

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041358**

(13) **B1**

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

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.14
- (21) Номер заявки
201990501
- (22) Дата подачи заявки
2017.09.18
- (51) Int. Cl. *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

- (31) **1615908.9; 1620515.5**
- (32) **2016.09.19; 2016.12.02**
- (33) **GB**
- (43) **2019.09.30**
- (86) **PCT/GB2017/052762**
- (87) **WO 2018/051131 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-A1-2012156711**
WO-A2-2007121913
WO-A1-2017093758

-
- (57) Описана фармацевтическая композиция. Композиция содержит: (i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия; (ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и (iii) глицерин.

B1

041358

041358
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 в 1990-х годах, 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-

тетрафторпропен (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.

Беклометазон и беклометазона дипропионат (BDP) представляют собой кортикостероиды, которые широко используют в качестве противовоспалительных агентов при лечении множества нарушений дыхательных путей и родственных им нарушений, включая, в частности, астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). Оба лекарственных средства эффективно доставляют с применением MDI. BDP также нашел применение в комбинированной терапии совместно с бета-2-агонистами длительного действия (LABA), включая формотерол и формотерола fumarата дигидрат (FFD), при лечении и сдерживании астмы и ХОБЛ.

Известно, что BDP и FFD являются относительно лабильными соединениями, которые в значительной степени подвержены разрушению при включении в состав для доставки с применением MDI, что часто приводит к значительному уменьшению срока хранения полученных продуктов. Несмотря на то, что указанное понижение стабильности может быть частично компенсировано за счет хранения в холодильнике, это не всегда возможно или удобно. Другие подходы для улучшения стабильности составов FFD/BDP для MDI включают введение минеральной кислоты, такой как HCl, или органической кислоты, такой как лимонная кислота, что приводит к образованию относительно кислотных составов. Тем не менее, указанные кислотные составы могут быть несовместимыми с материалами, из которых изготовлено устройство MDI, включая возможную коррозию алюминиевых баллонов, в которых, как правило, хранят составы. Несмотря на то, что эта проблема с коррозией может быть решена за счет нанесения инертного полимерного покрытия на алюминиевые баллоны или использования баллонов из нержавеющей стали, оба этих подхода увеличивают затраты и/или усложняют процесс изготовления MDI.

Существует потребность в фармацевтической композиции, содержащей беклометазоновое соединение, такое как беклометазона дипропионат (BDP), и бета-2-агонист длительного действия (LABA), такой как формотерола fumarата дигидрат, 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 необходимость в фармацевтической композиции, которая имеет удовлетворительную стабильность без использования кислотных стабилизаторов.

Авторы изобретения обнаружили, что проблемы, связанные с использованием составов на основе беклометазона 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 одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности, формотерола fumarата дигидрат;

(ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и

(iii) глицерин.

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 одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности,

формотерола fumarата дигидрат;

(ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и

(iii) глицерин,

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 фармацевтическая композиция 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 композицию, 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 одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности, формотерола fumarата дигидрат;

(ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и

(iii) глицерин,

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 одно беклометазоновое соединение и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия в фармацевтической композиции согласно изобретению во всех аспектах и вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предпочтительно находятся в измельченной форме. Кроме того, фармацевтическая композиция согласно изобретению во всех аспектах и вариантах реализации, описанных в настоящем документе, предпочтительно не содержит пористые микроstructures.

Фармацевтическая композиция согласно первому аспекту изобретения включает лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных. Особенно предпочтительное беклометазоновое соединение представляет собой беклометазона дипропионат (BDP).

Лекарственный компонент также включает по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия (LABA). Любой из бета-2-агонистов длительного действия, которые использовали на момент подачи заявки для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких и которые можно доставлять с применением MDI, можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению. Подходящие бета-2-агонисты длительного действия включают формотерол, арформотерол, бамбутерол, кленбутерол, сальметерол, индакатерол, олодатерол и вилантерол, а также их фармацевтически приемлемые производные, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительные бета-2-агонисты длительного действия выбраны из формотерола, фармацевтически приемлемых солей формотерола, гидратов формотерола и гидратов фармацевтически приемлемых солей формотерола. Подходящие фармацевтически приемлемые соли формотерола включают соли присоединения кислоты, полученные из органических и неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат, фосфат, малеат, fumarат, тартрат, цитрат, бензоат, метоксибензоат, гидроксibenзоат, хлорбензоат, п-толуолсульфонат, метансульфонат, аскорбат, салицилат, ацетат, сукцинат, лактат, глутарат, глюконат и олеат. Fumarатная соль формотерола является предпочтительной, и в особенно предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно изобретению включает формотерола fumarата дигидрат. Особенно предпочтительными фармацевтическими композициями согласно изобретению являются те, в которых по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия состоит по существу из формотерола fumarата дигидрата. 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.% по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия представляет собой формотерола fumarата дигидрат. Наиболее предпочтительными являются фармацевтические композиции, в которых по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия состоит полностью из формотерола fumarата дигидрата.

По меньшей мере одно беклометазоновое соединение и/или по меньшей мере один бета-2-агонист

длительного действия могут быть диспергированы или суспендированы 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 одно беклометазоное соединение (BDP) и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия растворены в газе-вытеснителе, например, при использовании полярного вспомогательного вещества, такого как этанол.

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 одного беклометазонового соединения, в частности, беклометазона дипропионата, и по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия, в частности, формотерола фумарата дигидрата. 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 одного беклометазонового соединения и по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия. В качестве альтернативы, лекарственный компонент может содержать другие лекарственные средства, такие как по меньшей мере один антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA).

В одном предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция и, более конкретно, ее лекарственный компонент не содержат фармацевтически приемлемые соли хромоглициевой кислоты и недокромила.

Компонент газа-вытеснителя в фармацевтической композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения содержит 1,1-дифторэтан (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, то по меньшей мере 5% по массе, предпочтительно по меньшей мере 10% по массе и более предпочтительно по меньшей мере 50% по массе компонента газа-вытеснителя должен составлять HFA-152a. Как правило, 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 (ПГП) 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.

Количество глицерина в фармацевтической композиции согласно первому аспекту настоящего изобретения, как правило, находится в диапазоне от 0,05 до 5,0 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции. Предпочтительно глицерин составляет от 0,1 до 3,0 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 2,5 мас.% и, в частности, от 0,5 до 2,5 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 трех компонентов (i)-(iii), 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 трех 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 адьювантами. 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 15% по массе, предпочтительно в количестве от 0,5 до 10% по массе и более предпочтительно в количестве от 1 до 5% по массе в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.

Даже те фармацевтические композиции согласно изобретению, которые содержат дополнительные компоненты помимо определенного выше лекарственного компонента, определенного выше компонента газа-вытеснителя и глицерина, такие как полярное вспомогательное вещество, не должны содержать поверхностно-активные вещества.

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 одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности, формотерола фумарата дигидрат;

(ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и

(iii) глицерин,

где композиция не содержит поверхностно-активные вещества и предпочтительно содержит менее 100 ppm, более предпочтительно менее 50 ppm, в частности, 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 настоящего изобретения не содержит кислотные стабилизаторы, такие как органические и неорганические кислоты.

Фармацевтическая композиция согласно изобретению также может включать антагонист мускариновых рецепторов длительного действия (LAMA). Любой из антагонистов мускариновых рецепторов, которые использовали на момент подачи заявки для лечения хронической обструктивной болезни легких и которые можно доставлять с применением MDI, можно использовать в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению. Подходящие антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия включают умеклидиний, ипратропий, тиотропий, аклидиний и их фармацевтически приемлемые производные, в частности, фармацевтически приемлемые соли. Предпочтительные соединения включают фармацевтически приемлемые соли 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.

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

(i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности, формотерола фумарата дигидрат, и по меньшей мере один антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в частности, по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата;

(ii) компонент газа-вытеснителя, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и

(iii) глицерин.

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 бета-2-агонисты длительного действия являются такими, как обсуждается выше для фармацевтической композиции 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 одного беклометазонового соединения, по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия и по меньшей мере одного антагониста мускариновых рецепторов длительного действия. 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 одного беклометазонового соединения, по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия и по меньшей мере одного антагониста мускариновых рецепторов длительного действия.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту настоящего изобретения состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из трех компонентов (i)-(iii), 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 трех перечисленных компонентов.

В другом варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения может содержать полярное вспомогательное вещество, такое как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения. Подходящие и предпочтительные полярные вспомогательные вещества являются такими, как обсуждается выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту изобретения. Типичные и предпочтительные количества полярного вспомогательного вещества являются такими, как обсуждалось выше для фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения.

В особенно предпочтительном варианте реализации второго аспекта изобретения лекарственный компонент содержит беклометазона дипропионат, формотерола fumarата дигидрат и по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую гликопирролатную соль, в частности, гликопиррония бромид. Предпочтительно, беклометазона дипропионат, формотерола fumarата дигидрат и по меньшей мере одна фармацевтически приемлемая гликопирролатная соль являются единственными фармацевтическими активными веществами в фармацевтической композиции согласно второму аспекту изобретения.

Как и в случае фармацевтической композиции согласно первому аспекту изобретения, фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения не должна содержать поверхностно-активные вещества. Кроме того, в предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно второму аспекту изобретения не содержит кислотные стабилизаторы, такие как органические и неорганические кислоты.

Было обнаружено, что применение газов-вытеснителей, содержащих 1,1-дифторэтан (HFA-152a), в фармацевтических композициях, содержащих по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, вытеснитель из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, глицерин, этанол и газ-вытеснитель, может неожиданно улучшать химическую стабильность беклометазонового соединения по сравнению со стабильностью, которую оно имеет в составах, содержащих либо HFA-134a, либо HFA-

227еа в качестве газа-вытеснителя.

Соответственно, согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложен способ улучшения стабильности фармацевтической композиции, содержащей компонент газа-вытеснителя, лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионат (BDP), глицерин и этанол, включающий применение компонента газа-вытеснителя, содержащего 1,1-дифторэтан (HFA-152a).

По меньшей мере одно беклометазоновое соединение может быть растворено или суспендировано в фармацевтической композиции.

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, лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), глицерин и этанол, включающий применение компонента газа-вытеснителя, содержащего 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 беклометазоновые соединения являются такими, как описано выше для фармацевтических композиций согласно первому аспекту настоящего изобретения. Кроме того, типичные и предпочтительные количества лекарственного компонента, компонента газа-вытеснителя, глицерина и этанола 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 одного беклометазонового соединения. 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 одного беклометазонового соединения. В качестве альтернативы, лекарственный компонент может дополнительно содержать по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия или по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия совместно с по меньшей мере одним антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, как обсуждается для фармацевтических композиций согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения. Если бета-2-агонист длительного действия включен отдельно или совместно с антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия, то подходящие и предпочтительные бета-2-агонисты длительного действия и подходящие и предпочтительные антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия являются такими, как описано выше для фармацевтических композиций согласно первому

и второму аспектам настоящего изобретения.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция для способа стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения состоит по существу и более предпочтительно состоит полностью из лекарственного компонента, компонента газа-вытеснителя, глицерина и этанола, 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 четырех компонентов.

В предпочтительном варианте реализации фармацевтическая композиция, предложенная в способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения, не содержит поверхностно-активные вещества. В особенно 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 согласно третьему аспекту настоящего изобретения в фармацевтической композиции, содержащей до 15 мас.% этанола в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, образуется менее 2,0% по массе, предпочтительно менее 1,5% по массе и более предпочтительно менее 1,0% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одного беклометазонового соединения в пересчете на общую массу по меньшей мере одного беклометазонового соединения и примесей после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 1 месяца.

В другом предпочтительном способе стабилизации согласно третьему аспекту настоящего изобретения в фармацевтической композиции, содержащей до 15 мас.% этанола в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, образуется менее 2,5% по массе, предпочтительно менее 2,0% по массе и более предпочтительно менее 1,5% по массе примесей в результате разрушения по меньшей мере одного беклометазонового соединения в пересчете на общую массу по меньшей мере одного беклометазонового соединения и примесей 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, содержащей до 15 мас.% этанола в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, образуется менее 2,0% по массе, предпочтительно менее 1,5% по массе и более предпочтительно менее 1,0% по массе общих примесей в результате разрушения по меньшей мере одного беклометазонового соединения после хранения при 40°C и 75% относительной влажности в течение 1 месяца.

В другой предпочтительной фармацевтической композиции согласно первому и второму аспектам настоящего изобретения, содержащей до 15 мас.% этанола в пересчете на общую массу фармацевтической композиции, образуется менее 2,5% по массе, предпочтительно менее 2,0% по массе и более предпочтительно менее 1,5% по массе общих примесей в результате разрушения по меньшей мере одного беклометазонового соединения 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 одного беклометазонового соединения и примесей.

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.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению особенно подходят для доставки лекарственного компонента из контейнера аэрозоля под давлением, например, с использованием ингалятора с отмеренной дозой (MDI). Для этого применения фармацевтические композиции содержатся в контейнере аэрозоля под давлением, и газ-вытеснитель HFA-152a применяют для доставки лекарственного компонента 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 четвертому аспекту настоящего изобретения предложен контейнер под давлением, содержащий фармацевтическую композицию согласно первому или второму аспектам настоящего изобретения. Согласно пятому 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 контейнер, 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 одно беклометазоновое соединение, по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, глицерин, необязательно по меньшей мере один антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, необязательно полярное вспомогательное вещество, 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 одного беклометазонового соединения, по меньшей мере одного бета-2-агониста длительного действия, по меньшей мере одного антагониста мускариновых рецепторов длительного действия и необязательно полярного вспомогательного вещества 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. Другие компоненты, если они включены, можно смешивать с лекарственным компонентом 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 компоненте газа-вытеснителя, 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 предложен способ уменьшения потенциала глобального потепления (ППП) фармацевтической композиции, содержащей: (i) лекарственный компонент, содержащий по меньшей мере одно беклометазоновое соединение, выбранное из беклометазона и его фармацевтически приемлемых производных, в частности, беклометазона дипропионата (BDP), и по меньшей мере один бета-2-агонист длительного действия, в частности, формотерола fumarата дигидрат; (ii) компонент газа-вытеснителя; и (iii) глицерин, 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 реализации в качестве компонента газа-вытеснителя применяют только HFA-152a.

Применяемый компонент газа-вытеснителя предпочтительно имеет потенциал глобального потепления (ПГП) 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 беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата, доставляемых из ингалятора с отмеренными дозами (MDI) с использованием HFA-134a или HFA-152a в качестве газа-вытеснителя.

Фармацевтические составы беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата получали в HFA-134a или HFA-152a (Mexichem, UK). Лекарственные средства взвешивали непосредственно в стандартных 14 мл алюминиевых баллонах без покрытия (C128, Presspart, Blackburn, UK) и затем добавляли 10 мас.% безводного этанола (в пересчете на общую массу состава) для полного растворения лекарственных средств. 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 Pamasol (Pamasol, Switzerland). Номинальная доза беклометазона дипропионата составляла 250 мкг, и номинальная доза формотерола фумарата дигидрата составляла 6 мкг.

Характеристики распыления *in vitro* составов после хранения в условиях окружающей среды в течение 1 месяца исследовали с использованием импактора нового поколения (NGI, Copley Scientific, Nottingham UK), подключенного 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⁻¹ 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 (см. ниже). Массу лекарственного средства, осаждающегося на каждом элементе NGI, определяли путем ВЭЖХ (см. ниже). Данный протокол повторяли три раза для каждого баллона, после чего определяли дозу тонкодисперсных частиц (FPD) и фракцию тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе (FPF_{ED}).

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) использовали для определения содержания лекарственного средства после исследований распыления. Для анализа использовали колонку Ассисоге C₁₈ 50×3 мм с размером частиц 2,6 мкм. Колонку соединяли с УФ-детектором, работающим при длинах волн 212 и 240 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.

Таблица 1

Лекарственное средство	Производительность насоса (мл·мин ⁻¹)	Подвижная фаза (градиентное элюирование)	Длина волны УФ (нм)	Температура колонки (°C)
Беклометазона дипропионат и формотерола фумарата дигидрат	1,0	Подвижная фаза А: 10 мМ ортодигидрофосфат аммония при рН 3,0 Подвижная фаза В: метанол и ацетонитрил (45:55 (об./об.))	212 и 240	40

Состав подвижной фазы изменяли, как показано ниже в табл. 2.

Таблица 2

Время (мин)	Процент подвижной фазы А (об./об.)	Процент подвижной фазы В (об./об.)
0	90	10
2,4	0	100
2,7	0	100
2,8	90	10
4,0	90	10

Результаты показаны ниже в табл. 3 и 4.

Таблица 3: характеристики распыления *in vitro* комбинированных лекарственных составов беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в HFA-134a и этаноле, определяемые дозой тонкодисперсных частиц, фракцией тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе (FPF_{ED} (%)), мас-

совым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и стандартным геометрическим отклонением (GSD).

Таблица 3

	Беклометазона дипропионат	Формотерола фумарата дигидрат
Доза тонкодисперсных частиц (мкг)	98,92	3,67
FPF _{ED} %	63,16	66,35
ММАД ± GSD (мкм)	1,41 ± 1,95	1,36 ± 2,00

Таблица 4: характеристики распыления *in vitro* комбинированных лекарственных составов беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в HFA-152a и этаноле, определяемые дозой тонкодисперсных частиц, фракцией тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе (FPF_{ED} (%)), массовым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и стандартным геометрическим отклонением (GSD).

Таблица 4

	Беклометазона дипропионат	Формотерола фумарата дигидрат
Доза тонкодисперсных частиц (мкг)	105,11	3,57
FPF _{ED} %	55,67	60,01
ММАД ± GSD (мкм)	1,57 ± 1,98	1,51 ± 2,08

Пример 2.

Был проведен ряд экспериментов для изучения влияния глицерина на характеристики распыления *in vitro* лекарственных составов беклометазона дипропионата, доставляемых из ингалятора с отмеренными дозами (MDI) с использованием HFA-152a в качестве газа-вытеснителя. Характеристики распыления комбинированных лекарственных составов изучали после первоначального получения и хранения в условиях под нагрузкой.

Фармацевтические составы беклометазона дипропионата получали в HFA-152a (Mexichem, UK). Лекарственные средства взвешивали непосредственно в стандартных 14 мл алюминиевых баллонах без покрытия (C128, Presspart, Blackburn, UK). Затем в баллоны добавляли безводный этанол в количестве 5, 10 или 15 мас.% в пересчете на общую массу состава и глицерин в количестве 0, 1 или 2 мас.% также в пересчете на общую массу состава. 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 Pamasol (Pamasol, Switzerland). Номинальная доза беклометазона дипропионата составляла 250 мкг.

Характеристики распыления *in vitro* составов исследовали сразу после получения с использованием импактора нового поколения при помощи способа, описанного выше в примере 1. Результаты показаны ниже в табл. 5.

Таблица 5: характеристики распыления *in vitro* составов беклометазона дипропионата в HFA-152a при использовании различных количеств этанола и глицерина, определяемые дозой тонкодисперсных частиц (FPM), фракцией тонкодисперсных частиц в высвобождаемой дозе (FPF_{ED} (%)), массовым медианным аэродинамическим диаметром (ММАД) и стандартным геометрическим отклонением (GSD).

Таблица 5

Масс. % этанол	Масс. % глицерин	ММАД (мкм)±GSD	FPM (мкг)	FPF _{ED} (%)
5	0	1,27 ± 1,80	114,36	65,17
	1	1,55 ± 1,93	123,94	67,97
	2	1,62 ± 2,06	120,25	65,69
10	0	1,33 ± 1,84	117,15	59,47
	1	2,09 ± 1,92	116,83	58,64
	2	2,19 ± 2,12	104,23	55,76
15	0	1,42 ± 2,02	102,86	50,99
	1	2,29 ± 2,06	96,11	48,85
	2	2,59 ± 2,12	83,04	43,57

Добавление глицерина приводит к увеличению ММАД состава, что, таким образом, позволяет оптимизировать осаждение лекарственного средства в различных участках легкого.

Пример 3.

Стабильность комбинированных лекарственных составов беклометазона дипропионата и формотерола фумарата дигидрата в газе-вытеснителе 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 комбинированных лекарственных составов беклометазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата в HFA-152a и HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия показаны ниже в табл. 6-9, соответственно.

Таблица 6: химическая стабильность беклометазона дипропионата в HFA-134a и 10 мас.% этанола в алюминиевых контейнерах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей в момент времени T=0, после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и после хранения в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Таблица 6

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	98,9	0,16
T = 1M при 25/60	98,5	0,22
T = 1M при 40/75	98,2	0,38
T = 3M при 25/60	98,1	0,41
T = 3M при 40/75	97,2	0,82

Таблица 7: химическая стабильность беклометазона дипропионата в HFA-152a и 10 мас.% этанола в алюминиевых контейнерах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей в момент времени T=0, после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и после хранения в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Таблица 7

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	99,9	<ПКО
T = 1M при 25/60	99,5	0,09
T = 1M при 40/75	99,8	0,08
T = 3M при 25/60	99,5	0,08
T = 3M при 40/75	98,9	0,12

Таблица 8: химическая стабильность формотерола fumarата дигидрата в HFA-134a и 10 мас.% этанола в алюминиевых контейнерах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей в момент времени T=0, после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и после хранения в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Таблица 8

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	99,9	0,07
T = 1M при 25/60	99,7	0,08
T = 1M при 40/75	99,2	0,11
T = 3M при 25/60	98,5	0,18
T = 3M при 40/75	97,9	0,23

Таблица 9: химическая стабильность формотерола fumarата дигидрата в HFA-152a и 10 мас.% этанола в алюминиевых контейнерах без покрытия на основе уровня в процентах и общего количества примесей в момент времени T=0, после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл. и после хранения в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл. и 25°C/60% отн.вл.

Таблица 9

Время	Уровень, % (LC)	% общего количества примесей
Начальный момент времени T = 0	99,9	0,05
T = 1M при 25/60	99,9	0,07
T = 1M при 40/75	99,5	0,09
T = 3M при 25/60	99,6	0,09
T = 3M при 40/75	99,1	0,11

Из данных, приведенных выше в табл. 6-9, можно увидеть, что фармацевтические составы бекломе-

тазона дипропионата и формотерола fumarата дигидрата имели превосходную химическую стабильность при смешивании совместно с HFA-152a в качестве газа-вытеснителя для распыления по сравнению с HFA-134a.

Результаты также позволяют предположить, что для приемлемой химической стабильности составов на основе HFA-152a не требуются баллоны с покрытием или баллоны из нержавеющей стали. Аналогично, достаточная стабильность может быть обеспечена в отсутствие добавления минеральной или органической кислоты к составам HFA-152a.

Пример 4.

Был проведен ряд экспериментов для изучения стабильности беклометазона дипропионата в HFA-134a и HFA-152a.

Фармацевтические составы беклометазона дипропионата 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 в баллоны добавляли безводный этанол в количестве 5, 10 или 15 мас.% в пересчете на общую массу состава и глицерин в количестве 0, 1 или 2 мас.% также в пересчете на общую массу состава. Затем баллоны обжимали 50 мкл клапаном (Vespak, Kings Lynn, UK), после чего баллоны наполняли газом-вытеснителем через клапан с использованием ручного оборудования для обжима/наполнения Pamasol (Pamasol, Switzerland). Номинальная доза беклометазона дипропионата составляла 250 мкг.

Стабильность различных лекарственных составов беклометазона дипропионата 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.) в алюминиевых баллонах без покрытия.

Результаты исследования химической стабильности составов беклометазона дипропионата в HFA-152a и HFA-134a в алюминиевых баллонах без покрытия показаны ниже в таблицах 10 и 11, соответственно.

Таблица 10: химическая стабильность беклометазона дипропионата в газе-вытеснителе HFA-134a при использовании различных количеств этанола и глицерина в алюминиевых баллонах без покрытия на основе общего количества примесей в момент времени T=0 и после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл.

Таблица 10

Масс. % этанол	Масс. % глицерин	% общие примеси T=0	% общие примеси T=1M при 40°C/75% отн.вл.	% общие примеси T=3M при 40°C/75% отн.вл.
5	0	0,89	1,58	2,08
	1	0,34	1,91	2,14
	2	0,55	0,78	1,18
10	0	1,16	1,82	2,21
	1	1,34	2,25	2,49
	2	1,49	1,97	2,35
15	0	1,08	2,35	4,21
	1	2,88	3,15	3,99
	2	2,95	4,22	4,89

Таблица 11: химическая стабильность беклометазона дипропионата в газе-вытеснителе HFA-152a при использовании различных количеств этанола и глицерина в алюминиевых баллонах без покрытия на основе общего количества примесей в момент времени T=0 и после хранения в течение 1 месяца (T=1M) при 40°C/75% отн.вл. и в течение 3 месяцев (T=3M) при 40°C/75% отн.вл.

Таблица 11

Масс. % этанол	Масс. % глицерин	% общие примеси T=0	% общие примеси T=1M при 40°C/75% отн.вл.	% общие примеси T=3M при 40°C/75% отн.вл.
5	0	0,08	0,16	0,35
	1	0,11	0,15	0,28
	2	0,09	0,21	0,34
10	0	0,21	0,35	0,42
	1	0,34	0,36	0,55
	2	0,23	0,29	0,31
15	0	0,56	0,89	1,11
	1	0,66	0,79	1,56
	2	0,72	0,89	1,48

Из данных, приведенных выше в табл. 10 и 11, очевидно, что стабильность беклометазона дипропионата значительно выше при всех исследуемых уровнях этанола и глицерина при использовании HFA-152a в качестве газа-вытеснителя по сравнению с HFA-134a.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая:
 - (i) лекарственный компонент, содержащий беклометазона дипропионат и формотерола фумарата дигидрат;
 - (ii) компонент газа-вытеснителя, по меньшей мере 90 мас.% которого представляет собой 1,1-дифторэтан (HFA-152a); и
 - (iii) этанол,где указанная фармацевтическая композиция представляет собой раствор.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, в которой указанная композиция содержит более чем 0.5 ppm и менее 500 ppm воды в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.
3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1, 2, в которой указанный лекарственный компонент дополнительно содержит по меньшей мере один антагонист мускариновых рецепторов длительного действия.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, в которой по меньшей мере 95 мас.% и более предпочтительно по меньшей мере 99 мас.% компонента газа-вытеснителя составляет 1,1-дифторэтан (HFA-152a).
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, в которой этанол представлен в количестве от 5 до 15 мас.% в пересчете на общую массу композиции.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, в которой образуется менее 2,0% по массе, предпочтительно менее 1,5% по массе и более предпочтительно менее 1,0% по массе общих примесей в результате разрушения беклометазона дипропионата в пересчете на общую массу беклометазона дипропионата и примесей после хранения в алюминиевых контейнерах без покрытия при 40°C и 75% относительной влажности в течение 1 месяца при использовании этанола в количестве до 15 мас.% в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, не содержащая один или более компонентов из следующих: (i) пористые микроструктуры, (ii) фармацевтически приемлемые соли хромоглициевой кислоты и недокромила, (iii) полимеры, имеющие повторяющиеся структурные звенья амида и/или сложного эфира карбоновой кислоты, (iv) поверхностно-активные вещества, (v) кислотные стабилизаторы.
8. Ингалятор с отмеренными дозами (MDI), оборудованный герметичным аэрозольным контейнером под давлением, содержащим композицию по любому из пп.1-7.

