затрат на лечение и уменьшении возможного системного всасывания лекарственных средств через рот и пищеварительный тракт, которое приводит к нежелательным эффектам у пациента.

Кроме того, в то время, как ММАД для составов на основе HFA-134a находится в диапазоне от примерно 2,6 мкм для гликопиррония бромид до 4,8 мкм для индакатерола, частицы, доставляемые с использованием HFA-152a, имеют практически эквивалентные размеры в диапазоне от 2,9 до 3,5 мкм. Указанная повышенная однородность размеров частиц трех лекарственных средств исключительно важна для обеспечения доставки всех трех лекарственных средств в правильных отношениях в целевую ткань легких. Различия в размерах частиц могут приводить к неравномерной доставке при различном осаждении лекарственных средств и к вызванному этим уменьшению синергии лекарственных средств. Таким образом, данные показывают, что HFA-152a действует посредством минимизирования агрегации частиц, как одного лекарственного средства, так и различных лекарственных средств.

Пример 2.

Стабильность гликопиррония бромид, индакатерола и флутиказона пропионата в HFA-134a и HFA-152a исследовали в момент времени ноль ( $T=0$ ) и после хранения с клапаном, установленным в нижнее положение, в течение 1 месяца ( $T=1M$ ) и 3 месяцев ( $T=3M$ ) при 40°C и 75% относительной влажности (отн.вл.) и при 25°C и 60% относительной влажности (отн.вл.) в алюминиевых баллонах без покрытия.

Лекарственные составы получали согласно приведенному выше описанию примера 1 и анализировали способом ВЭЖХ, описанным выше в примере 1.

Результаты исследования химической стабильности лекарственных составов гликопиррония бромид, индакатерола и флутиказона пропионата в HFA-152a и HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия показаны ниже в табл. 7-12, соответственно.

Таблица 7. Химическая стабильность гликопиррония бромид в HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение  $T=0$ ,  $T=1M$  при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и  $T=3M$  при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени $T = 0$	98,5	0,19
$T = 1M$ при 25/60	98,2	0,28
$T = 1M$ при 40/75	97,8	0,39
$T = 3M$ при 25/60	94,8	1,15
$T = 3M$ при 40/75	93,8	1,38

Таблица 8. Химическая стабильность гликопиррония бромид в HFA-152a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение  $T=0$ ,  $T=1M$  при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и  $T=3M$  при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	98,5	0,19
T = 1М при 25/60	98,6	0,25
T = 1М при 40/75	98,4	0,35
T = 3М при 25/60	97,6	0,55
T = 3М при 40/75	97,2	0,82

Таблица 9. Химическая стабильность индакатерола в HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение T=0, T=1М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и T=3М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	100,5	<ПКО
T = 1М при 25/60	99,9	<ПКО
T = 1М при 40/75	98,6	0,22
T = 3М при 25/60	98,2	0,27
T = 3М при 40/75	97,9	0,38

Таблица 10. Химическая стабильность индакатерола в HFA-152a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение T=0, T=1М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и T=3М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	99,9	<ПКО
T = 1М при 25/60	100,5	<ПКО
T = 1М при 40/75	99,1	0,05
T = 3М при 25/60	98,8	0,11
T = 3М при 40/75	98,5	0,15

Таблица 11. Химическая стабильность флутиказона пропионата в HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение T=0, T=1М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и T=3М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	98,5	<ПКО
T = 1М при 25/60	98,2	0,19
T = 1М при 40/75	97,8	0,38
T = 3М при 25/60	94,8	0,58
T = 3М при 40/75	93,8	0,69

Таблица 12. Химическая стабильность флутиказона пропионата в HFA-152a в алюминиевых баллонах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей при хранении в течение T=0, T=1М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и T=3М при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	98,5	<ПКО
T = 1М при 25/60	98,6	<ПКО
T = 1М при 40/75	98,4	0,18
T = 3М при 25/60	97,6	<ПКО
T = 3М при 40/75	97,2	0,58

Из данных, приведенных выше в табл. 7-12, можно увидеть, что гликопиррония бромид, индакатерол и флутиказона пропионат имели превосходную химическую стабильность в условиях ускоренного испытания при использовании HFA-152a в качестве газа-вытеснителя для распыления по сравнению с HFA-134a.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и беклометазона дипропионата; и

(ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит более 0,5 ppm и менее 500 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, отличающаяся тем, что указанная по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой гликопиррония бромид.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что указанный лекарст-

венный компонент дополнительно содержит указанный по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия (LABA), выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что по меньшей мере 95 мас.% и предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% компонента газа-вытеснителя составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, в которой после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев образуется менее 1,0% по массе, предпочтительно менее 0,8% по массе и более предпочтительно менее 0,6% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата в пересчете на общую массу по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и примесей.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что по меньшей мере 95,0% по массе, предпочтительно по меньшей мере 96,0% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% по массе по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая изначально содержалась в фармацевтической композиции непосредственно после получения, сохраняется в композиции после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, из которой при доставке из ингалятора с отмеренными дозами образуется фракция тонкодисперсных частиц по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая составляет по меньшей мере 35 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% высвобождаемой дозы по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата.

9. Ингалятор с отмеренными дозами (MDI), оборудованный герметичным аэрозольным контейнером под давлением, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп.1-8.

10. Способ улучшения стабильности фармацевтически приемлемой соли гликопирролата в фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и дипропионата беклометазона, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя, газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1-дифторэтан (HFA-152a).

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что в указанной фармацевтической композиции после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев образуется менее 1,0% по массе, предпочтительно менее 0,8% по массе и более предпочтительно менее 0,6% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата в пересчете на общую массу по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата и примесей.

12. Способ по любому из пп.10, 11, отличающийся тем, что по меньшей мере 95,0% по массе, предпочтительно по меньшей мере 96,0% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 97,0% по массе по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая изначально содержалась в фармацевтической композиции непосредственно после получения, сохраняется в композиции после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 25°C и 60% относительной влажности в течение 3 месяцев и после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 40°C и 75% относительной влажности в течение 3 месяцев.

13. Способ по любому из пп.10-12, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция стабилизирована по сравнению с композицией, в которой используют 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA-134a) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA-227ea) в качестве газа-вытеснителя, но в остальном являющаяся идентичной.

14. Способ улучшения характеристик распыления фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя и лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и по меньшей мере один кортикостероид, выбранный из будесонида и дипропионата беклометазона, включающий применение в качестве компонента газа-вытеснителя газ-вытеснитель, по меньшей мере 90 мас.% которого составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанный способ обеспечивает фармацевтическую композицию, из которой при доставке из ингалятора с отмеренными дозами образуется фракция тонкодисперсных частиц по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата, которая составляет по меньшей мере 35 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 40 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 45 мас.% высвобождаемой дозы по меньшей мере одной фармацевтически приемлемой соли гликопирролата.

16. Способ по любому из пп.14, 15, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция стабилизирована по сравнению с композицией, в которой используют 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA-

134a) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA-227ea) в качестве газа-вытеснителя, но в остальном являющаяся идентичной.

17. Способ по любому из пп.10-12, 14 и 15, в котором лекарственный компонент дополнительно содержит по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия (LABA), выбранный из формотерола и его фармацевтически приемлемых солей.

18. Способ по любому из пп.10-12, 14, 15 и 17, в котором по меньшей мере 95 мас.% и предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% газа-вытеснителя составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

19. Способ по любому из пп.10-18, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой гликопиррония бромид.

