

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291710** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.08.04

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.12.02

(54) **ЕМКОСТЬ ИЗ НЕРЖАВЕЮЩЕЙ СТАЛИ ДЛЯ НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ
ИНГАЛЯТОРОВ ОТМЕРЕННЫХ ДОЗ**

(86) **РСТ/ЕР2019/083347**

(87) **WO 2021/110239 2021.06.10**

(71) Заявитель:
КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Дзамбелли Энрико, Бонелли Сауро,
Копелли Диего, Дальи Альбери
Массимильяно, Усберти Франческа
(IT)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение главным образом относится к емкости из нержавеющей стали для применения в устройстве для ингаляций с отмеренной дозой, содержащей состав аэрозоля, содержащий бромид гликопиррония и формотерол или их соль, или сольват, необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, обладающий высокой стабильностью.

202291710
A1

202291710
A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573726EA/081

ЕМКОСТЬ ИЗ НЕРЖАВЕЮЩЕЙ СТАЛИ ДЛЯ НАХОДЯЩИХСЯ ПОД ДАВЛЕНИЕМ ИНГАЛЯТОРОВ ОТМЕРЕННЫХ ДОЗ ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к составу раствора аэрозоля, предназначенному для применения с использованием находящегося под давлением ингалятора отмеренной дозы (pMDI), содержащему бромид гликопиррония и формотерол или его соль, или сольват указанной соли, необязательно в комбинации с ингаляционным кортикостероидом (ICS), стабилизированные определенным количеством минеральной кислоты, причем указанный состав содержится в емкости, изготовленной из нержавеющей стали.

Кроме того, изобретение относится к применению такого находящегося под давлением ингалятора отмеренной дозы, содержащего указанный состав в емкости из нержавеющей стали, для предупреждения и терапии заболеваний дыхательных путей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Бромид гликопиррония (также известный как гликопирролат) представляет собой антихолинергическое средство, являющееся антагонистом мускариновых рецепторов М3, используемый для снижения слюноотделения, ассоциированного с введением определенных анестетиков, и в качестве вспомогательной терапии против пептических язв. Также было описано, что он является эффективным для лечения астматических симптомов (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

WO 2005/107873 относится к применению гликопирролата для лечения астмы детского возраста.

В WO 01/76575 описан состав с контролируемым высвобождением для легочной доставки гликопирролата, предназначенный для применения для лечения респираторных заболеваний, в частности, хронического обструктивного заболевания легких (COPD). WO 01/76575 сфокусирована, в частности, на сухих порошковых составах, пригодных для доставки посредством ингалятора сухих порошков (DPI).

В WO 2005/074918 описаны комбинации гликопирролата с глюкокортикоидными лекарственными средствами и их применение для лечения заболеваний дыхательных путей.

WO 2005/110402 относится к комбинациями гликопирролата с агонистом бета-2 класса индана или класса производных бензотиазол-2-она для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

WO 2006/105401 относится к комбинациям антихолинергического средства, кортикостероида и агониста бета-2 длительного действия для предупреждения и лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей; гликопирролат представлен среди необязательных антихолинергических средств.

В частности, в WO 2007/057223 и WO 2007/057222 описано, что комбинации бромида гликопиррония с противовоспалительным стероидом, частности мометазона фууроатом, обеспечивают терапевтическую пользу при лечении воспалительных и

обструктивных заболеваний дыхательных путей.

WO 2007/057221 и WO 2007/057219, соответственно, относятся к комбинациям соли гликопиррония с агонистом бета-2, являющимся производным инданила (или аналогом), или с противовоспалительным стероидом, в частности, мометазона фууроатом.

В примере 4 WO 00/07567 описан суспензионный состав аэрозоля, где к смеси микронизированных активных веществ, а именно, формотерола fumarата, бромида гликопиррония и кромогликата динатрия, добавлена смесь пропеллентов из HFA и монооксида азота, вместе с 2% по массе этанола.

В монографии, касающейся бромида гликопиррония "Martindale. The complete drug reference", Jan. 2002, (стр.467) показано, что в исследованиях совместимости этого вещества с водными инфузионными растворами для инъекций и добавками, стабильность бромида гликопиррония была сомнительной при pH выше 6 вследствие сложноэфирного гидролиза.

В US 2002/025299 описаны находящиеся под давлением составы раствора аэрозоля с различными активными ингредиентами, среди которых представлен формотерол или его комбинации со стероидом, таким как беклометазона дипропионат, или с антихолинергическим атропин-подобным производным, таким как бромид ипратропия, бромид окситропия, бромид тиотропия, дополнительно подкисленные HCl и хранящиеся в описанных емкостях, таких как из нержавеющей стали или анодированного алюминия, или даже покрытых инертным органическим покрытием.

В WO 2005/074900 описана ингалируемая комбинация антихолинергического средства с бета-2 миметиком для лечения воспалительных или обструктивных респираторных заболеваний, в примерах показаны составы (R, R)-энантиомера бромида гликопиррония в комбинации с формотеролом, либо в качестве состава для DPI, либо в качестве суспензии для pMDI.

В US 2006/0257324 описана доставка комбинации двух или более растворенных лекарственных средств в системе пропеллент HFA-соразтворитель, по существу имеющих одинаковое распределение частиц и, таким образом, позволяющее их совместное депонирование в одной и той же области легких. Описанные в указанном документе составы включают агонист бета-2 (в качестве примеров которого приводятся формотерол или кармотерол) и кортикостероид (в качестве примера которого приводится беклометазона дипропионат), или антихолинергическое средство, такое как бромид ипратропия, окситропия, тиотропия или гликопиррония, последний из которых только в общем цитирован в описании.

Формотерол представляет собой лекарственное средство, являющегося агонистом адренергических рецепторов бета-2, способным расслаблять гладкие мышцы бронхов и открывать дыхательные пути, облегчая состояния, сопровождающиеся хрипами. Его часто используют в качестве формотерола fumarата для контроля астмы и других респираторных состояний. Известно, что растворы аэрозоля формотерола fumarата являются относительно нестабильными и имеют короткий срок хранения при хранении в неоптимальных условиях.

В WO 2011/076843 заявитель далее описал состав раствора аэрозоля для pMDI,

содержащий бромид гликопиррония в комбинации с формотеролом или его солями, необязательно включающий ингаляционный кортикостероид, такой как BDP или будезонид, в который добавлено подходящее количество минеральной кислоты для достижения надлежащей стабилизации конечного состава. Кроме того, описанные выше составы позволяли поддержание количества продукта деградации, упоминаемого в указанном документе как DP3, на низких уровнях.

Отмечалось, что при использовании относительно высоких количеств кислоты в качестве стабилизирующего адъюванта для компонентов, представляющих собой как формотерол, так и гликопирроний, количество DP3 может возрасти до более высоких уровней при определении, например, после хранения в течение 3 месяцев при 25°C, относительной влажности 60%.

Таким образом, как описано, например, в WO 2011/076843, дополнительная стадия, включающая удаление кислорода из свободного пространства баллончика с аэрозолем, например, путем включения стадии вытеснения кислородом посредством вакуумного обжима в процессе заполнения канистры аэрозолем, может быть пригодной для контроля содержания DP3.

В ходе разработки состава продукт деградации DP3 был идентифицирован как N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид (см. аналитические детали в экспериментальном разделе).

Поскольку образование этого продукта деградации DP3, когда он количественно определяется на уровне, значительно превышающем порог идентификации/качественного определения ($\geq 1,0\%$ масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание [как определено в Руководстве ICH Q3B(R2)]) может представлять потенциальную проблему для этих комбинированных составов для pMDI, способы снижения содержания DP3 ниже приемлемого порога, отличные от известных способов, вовлекающих удаление кислорода и требующих специализированной стадии вытеснения при заполнении баллончика для аэрозоля в ходе производства, могли бы быть особенно преимущественными.

По существу, таким образом, было бы желательным предоставление клинически полезного комбинированного продукта аэрозоля, который сочетает в себе терапевтическую пользу формотерола или его солей или сольватов указанных солей и бромида гликопиррония, необязательно совместно с дополнительными активными ингредиентами, такими как ингаляционные кортикостероиды, в частности, беклометазона дипропионат или будезонид, так чтобы каждый индивидуальный фармацевтически активный компонент надлежащим образом доставлялся в легкие в эффективных и неизменных дозах на протяжении длительного периода применения продукта, и в идеальном случае без необходимости в конкретных условиях температуры или влажности при хранении, которые могут в ином случае потребоваться для поддержания низких уровней продуктов деградации, таких как DP3.

В WO 2015/101576 и в WO 2015/101575 заявителя настоящей заявки количество DP3

в составах раствора HFA 134a-этанол, содержащих формотерол и бромид гликопиррония оставалось ниже предела обнаружения (т.е. 0,10% масс./масс. в отношении теоретического содержания формотерола fumarата) при хранении в условиях ускоренной деградации при 25°C и относительной влажности 60% (RH) в течение по меньшей мере 3 месяцев, соответственно, в алюминиевых емкостях, покрытых изнутри смолой, содержащей фторированный полимер этилен-пропилен (FEP), или в емкостях, оборудованных клапанами, содержащими по меньшей мере уплотнительное кольцо из бутилкаучука.

Авторы изобретения в рамках настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что надлежащее хранение в емкостях для аэрозоля из нержавеющей стали указанного выше состава комбинации, включающей бромид гликопиррония и формотерол или их соль или сольват указанной соли, и необязательно ICS, в дополнение к минимизации количеств продуктов деградации в ходе их срока хранения, в частности, DP3, даже ниже порога детекции, например, как определяют после хранения в условиях тяжелой температуры и влажности, могло улучшить также экологическую устойчивость продукта, избегая бесполезного расхода энергии, расточения ресурсов и обеспечивая более экологически "чистый" продукт.

Фторуглеродные полимеры, часто используемые для покрытия внутренних поверхностей емкости (для устранения адгезии частиц или отложения на стенке емкости для суспензионных составов или для повышения химической стабильности составов раствора) предпочтительно выбирают из чистого перфторалкоксиалкилена (PFA), политетрафторэтилена (PTFE), полимеров фторированный этилен-пропилен (FEP) и смесей, например, таких как смеси с полиэфирсульфоном (PES).

Обычно используемые способы нанесения покрытия включают напыление изнутри предварительно сформированных емкостей, погружение или электростатическое покрытие сухим порошком, после каждого из которых следует отверждение. Многие из этих процессов требуют применения растворителей, которые затем должны быть удалены и использования высоких температур (вплоть до 400°C, когда является необходимым отверждение) и в любом случае высокого расхода энергии.

Таким образом, использование емкости из нержавеющей стали позволяет избежать дополнительных стадий нанесения полимерного покрытия на металлическую емкость для аэрозоля, вовлекающую транспортировку материалов от производителя емкости в компанию, специализирующуюся на процессе нанесения покрытия (часто организация подрядного производства (СМО)), а затем производителю готового находящегося под давлением продукта аэрозоля. Более того, емкость, изготовленная из нержавеющей стали, может быть проще утилизирована, чем покрытая полимером алюминиевая емкость, в которой в ходе ее переработки и вторичного применения путем плавки может произойти возгорание материала покрытия с образованием дыма и пара, потенциально вредоносных для воздуха и окружающей среды.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтическому составу

раствора аэрозоля для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, содержащему:

(а) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от приблизительно 5 мкг до приблизительно 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль или сольват в дозировке в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг на срабатывание;

(с) пропеллент HFA;

(d) соразтворитель;

(е) стабилизирующее количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид,

причем указанный состав содержится в емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали.

В соответствии с настоящим изобретением, количество продукта деградации N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида, далее сокращенно обозначаемого как DP3, составляет менее 0,10% масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание, которое является пределом количественного определения при хранении в условиях ускоренной деградации при 25°C и относительной влажности 60% (RH) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

Необязательно, состав дополнительно содержит ингаляционный кортикостероид, выбранный из группы, состоящей из беклометазона дипропионата, мометазона фууроата, будезонида, флунизолида, флукаризона пропионата, флукаризона фууроата, циклесонида, триамцинолона, триамцинолона ацетонида, метилпреднизолона и преднизона, где беклометазона дипропионат является особенно предпочтительным.

В другом аспекте изобретение относится к емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали, содержащей состав фармацевтического раствора, причем указанная емкость для аэрозоля предназначена для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, где указанный раствор содержит:

(а) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от приблизительно 5 мкг до приблизительно 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль или сольват в дозировке в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг на срабатывание;

(с) пропеллент HFA;

(d) соразтворитель;

(е) стабилизирующее количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид, как описано выше, предпочтительно беклометазона дипропионат.

В другом аспекте изобретение относится к способу уменьшения количества продукта деградации N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида (указываемого в настоящем описании как DP3) в ходе

срока хранения фармацевтического состава раствора аэрозоля, предназначенного для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, содержащего:

(a) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от приблизительно 5 мкг до приблизительно 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль или сольват в дозировке в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг на срабатывание;

(c) пропеллент HFA;

(d) сорастворитель;

(e) стабилизирующее количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид, как описано выше, предпочтительно беклометазона дипропионат, причем указанный способ включает нахождение указанного выше состава в металлической емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали.

В другом аспекте изобретение относится к находящемуся под давлением ингалятору отмеренной дозы, включающему емкость для аэрозоля, изготовленную из нержавеющей стали, в качестве контейнера для фармацевтического состава раствора, содержащую:

(a) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от приблизительно 5 мкг до приблизительно 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль или сольват в дозировке в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг на срабатывание;

(c) пропеллент HFA;

(d) сорастворитель;

(e) стабилизирующее количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид, как описано выше, предпочтительно беклометазона дипропионат.

В другом аспекте изобретение относится к емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали, в качестве контейнера для фармацевтического состава раствора, предназначенного для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, причем указанный раствор содержит:

(a) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от приблизительно 5 мкг до приблизительно 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль или сольват в дозировке в диапазоне от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг на срабатывание;

(c) пропеллент HFA;

(d) сорастворитель;

(e) стабилизирующее количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид, как описано выше, предпочтительно беклометазона дипропионат.

В следующем аспекте изобретение относится к применению состава аэрозоля, как описано выше, содержащегося в емкости из нержавеющей стали, для предупреждения

и/или лечения обструктивного респираторного нарушения, включая астму и COPD.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Как указано выше, в одном аспекте настоящее изобретение относится к составу рMDI, содержащему формотерола фумарат, бромид гликопиррония и необязательно кортикостероид, который при хранении в емкости из нержавеющей стали демонстрирует улучшенную стабильность, как определяют, например, путем оценки количества продуктов деградации, в частности, N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида (обозначаемого в настоящем описании как DP3). В этом отношении неожиданно было обнаружено, что, когда описанный в настоящем описании состав раствора, содержащий формотерола фумарат, бромид гликопиррония и необязательно кортикостероид, хранят в емкости, изготовленной из нержавеющей стали, количество продукта деградации DP3 является значительно меньшим, чем предел количественного определения. Иными словами, это означает, что количество DP3, обнаруживаемое, когда указанный состав раствора хранят в емкости из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением, составляет менее 0,10% масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание, как подробно описано в настоящем описании ниже.

В действительности, неожиданно было обнаружено, что при использовании емкости для аэрозоля из нержавеющей стали фармацевтический состав раствора аэрозоля, как подробно описано в настоящем описании, демонстрирует профиль деградации, который является не только пригодным для надлежащего применения в области респираторных заболеваний, но также демонстрирует удобную стабильность с течением времени, даже в жестких условиях, например, таких как хранение при 25°C и относительной влажности 60% (RH) в течение по меньшей мере 3 месяцев. Нахождение и хранение состава раствора, как описано в настоящем описании во всех предпочтительных вариантах осуществления, в емкости из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением, в действительности, позволяет сохранять уровень продукта деградации DP3 N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида значительно ниже порога обнаружения 0,10% масс./масс. (относительно теоретического содержания формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание). Является общепризнанным, что указанный продукт деградации DP3, главным образом, образуется путем взаимодействия формотерола и бромида гликопиррония, как можно определить, например, когда состав хранят в течение длительного времени или в условиях ускоренной деградации при 25°C и относительной влажности 60% (RH) в течение по меньшей мере 3 месяцев, независимо от используемого типа дозирующего клапана.

Более того, неожиданно в рамках настоящего изобретения было обнаружено, что находящийся под давлением состав раствора аэрозоля, содержащийся в емкости из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением, когда он был произведен с определенным баллончиком, после хранения в течение по меньшей мере 3 месяцев при 25°C и 60% RH, в дополнение к уровню продукта деградации DP3 ниже предела

количественного определения 0,10% масс./масс. (относительно теоретического содержания формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание) продемонстрировал общий уровень продуктов деградации формотерола в пределах приемлемых пределов ниже 10% масс./масс. (относительно теоретического содержания формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание), предпочтительно ниже 3% масс./масс. и наиболее предпочтительно ниже 2% масс./масс.

Преимущественно, также было обнаружено, что поддержание остаточного уровня формотерола фумарата превышает 90% масс./масс., предпочтительно превышает 92% масс./масс. и наиболее предпочтительно превышает 95% масс./масс. относительно его первоначального содержания, когда раствор содержится в емкости из нержавеющей стали в соответствии с изобретением. Помимо вышеупомянутых преимуществ, использование емкости из нержавеющей стали позволяет поддержание уровней бромида гликопиррония и необязательного ингаляционного кортикостероида такими же, как и соответствующие первоначальные уровни.

Бромид гликопиррония, химически определяемый как бромид 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, имеет два хиральные центра, соответствующих четырем потенциальным различным стереоизомерам с конфигурациями (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- и (3S,2'S)-. Для применения настоящего изобретения на практике можно использовать бромид гликопиррония в форме любого из этих чистых энантиомеров или диастереомеров, или любой их комбинации. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения используют рацемическую (трео) смесь, состоящую из бромида (3S, 2'R)- и (3R, 2'S)-3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния, широко применяемую в терапии, также известную как гликопирролат и определяемую в настоящем описании ниже как бромид гликопиррония. Дозировка бромида гликопиррония находится в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание, предпочтительно от 6 до 25 мкг на срабатывание, наиболее предпочтительно 12,5 или 25 мкг на срабатывание. Бромид гликопиррония в составе, находящемся в емкости из нержавеющей стали по изобретению, присутствует в количестве, предпочтительно находящемся в диапазоне от 0,004 до 0,12% масс./масс., предпочтительно от 0,005 до 0,090% масс./масс., более предпочтительно от 0,06 до 0,045% масс./масс., где % масс./масс. означает количество по массе компонента, выраженное в процентах относительно общей массы композиции, когда емкости оборудованы клапанами, доставляющими объем состава в диапазоне от 50 до 100 мкл на срабатывание. Наиболее предпочтительное количество бромида гликопиррония составляет от 0,007 до 0,035% масс./масс., когда его используют с клапаном, доставляющим объем состава 63 мкл на срабатывание.

Бромид гликопиррония является коммерчески доступным, или он может быть синтезирован способом, известным в данной области (см., например, US 2956062 или Franko BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960).

Формотерол, обычно используемый в терапии в качестве рацемической смеси (R, R), (S, S), химически определяют как (\pm) , (R*, R*)-N-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-

метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формаимид. Формотерол может иметь форму свободного основания, или его соли или сольвата. В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения формотерол предоставляют в форме его fumarата, и более предпочтительно форма сольвата соли формотерола представляет собой формотерола fumarата дигидрат. Дозировка формотерола fumarата дигидрата находится в диапазоне от 1 до 24 мкг на срабатывание, более предпочтительно от 6 до 12 мкг на срабатывание, причем особенно предпочтительной является дозировка 6 мкг или 12 мкг. Формотерола fumarата дигидрат присутствует в составе, содержащемся в емкости из нержавеющей стали по изобретению, в количестве в диапазоне от 0,001 до 0,11% масс./масс. и предпочтительно от 0,001 до 0,053% масс./масс., когда емкости оборудованы клапанами, доставляющими объем состава в диапазоне от 50 до 100 мкл, наиболее предпочтительное количество формотерола fumarата дигидрата составляет от 0,001 до 0,032% масс./масс., когда его используют с клапаном, доставляющим объем состава 63 мкл на срабатывание.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к составу, содержащему формотерол, бромид гликопиррония, пропеллент HFA, соразтворитель, предпочтительно этанол, минеральную кислоту, предпочтительно 1 M HCl и ингаляционный кортикостероид.

В этом отношении предпочтительный ингаляционный кортикостероид выбран из группы из беклометазона дипропионата, будезонида или его 22R-эпимера, циклесонида, флунизолида, флукаризона пропионата, флукаризона фууроата, мометазона фууроата, бутиксокорта, триамцинолона ацетонида, триамцинолона, метилпреднизолона, преднизона, лотепреднола и рофлепонида. Предпочтительно указанным ингаляционным кортикостероидом является беклометазона дипропионат (BDP) или будезонид. В одном более предпочтительном варианте осуществления указанным ингаляционным кортикостероидом является беклометазона дипропионат (BDP).

Ингаляционный кортикостероид присутствует в дозировке в диапазоне от 20 до 1000 мкг на срабатывание, предпочтительно в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание. В предпочтительных вариантах осуществления беклометазона дипропионат (BDP) присутствует в дозировке 50, 100, 200 или 250 мкг на срабатывание, более предпочтительно 100 или 200 мкг на срабатывание. Предпочтительно BDP присутствует в составе, содержащемся в емкости из нержавеющей стали по изобретению в количестве от 0,04 до 1,1% масс./масс., более предпочтительно от 0,066 до 0,556%, когда емкости оборудованы клапанами, доставляющими объем состава в диапазоне от 50 до 100 мкл, наиболее предпочтительное количество BDP составляет от 0,07 до 0,331% масс./масс., когда его используют с клапаном, доставляющим объем состава 63 мкл на срабатывание.

Предпочтительно, чтобы все из фармацевтически активных компонентов состава по изобретению были растворены в смеси пропеллента и соразтворителя по существу полностью и равномерно. Это означает, что состав по изобретению предпочтительно представляет собой состав раствора.

Как предусматривается в настоящем описании, "растворен по существу полностью

и равномерно" означает, что конечный состав имеет жидкую форму, по существу свободную от преципитата или нерастворимого осадка.

Поскольку настоящее изобретение предпочтительно относится к составу раствора, где активные ингредиенты полностью растворены в составе, когда в описании в общем цитируется формотерола фумарат, подразумеваются как форма формотерола фумарата, так и форма формотерола фумарата дигидрата, который является его формой сольвата, доступной в продаже.

Сорастворитель, содержащийся в составах, содержащихся в емкости из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно характеризуется наличием более высокой полярности, чем пропеллент, и может включать одно или несколько веществ, таких как фармацевтически приемлемый спирт и/или многоатомный спирт, в основном предназначенный для солюбилизации фармацевтически активных компонентов композиции, предпочтительно формотерола фумарата, бромида гликопиррония и необязательно ингаляционный кортикостероид, в выбранном пропелленте.

Предпочтительно, сорастворитель представляет собой низший разветвленный или линейный алкиловый (C₁-C₄) спирт, более предпочтительно выбранный из изопропилового спирта и этанола, более предпочтительно этанола. В одном особенно предпочтительном варианте осуществления сорастворителем является безводный этанол.

Сорастворитель в форме многоатомного спирта, когда он присутствует, предпочтительно выбран из: глицерина, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля.

Концентрация сорастворителя, как правило, варьируется в зависимости от конечной концентрации активных ингредиентов в составе или типа пропеллента. В одном варианте осуществления сорастворителем является безводный этанол, предпочтительно в концентрации, пригодной для полного растворения активных ингредиентов в составе, который присутствует в количестве от 5 до 30% масс./масс., предпочтительно от 7 до 25% масс./масс., более предпочтительно от 10 до 15% масс./масс. и наиболее предпочтительно 12% масс./масс.

Компонент состава, представляющий собой пропеллент, который содержится в емкости из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой подходящий сжиженный под давлением пропеллент, и предпочтительно он представляет собой гидрофторалкан (HFA) или смесь различных HFA. В одном варианте осуществления пропеллент выбран из группы, состоящей из HFA 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан), HFA 152a (1,1-дифторэтан) и их смесей. В одном предпочтительном варианте осуществления пропеллент представляет собой HFA 134a или HFA152a. HFA могут присутствовать в составе в количестве в диапазоне от 70 до 95% масс./масс., предпочтительно от 80 до 93% масс./масс.

Минеральная кислота может представлять собой любую фармацевтически приемлемую одноосновную или многоосновную кислоту, такую как, но не ограничиваясь ими: галогенводородные кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная,

йодистоводородная и фтористоводородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота и галогеновые оксокислоты. Кислота, как правило, присутствует в количестве, достаточном для стабилизации бромида гликопиррония и формотерола по существу полностью и равномерно. В этом отношении, предпочтительное количество минеральной кислоты представляет собой количество кислоты, эквивалентное 1 М хлористоводородной кислоте (HCl), предпочтительно в диапазоне от 0,1 до 0,3 мкг/мкл состава, более предпочтительно от 0,15 до 0,28 мкг/мкл, еще более предпочтительно от 0,18 до 0,26 мкг/мкл. Это количество 1 М HCl, присутствующее в составе, содержащемся в емкости из нержавеющей стали по изобретению, соответствует количествам от 0,011 до 0,033% масс./масс., более предпочтительно от 0,016 до 0,031% масс./масс., когда емкости оборудованы клапанами, доставляющими объем состава в диапазоне от 50 до 100 мкл, наиболее предпочтительное количество 1 М HCl составляет от 0,017 до 0,029% масс./масс., когда его используют с клапаном, доставляющим объем состава 63 мкл на срабатывание.

Предпочтительно минеральная кислота представляет собой 1 М HCl, и в составе по изобретению молярность, отличная от 1 М или альтернативные неорганические кислоты, могут заменять 1 М HCl. Необязательно состав раствора аэрозоля, предусматриваемый в рамках настоящего изобретения, может содержать другие фармацевтические эксципиенты или добавки, известные в данной области. В частности, состав согласно изобретению может содержать один или несколько слаболетучих компонентов. Слаболетучие компоненты могут быть пригодными, например, для увеличения массового медианного аэродинамического диаметра (MMAD) частиц аэрозоля при срабатывании ингалятора и/или для повышения растворимости активного ингредиента в смеси пропеллент/состастворитель.

Слаболетучий компонент, когда он присутствует, предпочтительно имеет давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа, еще более предпочтительно ниже 0,05 кПа. Примерами подходящих слаболетучих компонентов являются сложные эфиры, предпочтительно выбранные из изопропилмиристата, аскорбилмиристата и сложных эфиров токоферола; гликоли, предпочтительно выбранные из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и глицерина; и поверхностно-активные вещества, предпочтительно выбранные из насыщенных органических карбоновых кислот, предпочтительно лауриновой, миристиновой, стеариновой кислоты и ненасыщенных карбоновых кислот, предпочтительно олеиновой или аскорбиновой кислоты.

Количество слаболетучего компонента может варьироваться от 0,1 до 10% масс./масс., предпочтительно от 0,5 до 5% масс./масс., более предпочтительно от 1 до 2% масс./масс.

Доставляемые дозы индивидуальных фармацевтически активных компонентов состава зависят от типа компонента и типа и тяжести заболевания, однако предпочтительно являются такими, что терапевтическое количество активного ингредиента доставляется за одно или два срабатывания. Как правило, дозы активных ингредиентов находятся в диапазоне приблизительно 0,5-1000 мкг на срабатывание, предпочтительно

приблизительно 1-300 мкг/срабатывание, или приблизительно 5-150 мкг/срабатывание.

Фармацевтический состав по изобретению содержится в емкости из нержавеющей стали, пригодной для применения в устройстве рMDI, известном в данной области.

В соответствии с изобретением, емкости для аэрозоля изготавливают из нержавеющей стали. Предпочтительная категория нержавеющей стали, пригодная для фармацевтического применения, выбрана из: категорий 904L, 316, 316L, 305, 304, 304L, 6Mo и 2205.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическому составу раствора аэрозоля, предназначенному для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, содержащему:

(a) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание, предпочтительно от 6 до 25 мкг на срабатывание, наиболее предпочтительно 12,5 или 25 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль, или сольват указанной соли, в дозировке в диапазоне от 1 до 24 мкг на срабатывание, более предпочтительно от 6 до 12 мкг на срабатывание, причем особенно предпочтительной является дозировка 6 мкг или 12 мкг;

(c) пропеллент HFA в количестве в диапазоне от 70 до 95% масс./масс., предпочтительно от 80 до 93% масс./масс.;

(d) соразтворитель, состоящий из этанола, в концентрации составляющей от 5 до 30% масс./масс., предпочтительно от 7 до 25% масс./масс., более предпочтительно от 10 до 15% масс./масс. и наиболее предпочтительно 12% масс./масс.;

(e) стабилизированное количество минеральной кислоты; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид, выбранный из беклометазона дипропионата, в дозировке 50, 100, 200 или 250 мкг на срабатывание, предпочтительно 100 или 200 мкг,

где указанный состав содержится в емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали.

Емкость, как правило, запечатана отмеряющим клапаном для доставки терапевтически эффективной дозы активных ингредиентов, в соответствии со способами, известными в данной области. Как правило, отмеряющий клапан в сборе включает ободок, имеющий отверстие в нем, формованный корпус, соединенный с уплотнительным кольцом, в котором содержится отмеряющая камера, стержень, состоящий из центральной части и удлинения центральной части, внутреннего или наружного уплотнения вокруг отмеряющей камеры, пружину вокруг центральной части и уплотнительное кольцо для предотвращения утечки пропеллента через клапан.

Уплотнительное кольцо и уплотнители вокруг отмеряющего клапана могут содержать эластомерный материал, выбранный из EPDM (этиленпропилендиеновый мономер), неопрена и бутилкаучука. Среди бутилкаучуков предпочтительно выбирают хлорбутил- и бромбутилкаучук. Особенно предпочтительным является каучук EPDM.

Отмеряющая камера, центральная часть и удлинение центральной части изготовлены с использованием подходящих материалов, таких как нержавеющая сталь,

полиэферы (например, полибутилентерефталат (PBT)) или ацетали. Пружина изготовлена из нержавеющей стали, иногда включающей титан. Ободок может быть изготовлен из металла, например, алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Подходящие клапаны доступны от изготовителей, например, таких как Valois-Aptar, Bepak plc, V.A.R.I., 3M-Neotech Ltd, Rexam, Coster.

pMDI приводится в действие отмеряющим клапаном, способным доставлять объем в диапазоне от 25 до 150 мкл, предпочтительно в диапазоне от 50 до 100 мкл.

Каждый заполненный баллончик в целях удобства устанавливается в распределяющее устройство перед применением, получая ингалятор отмеренной дозы для введения лекарственного средства в легкие пациента. Подходящие распределяющие устройства содержат, например, привод клапана и цилиндрический или конусоподобный ход, через который лекарственное средство может быть доставлено из заполненного баллончика через отмеряющий клапан в рот пациента, как например, мундштучный дозатор.

В типичной компоновке стержень клапана установлен в гнезде стержня клапана, в блоке форсунки которого имеется отверстие, ведущие в расширительную камеру. Расширительная камера имеет выходное отверстие в мундштук. Обычно являются пригодными выходные отверстия дозатора, имеющие диаметр в диапазоне от 0,10 до 0,45 мм и длину от 0,30 до 1,7 мм.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения может быть пригодным использование отверстий дозатора, имеющих диаметр в диапазоне от 0,12 до 0,30 мм. Использование указанных мелких отверстий также может повышать длительность образования облака и, таким образом, может облегчать координирование образования облака при медленном вдохе пациента.

Необязательно можно использовать устройство pMDI, имеющее емкость из нержавеющей стали, содержащую состав по изобретению, вместе с подходящими вспомогательными устройствами, способствующими правильному применению ингалятора. Указанные вспомогательные устройства являются коммерчески доступными и, в зависимости от их формы и размера, известны как "дистанцирующие элементы", "резервуары" или "расширительные камеры". Кроме того, состав по изобретению может вводиться через дозатор, оборудованный механическим или электронным счетчиком доз или индикатором дозы, известными в данной области. Такой счетчик доз или индикатор дозы может демонстрировать, соответственно, количество или диапазон введенных доз и/или количество или диапазон доз, все еще остающихся в емкости.

В соответствии со следующим аспектом изобретения предусматривается способ заполнения аэрозольного ингалятора составом по изобретению. Для получения крупномасштабных партий для коммерческого производства заполненных баллончиков можно использовать общепринятые способы массового производства и аппаратуру, хорошо известные в области производства фармацевтических аэрозолей.

Упакованный состав по изобретению является пригодным в течение длительных периодов времени при хранении в нормальных условиях температуры и влажности. В

предпочтительном варианте осуществления упакованный состав является стабильным в течение 3 месяцев при 25°C и 60% RH, более предпочтительно в течение по меньшей мере 6 месяцев. Стабильность оценивают путем измерения содержания остаточного активного ингредиента и подсчета примесей/продуктов деградации. "Стабильный" состав, как определено в настоящем описании, означает, что содержание остаточных активных ингредиентов составляет по меньшей мере приблизительно 90% масс./масс. (что представляет собой содержание в процентах по массе относительно первоначального содержания в момент времени 0), предпочтительно по меньшей мере приблизительно 95% масс./масс., и что общее содержание продукта деградации составляет не более чем приблизительно 10% по массе относительно первоначального содержания активного ингредиента в момент времени 0, предпочтительно не более чем приблизительно 5% по массе в данный момент времени при определении посредством ВЭЖХ/UV-VIS.

Оптимизированные стабильные составы удовлетворяют спецификациям, требуемым Руководством ICH Q1A(R2) в отношении тестирования стабильности лекарственного продукта для цели регистрации лекарственного средства.

ПРИМЕР 1

Стабильность состава раствора аэрозоля с тройной комбинацией, хранящегося при 25°C и относительной влажности 60% (RH)

Проводили исследование для изучения стабильности тройной комбинации формотерола fumarата (FF), бромида гликопиррония (GLY) и беклометазона дипропионата (BDP) в составе раствора аэрозоля, как показано в таблице 1, который хранили в течение 3 месяцев при 25°C и относительной влажности 60% (RH) в емкостях разных типов, закрытых различными типами клапанов.

Таблица 1: Компоненты состава раствора аэрозоля тройной комбинации формотерола fumarата (FF) дигидрата, бромида гликопиррония (GLY) и беклометазона дипропионата (BDP). Содержание % масс./масс. означает процентное содержание по массе каждого компонента относительно общей массы композиции.

Компонент	Масса в мкг на срабатывание (63 мкл)	Масса в мкг/мкл	Содержание % (масс./масс.)
BDP	100	1,59	0,135
FF дигидрат	6	0,095	0,0081
GLY	12,5	0,20	0,0169
Этанол (безводный)	8856	140,57	12,000
1 M HCl	14	0,22	0,0019
HFA 134a	64811,52	1028,75	87,820

Партии образцов хранились перевернутыми, таким образом, имитируя наихудшие условия для стабильности лекарственного средства.

3 баллончика на каждую партию анализировали в отношении остаточного содержания активных ингредиентов и общих продуктов деградации формотерола (среди которых DP3, соответствующий N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамиду) в момент проверки через 3 месяца.

Структуру DP3 идентифицировали посредством экспериментов ВЭЖХ/MS/MS, проведенных на деградированных образцах тройной комбинации формотерола fumarата, бромида гликопиррония и беклометазона дипропионата в составе раствора аэрозоля.

Для определения положения замещающего атома брома получали тройную комбинацию дейтерированного формотерола fumarата (N-(3-дейтеро)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамид), бромида гликопиррония и беклометазона дипропионата в простых алюминиевых емкостях, закрытых клапанами с уплотнителями из каучука EPDM (этиленпропилендиеновый мономер) (RB700 от Vespak) и хранившихся при 40°C и 75% RH в течение 1 месяца. Анализ продуктов деградации показал, что атом дейтерия в дейтерированном формотерола fumarате был замещен атомом брома, обеспечивая продукт деградации DP3. Более того стандарт N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида синтезировали и охарактеризовывали посредством анализа ¹H-ЯМР и MS/MS. Спектр MS/MS стандарта N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида продемонстрировал паттерн фрагментации, сравнимый с паттерном фрагментации DP3.

Остаточное содержание каждого активного ингредиента, DP3 и общее количество продуктов деградации формотерола определяли с использованием валидированного способа ВЭЖХ/UV-VIS. Для подтверждения молекулярной массы обнаруженных продуктов деградации в каждой емкости использовали детектор спектра масс.

Результаты, обобщенно представленные в приведенной ниже таблице 2, показали, что после 3 месяцев при 25°C/относительной влажности 60% (RH), конфигурации, имеющие наилучшие результаты с точки зрения более высокого содержания активного ингредиента (в частности, бромида гликопиррония и формотерола), наиболее низкие уровни общих продуктов деградации формотерола (относительно теоретического содержания формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание) и неожиданно уровня продукта деградации DP3 ниже предела количественного определения 0,10% масс./масс. (относительно теоретического содержания формотерола fumarата 6 мкг/срабатывание), представляли собой конфигурации, где состав хранили в емкостях, изготовленных из нержавеющей стали в соответствии с настоящим изобретением.

Как может быть понятно, состав по изобретению, упакованный в емкости из нержавеющей стали, продемонстрировал уровень продукта деградации DP3 даже ниже предела количественного определения 0,10% масс./масс. (относительно первоначального содержания формотерола fumarата), общие уровни продуктов деградации формотерола ниже 2% масс./масс. (относительно первоначального содержания формотерола fumarата) и

сохранение остаточного уровня формотерола fumarата, наиболее нестабильного компонента композиции, выше 95% масс./масс. после хранения в указанных условиях.

Таблица 2: Результаты испытания стабильности, проведенного для состава, хранившегося в течение 3 месяцев при 25°C и относительной влажности 60% (RH)

ЕМКОСТЬ	КЛАПАН	ОБЖИМ	ОСТАТОЧ НЫЙ FF (% масс./масс. против момента времени 0)	ОСТАТОЧН ЫЙ GLY (% масс./масс. против момента времени 0)	ОСТАТОЧНЫЙ BDP (% масс./масс. против момента времени 0)	DP3 (% масс./масс. против содержания FF)	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО ПРОДУКТОВ ДЕГРАДЦИИ ФОРМОТЕРОЛА (% масс./масс. против содержания FF)
Нержавеющая сталь 1	EPDM 3	Нормальный	95,3	97,3	97,8	<0,10	0,9
Нержавеющая сталь 1	EPDM 4	Нормальный	95,1	97,5	99,0	<0,10	1,0
Нержавеющая сталь 1	EPDM 4	Нормальный	93,8	98,2	98,4	<0,10	1,0
Анодированный алюминий	EPDM 4	Нормальный	90,7	97,5	98,6	0,4	2,6
Анодированный алюминий	EPDM 5	Нормальный	88,5	97,3	101,1	1,6	4,9
Покрытый плазмой алюминий	EPDM 5	Нормальный	94,0	99,0	98,7	1,2	2,2

Пассивированная фтором алюминиевая поверхность	EPDM 5	Нормальный	95,2	99,2	99,6	0,9	2,6
Нержавеющая сталь 2	EPDM 2	Нормальный	92,0	98,7	97,9	<0,10	1,29
Нержавеющая сталь 2	EPDM 3	Нормальный	94,3	98,7	97,5	<0,10	1,03
Нержавеющая сталь 2	EPDM 4	Нормальный	93,8	98,2	98,4	<0,10	1,03
Нержавеющая сталь 2	EPDM 6	Нормальный	91,7	97,7	95,5	<0,10	1,13

Различные номера около каждого из определений клапанов или емкостей определяют различные типы емкости или клапана от одного и того же или разных поставщиков, как указано: клапаны: EPDM 2 и 3 означают, соответственно, Vespak: BK700, BK701; EPDM 4-6 означают, соответственно, Artar 808, 810 и 820; емкости: нержавеющая сталь 1 означает нержавеющую сталь 904L от Pressteck; нержавеющая сталь 2 означает нержавеющую сталь 316L от Presspart; емкости из анодированного алюминия, покрытого плазмой алюминия и с пассивированной фтором алюминиевой поверхностью были от Presspart.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтический состав раствора аэрозоля, предназначенный для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, содержащий:

(а) бромид гликопиррония в дозировке в диапазоне от 5 до 26 мкг на срабатывание;

(b) формотерол или его соль, или сольват, в дозировке в диапазоне от 1 до 25 мкг на срабатывание;

(с) пропеллент HFA;

(d) соразтворитель;

(е) минеральную кислоту; и необязательно

(f) ингаляционный кортикостероид;

причем указанный состав находится в емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали.

2. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.1, где указанный бромид гликопиррония присутствует в количестве от 6 до 25 мкг на срабатывание.

3. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.1 или 2, где указанный формотерол или его соль, или сольват, присутствует в количестве от 6 до 12 мкг на срабатывание.

4. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где пропеллент HFA представляет собой HFA134a, HFA 227, HFA152a или их смесь.

5. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где соразтворитель представляет собой (C1-C4)алкиловый спирт.

6. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.5, где соразтворитель представляет собой этанол в концентрации, пригодной для полного растворения активных ингредиентов в составе.

7. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.6, где этанол представляет собой безводный этанол в концентрации, составляющей от 5 до 30% масс./масс. в расчете на общую массу состава.

8. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где минеральная кислота представляет собой фармацевтически приемлемую одноосновную или многоосновную кислоту.

9. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.8, где минеральная кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

10. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.9, где минеральная кислота представляет собой 1 М хлористоводородную кислоту в количестве в диапазоне от 0,1 до 0,3 мкг/мкл состава.

11. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что количество продукта деградации N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида составляет менее 0,10% масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола фумарата 6 мкг/срабатывание при хранении в условиях ускоренной деградации при 25°C и

относительной влажности 60% (RH) в течение по меньшей мере 3 месяцев.

12. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где соль формотерола представляет собой формотерола fumarat.

13. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где форма сольвата формотерола представляет собой формотерола fumarata дигидрат.

14. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где ингаляционный кортикостероид выбран из группы из беклометазона дипропионата, будезонида или его 22R-эпимера, циклесонида, флунизолида, флукаризона пропионата, флукаризона фууроата, мометазона фууроата, бутиксокорта, триамцинолона ацетонида, триамцинолона, метилпреднизолонa, преднизона, лотепреднола и рофлeпонида.

15. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.14, где ингаляционный кортикостероид представляет собой беклометазона дипропионат.

16. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.15, где беклометазона дипропионат присутствует в количестве в диапазоне от 50 до 250 мкг на срабатывание.

17. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.16, где беклометазона дипропионат присутствует в количестве 100 или 200 мкг на срабатывание.

18. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где общий уровень продуктов деградации формотерола составляет менее 10% масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола fumarata превышает 90% масс./масс. относительно его первоначального содержания.

19. Фармацевтический состав раствора аэрозоля по любому из предшествующих пп., где общий уровень продуктов деградации формотерола составляет менее 2% масс./масс. относительно теоретического содержания формотерола fumarata 6 мкг/срабатывание и остаточный уровень формотерола fumarata превышает 95% масс./масс. относительно его первоначального содержания.

20. Емкость для аэрозоля, изготовленная из нержавеющей стали, содержащая фармацевтический состав раствора аэрозоля по п.1, предназначенная для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы.

21. Находящийся под давлением ингалятор отмеренной дозы, содержащий емкость по п.20.

22. Способ уменьшения количества продукта деградации N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида (DP3) в ходе срока хранения фармацевтического состава раствора аэрозоля, предназначенного для применения в находящемся под давлением ингаляторе отмеренной дозы, по п.1, причем указанный способ отличается тем, что он содержит указанный состав раствора аэрозоля в емкости для аэрозоля, изготовленной из нержавеющей стали.