

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291776** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.11.11**

(22) Дата подачи заявки  
**2021.01.26**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61K 31/573* (2006.01)  
*A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)

---

(54) **ДОЗИРУЮЩИЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЗАБУФЕРЕННЫЙ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ**

---

(31) **20153973.1; 20214091.9**

(32) **2020.01.28; 2020.12.15**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2021/051669**

(87) **WO 2021/151857 2021.08.05**

(71) Заявитель:

**КЪЕЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:

**Дзамбелли Энрико (IT)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Изобретение главным образом относится к составу аэрозоля, содержащему формотерол и беклометазона дипропионат, причем указанный состав содержится в покрытой емкости, в частности, пригодной для применения в дозирующем аэрозольном ингаляторе для лечения респираторных заболеваний.

---

**A1**

**202291776**

**202291776**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 574850EA/081

### ДОЗИРУЮЩИЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ ИНГАЛЯТОРЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЗАБУФЕРЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, главным образом, к составу аэрозоля, содержащему по меньшей мере ЛАВА, кортикостероид и пропеллент, причем указанный состав содержится в покрытой емкости, в частности, пригодной для применения в ингаляторе отмеренной дозы в сфере респираторных заболеваний.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Дозирующие аэрозольные ингаляторы (рMDI) являются хорошо известными устройствами для доставки фармацевтических продуктов в дыхательные пути посредством ингаляции. Устройство рMDI, как правило, имеет содержащий лекарственное средство контейнер (или "емкость", как упоминается в настоящем описании), и дозирующее устройство, имеющее мундштук. На емкости обычно закреплена система отмеряющего клапана. В зависимости активных ингредиентов и от дополнительных компонентов, таких как эксципиенты, кислоты и прочие, конечный состав рMDI может иметь форму раствора или суспензии. Обычно считается, что раствор лишен осадка или частиц, в то время как суспензия, как правило, относится к составу, имеющему некоторый нерастворенный материал или преципитат. В устройствах рMDI может использоваться пропеллент для впрыскивания капель, содержащих фармацевтические продукты, в дыхательные пути в качестве аэрозоля. На протяжении многих лет предпочтительными пропеллентами, используемыми с этой целью, были производные хлорфторуглеродов, которые имеют коммерческие названия "Фреоны" или "CFC", такие как CCl<sub>3</sub>F (Фреон 11 или CFC-11), CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub> (Фреон 12 или CFC-12) и CClF<sub>2</sub>-CClF<sub>2</sub> (Фреон 114 или CFC-114). Вследствие международных опасений, что полностью и частично галогенированные хлорфторуглероды имеют критическую величину потенциала глобального потепления (GWP), действующего на защитный слой озона, многие страны заключили соглашение, Монреальский протокол, предписывающее значительное ограничение их производства и применения и в конечном итоге полный отказ от них. Следовательно, гидрофторалканы (HFA), в частности 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227a) были идентифицированы и признаны в качестве заменителей CFC в фармацевтическом секторе. С тех пор пропелленты гидрофторалканы HFA 134a и HFA 227a широко используются в сфере респираторных заболеваний, в частности, учитывая их эффективность и совместимость со многими активными ингредиентами, такими как кортикостероиды, ЛАВА или антиму斯卡риновые лекарственные средства.

Однако, несмотря на эффективность указанных пропеллентов HFA и несмотря на их широкое применение во многих фармацевтических лекарственных средствах, уже находящихся в продаже, возможность иметь альтернативный класс пропеллентов и

альтернативные способы получения эффективных устройств рMDI всегда актуальна. В качестве общей ссылки в этом отношении, см., например, "Pharmaceutical Inhalation Aerosol Technology", Third Edition 2019, Anthony J. Hickey et Al. где на стр.440, в таблице 18.3, сравнивается с точки зрения потенциала глобального потепления несколько пропеллентов, потенциально пригодных для применения в медицине.

Это касается, например, оптимизации механических компонентов устройства рMDI, таких как клапаны и емкости, или даже возможности наличия свободных от пропеллентов устройств для распыления, систем распылительной сушки или устройств, характеризующихся более благоприятным воздействием на окружающую среду.

Дополнительным признаком, который следует учитывать при рассмотрении устройства рMDI, является кажущееся значение pH и содержание воды в составе, распыляемом посредством такого устройства. В качестве общей ссылки в этом отношении см., например, WO 01/89480 и WO 03/074024.

Фторуглеродные полимеры часто используются для покрытия внутренних поверхностей емкостей рMDI для предотвращения адгезии частиц, или отложения на стенках емкости, т.е. избегания слипания, в случае суспензионных составов, и для избегания образования побочных продуктов.

В EP0820323 описан рMDI имеющий часть или всю его внутреннюю поверхность, покрытую одним или несколькими фторуглеродными полимерами, для распределения ингаляционного лекарственного состава, содержащего сальметерол и фторуглеродный пропеллент, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими фармакологически активными веществами, где покрытие внутренней поверхности емкости значительно снижает или по существу устраняет проблему адгезии или отложения сальметерола.

В WO 2015/101576 описано устройство рMDI, в частности, пригодное для применения с раствором формотерола, беклометазона дипропионата и бромида гликопиррония, содержащимся в покрытой FEP емкости. Как описано в указанном документе, состав, содержащийся в покрытой FEP емкости, имеет повышенную стабильность и сниженное количество продуктов деградации, в основном, N-(3-бром)-[2-гидрокси-5-[1-гидрокси-2-[1-(4-метоксифенил)пропан-2-иламино]этил]фенил]формамида. Этот продукт (идентифицированный как DP3), в действительности, является конкретным продуктом деградации, образующимся в результате взаимодействия формотерола и ионов брома из бромида гликопиррония, когда эти два активных ингредиента растворены в системе HFA-этанол в присутствии кислоты, в частности, хлористоводородной кислоты.

В EP2706987 описан состав для применения в устройстве рMDI, содержащий беклометазона дипропионат и HFA152, в частности, пригодный для лечения респираторных заболеваний.

В WO2018/051131 в примере 1, таблица 4, описан фармацевтический состав, содержащий беклометазона дипропионат и формотерола fumarata дигидрат, пропеллент, содержащий 1,1-дифторэтан (HFA 152a) и глицерин, имеющий хорошую химическую

стабильность. Проиллюстрированные в WO2018/051131 составы, в действительности, характеризуются отсутствием какой-либо кислоты и присутствием глицерина.

В WO2018/051130 описан фармацевтический состав, содержащий компонент в виде лекарственного средства, содержащий по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, и компонент в виде пропеллента, содержащий HFA 152a, где указанный состав демонстрирует удовлетворительную стабильность без применения кислотных стабилизаторов.

В US20160324778 описана медицинская композиция для применения под давлением, содержащая пропеллент, выбранный из HFO-1234yf (2,3,3,3-тетрафторпропен) и HFO-1234ze (1,3,3,3-тетрафторпропен) и одного или нескольких активных ингредиентов, таких как формотерол и беклометазона дипропионат, где активный ингредиент имеет форму суспензии или раствора с пропеллентом.

Хотя описанный выше уровень техники относится к эффективным техническим решениям для составов и устройств, все еще существует необходимость найти подходящее устройство рMDI для применения в сфере респираторных заболеваний для лечения, например, астмы и/или COPD, которое не только предусматривает снижение потенциала глобального потепления (GWP), но также удобным образом обеспечивает хорошую систему стабилизации, в частности, в отношении калибровки и поддержания кажущегося значения рН состава, содержащегося в указанном устройстве. В действительности, отмечается, что в документах уровня техники отсутствует подходящий и практичный способ забуферивания кажущегося значения рН состава, подходящего для устройства рMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, LABA и пропеллент. Кажущееся значение рН в действительности является ключевым параметром, который может влиять на многие аспекты состава рMDI, в частности, когда он имеет форму раствора, например, такие как стабильность средства LABA, срок хранения, неизменная доставка лекарственного средства в форме аэрозоля из MDI, воспроизводимость конечного состава и поддержание оптимальных химических условий в емкости.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что является возможной стабилизация кажущегося значения рН состава, пригодного для устройства рMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, LABA и подходящий пропеллент HFA или HFO, посредством емкости с внутренним покрытием.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что использование емкости с внутренним покрытием позволяет избегать присутствия буферного вещества для поддержания стабильного кажущегося значения рН состава рMDI. В действительности, емкость с внутренним покрытием согласно изобретению способна стабилизировать кажущееся значение рН, даже на длительный период времени, как продемонстрировано в настоящем описании ниже в экспериментальной части. В этом отношении, покрытая емкость по изобретению может выступать в качестве системы забуферивания кажущегося значения рН.

Преимущественно, на указанной покрытой емкости, содержащей по меньшей мере кортикостероид, LABA и определенный пропеллент HFA или HFO по изобретению, может быть закреплена надлежащая клапанная система, и она может без труда использоваться в устройстве рMDI для лечения респираторных заболеваний, таких как астма и/или COPD, также гарантируя хорошую стабильность химических компонентов с течением времени, превосходные характеристики распыления, и в то же время низкий GWP.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к емкости для применения в устройстве рMDI, причем указанная емкость содержит по меньшей мере кортикостероид, средство LABA и пропеллент HFA или HFO, причем указанная емкость покрыта покрытием, содержащим по меньшей мере соединение, выбранное из: эпоксифенольной смолы, перфторированного полимера, перфторалкоксиалканового полимера, перфторалкоксиалкиленового полимера, перфторалкиленового полимера, политетрафторэтиленового полимера (Тефлон), фторированного этилен-пропиленового (FEP) полимера, полиэфирсульфонового полимера (PES), фторированного этилен-пропилен полиэфирсульфонового (FEP-PES) полимера, полиамида, полиимида, полиамидимида, полифениленсульфида, плазмы, их смесей или их комбинаций.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к вышеуказанной емкости, оборудованной отмеряющей клапанной системой, имеющей по меньшей мере уплотнение, изготовленное из эластомерного материала, содержащего: полиэтилен низкой плотности, бутиловый каучук, такой как хлорбутиловый или бромбутиловый каучук, бутадиен-акрилонитриловые каучуки, неопрен, EPDM (полимер этиленпропилендиенового мономера), TPE (термопластичный эластомер), сополимер циклоолефина (COC) или их смеси.

В одном дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к вышеуказанной покрытой емкости, где указанный состав, содержащий по меньшей мере кортикостероид, средство LABA и пропеллент HFA, представляет собой раствор, предпочтительно также содержащий минеральную или органическую кислоту и/или сорастворитель.

В следующем аспекте изобретение относится к устройству рMDI для применения в сфере респираторных заболеваний, в частности, для лечения астмы и/или COPD, содержащему вышеуказанную покрытую емкость.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют те же значения, которые обычно подразумевает специалист в данной области.

"Молярное соотношение" между формотеролом, или его солью, или сольватом указанной соли, и кислотой вычисляют с учетом числа молей формотерола, или его соли, или сольвата указанной соли в составе и количества молей выбранной кислоты в составе.

Если не предусматривается иное, термин "формотерола фумарат" или "FF" относится к (R, R)-( $\pm$ )формотерола фумарату или его дигидрату.

Если нет иных указаний, термин "LABA" или "средство LABA" включает в своем значении бета-2 агонист длительного действия, как известно в данной области.

Термин "% масс./масс." означает процент по массе компонента относительно общей массы состава.

Термин "% масс./об." означает процент по массе компонента относительно общего объема состава.

"Стабильная" композиция, как определено в настоящем описании, означает, что содержание остаточного активного ингредиента составляет по меньшей мере приблизительно 90% масс./масс. (которое 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 не превышает 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.

Что касается термина "кажущееся значения pH", как указано в настоящем описании, следует отметить, что вычисление pH обычно является характерным для водной жидкости, например, где вода является преобладающим компонентом. В относительно апротонных растворителях, таких как система HFA по настоящему изобретению, протоны являются негидратированными и их коэффициенты активности могут отличаться от коэффициентов активности в водном растворе. Хотя применимо уравнение Нерста (описывающее потенциал электрохимической ячейки как функцию концентраций ионов, принимающих участие в реакции) в отношении электромагнитного поля (EMF) и pH-метрическая система стеклянного электрода генерирует переменный милливольтный выход в зависимости от концентрации протонов и полярности носителя, данные pH-метра отражают "кажущееся значение pH" в соответствии с настоящим изобретением. В этом направлении, кажущееся значение pH в соответствии с изобретением может быть измерено способами, известными в данной области, например, как указано в "Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium" Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method (ASTM) D6423-19 "Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends".

Как упоминалось выше, настоящее изобретение неожиданно демонстрирует, что, когда покрытую емкость, пригодную для устройства pMDI, используют для вмещения надлежащего состава, содержащего по меньшей мере кортикостероид, средство LABA и пропеллент HFA или HFO, кажущееся значение pH такого состава может быть удобным образом забуферено между приблизительно 2,5 и 5, предпочтительно между приблизительно 3 и 4,5, в зависимости, например, от компонентов состава и/или от их

количеств, как описано в настоящем описании ниже. Наличие такой буферной системы обеспечивает несколько преимуществ, таких как повышение стабильности состава с течением времени, в частности, в отношении количества формотерола, хорошего срока хранения, воспроизводимости конечного состава, поддержания оптимальных химических условий в емкости и стабильной доставки лекарственного средства в аэрозоле из MDI.

В частности, наличие стабильного кажущегося значения pH посредством емкости с внутренним покрытием позволяет избежать добавления внешней традиционной буферной системы кислота-основание, которое приводило бы к более сложному составу. Напротив, емкости без внутреннего покрытия не демонстрирует эффекта поддержания кажущегося значения pH постоянным с течением времени для состава раствора pMDI, как продемонстрировано в сравнительных примерах настоящего описания ниже.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к емкости для применения в устройстве pMDI, содержащей состав, как описано в настоящем описании и заявлено в формуле изобретения, характеризующийся тем, что кажущееся значение pH указанного состава является стабилизированным на уровне величины от 2,5 до 5, предпочтительно приблизительно от 3 до 4,5. Иными словами, изобретение также относится к описанной в настоящем описании и заявленной в формуле изобретения емкости, пригодной для буферизации кажущегося значения pH состава, содержащего по меньшей мере кортикостероид, LABA и пропеллент HFA или HFO, приблизительно от 2,5 до 5, предпочтительно приблизительно от 3 до 4,5.

На кажущееся значение pH состава pMDI влияет композиция состава, например, в отношении концентрации кислоты и т.п., и надлежащей величины можно достигать путем выбора надлежащего количества и типа LABA и/или кортикостероидного средства, или путем добавления дополнительных компонентов состав, как описано в настоящем описании ниже.

Что касается емкости, в рамках настоящего изобретения можно использовать покрытую емкость, известную в данной области. Таким образом, емкость может быть изготовлена из металла, например алюминия, или сплавов металлов, нержавеющей стали или анодированного алюминия, фтор-пассивированного алюминия и т.п. Альтернативно емкость может быть изготовлена из пластмассы или любого другого подходящего материала. Предпочтительно емкость изготовлена из алюминия, необязательно анодированного, или нержавеющей стали, надлежащим образом покрытых. Покрытие, как правило, наносят на внутреннюю поверхность емкости, таким образом, обеспечивая внутренний слой, выступающий в качестве поверхности контакта между внутренней поверхностью емкости и составом, содержащимся в ней. Таким образом, внутреннее покрытие будет препятствовать адгезии компонента состава на поверхность емкости, также обеспечивая систему забуферивания pH. Как правило, внутреннее покрытие образует слой покрытия, характеризующийся наличием толщины, которая удовлетворяет требованиям равномерности и однородности при тестировании с использованием, например, устройства для оценки эмали WACO, например, доступного в продаже.

Внутреннее покрытие покрывает по меньшей мере 90% внутренней поверхности емкости, предпочтительно по меньшей мере 95%, еще более предпочтительно по меньшей мере 99%.

В этом отношении, подходящая покрытия емкость по изобретению может иметь часть или все ее внутренние поверхности, покрытые инертным органическим или неорганическим покрытием, предпочтительно содержащим: эпоксифенольную смолу, перфторированный полимер, перфторалкоксиалкановый полимер, перфторалкоксиалкиленовый полимер (PFA), перфторалкиленовый полимер, политетрафторэтиленовый полимер (PTFE или Тефлон), полимер фторированный этилен-пропилен (FEP)/фторированный этилен-пропиленовый (FEP) полимер, полиэфирсульфоновый полимер (PES), полимер фторированный этилен-пропилен и полиэфирсульфон (FEP-PES)/ фторированный этилен-пропилен полиэфирсульфоновый (FEP-PES) полимер, полиамид, полиимид, полиамидимид, полифениленсульфид, плазму, их смеси или их комбинации.

В качестве примера, термин "покрытый FEP" относится к слою покрытия, содержащему FEP, и необязательно дополнительные компоненты, включая добавки, адгезивы, агрегирующие средства, такие как PES, изобутилкетон и т.п.

Приведенные выше полимеры могут использоваться в комбинации с дополнительными компонентами или в качестве части полимерной смеси, полученной, например, путем смешения вместе двух или более полимерных соединений. В этом отношении внутреннее покрытие емкости согласно изобретению предназначено для содержания также указанных смесей или комбинаций. В одном варианте осуществления покрытая емкость по изобретению представляет собой покрытую FEP или PTFE емкость, или более предпочтительно покрытую FEP-PES емкость. В случае, когда она покрыта FEP-PES, PES выступает в качестве промежуточного слоя между внутренней поверхностью и полимером FEP, таким образом, обеспечивая еще более равномерное и однородное покрытие. В действительности, следует отметить, что, когда это является пригодным, более одного покрытия может быть нанесено на внутреннюю поверхность емкости, таким образом, образуя двухслойное или многослойное покрытие, имеющее повышенную однородность и стабильность.

В одном варианте осуществления изобретения емкость представляет собой алюминиевую емкость, характеризующуюся наличием внутреннего покрытия, содержащего полимер FEP-PES. Подходящие алюминиевые покрытые FEP емкости в рамках изобретения представляют собой емкости, например, коммерчески доступные и используемые в данной области.

Как продемонстрировано в настоящем описании ниже в экспериментальной части, когда состав в форме раствора, содержащего по меньшей мере беклометазона дипропионат (BDP), формотерола fumarата дигидрат и пропеллент HFA, выбранный из HFA134a и HFA152a, содержится в покрытой FEP емкости согласно изобретению, кажущееся значение pH указанного состава удобным образом поддерживается на уровне

определенной величины, даже в течение длительного периода времени. Напротив, когда в качестве сравнительного эксперимента использовали непокрытую алюминиевую емкость (анодизированную или нет), кажущееся значение pH того же раствора демонстрировало нестабильный профиль с течением времени, как указано в настоящем описании ниже в таблицах 1 и 2 (сравнительные).

В одном варианте осуществления кортикостероидный компонент состава, содержащийся в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из группы, состоящей из: будесонида, беклометазона (BDP), например, в качестве сложного эфира монопропионовой или дипропионовой кислоты, флунизотида, флукаризона, например, в качестве сложного эфира пропионовой кислоты или фуранкарбоновой кислоты, циклосонида, мометазона, например, в качестве сложного эфира фуранкарбоновой кислоты, мометазона дезонида, рофлепонида, гидрокортизона, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, нафлоркта, дефлазакорта, галопредона ацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоционида, клокортолона, типредана, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, римексолон, депродона пропионата, триамцинолона, бетаметазона, флудрокортизона, дезоксикортикостерона, рофлепонида, этипреднола диклоацетата, где особенно предпочтительными являются беклометазона дипропионат (BDP) и будесонид. В еще более предпочтительном варианте осуществления кортикостероидный компонент представляет собой беклометазона дипропионат (BDP).

Пропеллент состава, содержащегося в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из гидрофторалканов (HFA) и гидрофторолефинов (HFO).

В одном предпочтительном варианте осуществления пропеллент HFA в составе, содержащемся в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из группы, состоящей из: 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана (HFA227a), 1,1-дифторэтана (HFA152a) и их смесей.

В следующем предпочтительном варианте осуществления пропеллент HFA выбран из HFA134a и HFA152a или их смеси.

В одном предпочтительном варианте осуществления пропеллент HFA представляет собой HFA134a.

В одном в равной степени предпочтительном варианте осуществления пропеллент HFA представляет собой HFA152a.

В одном варианте осуществления пропеллент HFO состава, содержащегося в покрытой емкости согласно изобретению, выбран из группы, состоящей из: 1,3,3,3-тетрафторпропена (HFO-1234ze) и 2,3,3,3-тетрафторпропена (HFO-1234yf). Предпочтительно пропеллент HFO представляет собой HFO-1234ze.

Предпочтительно, когда пропеллент представляет собой HFA134a, количество кортикостероидного компонента в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,1-0,5% масс./масс., более предпочтительно 0,1-0,3% масс./масс., еще более предпочтительно 0,1-0,2% масс./масс.

Согласно другому варианту осуществления, когда пропеллент представляет собой

HFA152a, количество кортикостероидного компонента в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,1-0,7% масс./масс., более предпочтительно 0,1-0,5% масс./масс., еще более предпочтительно 0,2-0,4% масс./масс.

Что касается компонента LABA в составе, содержащемся в покрытой емкости согласно изобретению, он предпочтительно выбран из группы, состоящей из: сальбутамола, (R)-сальбутамола (левалбутерола), фенотерола, формотерола fumarата, арформотерола, кармотерола (TA-2005), индакатерола, милветерола, бамбутерола, кленбутерола, вилантерола, олодатерола, абедитерол, тербуталина, сальметерола, их диастереоизомерных смесей и фармацевтически приемлемых солей или их гидратов. В одном варианте осуществления LABA представляет собой формотерола fumarат, предпочтительно формотерола fumarата дигидрат. Предпочтительно, когда пропеллент представляет собой HFA134a, количество LABA в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,005-0,020% масс./масс., более предпочтительно 0,010-0,020% масс./масс., еще более предпочтительно 0,010-0,016% масс./масс. В другом варианте осуществления когда пропеллент представляет собой HFA152a, количество LABA в соответствии с настоящим изобретением составляет 0,005-0,030% масс./масс., более предпочтительно 0,010-0,027% масс./масс., еще более предпочтительно 0,012-0,022% масс./масс.

Состав, содержащийся в покрытой емкости согласно изобретению, может иметь форму суспензии или раствора. В одном варианте осуществления определенные кортикостероиды и компоненты LABA предпочтительно растворяют в пропелленте HFA или HFO, как определено выше, таким образом, обеспечивая раствор. Таким образом, в одном конкретном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой FEP емкости для применения в устройстве pMDI, причем указанная покрытая FEP емкость содержит раствор, содержащей по меньшей мере беклометазона дипропионат, формотерола fumarата дигидрат, и HFA 134a и/или HFA 152a.

Как указано выше, состав, содержащийся в покрытой емкости согласно изобретению, может необязательно дополнительно содержать компоненты, такие как эксципиенты, добавки, растворители, соразтворители, кислоты, низколетучие компоненты или даже активные ингредиенты. Добавление указанных компонентов может быть подходящим образом откалибровано для модулирования, например, физико-химических свойств состава и/или для обеспечения надлежащего кажущегося pH, который желательно поддерживать постоянным, в соответствии с настоящим изобретением. В этом отношении, в одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой емкости для применения в устройстве pMDI, как описано выше, причем указанная покрытая емкость содержит состав, содержащий кортикостероид, средство LABA, пропеллент HFA или HFO и необязательно соразтворитель, и/или кислоту, и/или низколетучий компонент.

Предпочтительно, указанным соразтворителем является полярное соединение, способное повышать растворимость компонентов в составе. Примерами подходящих

соразтворителей являются алифатические спирты, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метанол, этанол, пропанол, изопропанол и т.п., предпочтительно этанол, более предпочтительно безводный этанол.

Когда он присутствует, указанный соразтворитель используют в количестве, составляющем от 5% масс./масс. до 20% масс./масс., более предпочтительно от 10% до 15%.

В одном варианте осуществления кислота может представлять собой минеральную или органическую кислоту, предпочтительно выбранную из: хлористоводородной, бромистоводородной кислоты, азотной кислоты, фумаровой кислоты, фосфорной кислоты и лимонной кислоты, причем особенно предпочтительной является хлористоводородная кислота. В соответствии с еще более предпочтительным вариантом осуществления кислота представляет собой хлористоводородную кислоту, концентрированную или разбавленную, предпочтительно 1 М. Когда кислота представляет собой 1 М HCl и пропеллентом является HFA 134a, его используют в количестве, составляющем 0,010-0,050% масс./масс., предпочтительно 0,012-0,025% масс./масс., еще более предпочтительно 0,015-0,025% масс./масс.

В соответствии с другим вариантом осуществления, когда кислота представляет собой 1 М HCl и пропеллентом является HFA 152a, его используют в количестве, составляющем 0,014-0,070% масс./масс., предпочтительно 0,016-0,035% масс./масс., еще более предпочтительно 0,020-0,035% масс./масс.

Как правило, количество выбранной кислоты предпочтительно выбирают так, чтобы конечное значение pH раствора составило приблизительно от 2,5 до 5, предпочтительно от 3 до 4,5, как указано выше. В соответствии с изобретением, с использованием покрытой емкости выбранное кажущееся значение pH остается стабильным и по существу не изменяющимся с течением времени, даже когда указанное значение pH устанавливают посредством присутствия кислоты, таким образом, решая проблему, как контролировать и стабилизировать кажущееся значение pH состава, пригодного для применения в pMDI, содержащего по меньшей мере кортикостероид, средство LABA и пропеллент, в присутствии неорганической или органической кислоты.

В одном варианте осуществления изобретения молярное соотношение между LABA и кислотой, когда она присутствует, составляет от 0,50 до 1,50, предпочтительно от 0,9 до 1,1. В действительности, следует отметить, что в этом диапазоне стабильность конечного состава увеличена вплоть до особенно удобной степени.

Когда он присутствует, низколетучий компонент имеет давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно ниже 0,05 кПа, предпочтительно выбранный из группы, состоящей из: гликолей, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина или его сложных эфиров, аскорбилпальмитата, изопропилмиристата и т.п., где изопропилмиристат и глицерин являются особенно предпочтительными.

В соответствии с одним вариантом осуществления состав по настоящему изобретению содержит количество воды предпочтительно ниже 3000 м.д., более

предпочтительно ниже 2000 м.д., еще более предпочтительно ниже 1500 м.д. в расчете на общую массу состава.

Следует отметить, что посредством настоящего изобретения проблема того, как эффективно забуферивать кажущееся значение рН состава рMDI для коммерческих целей, содержащего кортикостероид, средство LABA и пропеллент HFA или HFO, неожиданно решилась в отсутствие дополнительных забуферивающих ингредиентов или средств, которые все же могут снизить стабильность и/или эффективность состава, содержащегося в емкости. Также, с точки зрения производства, настоящее изобретение позволяет получение устройства рMDI, готового для применения, содержащего покрытую емкость, как подробно описано в настоящем описании, с простым и единым процессом производства. Более того, применение зеленого пропеллента, такого как HFA 152a или HFO-1234ze, позволяет настоящему изобретению не только решить указанные выше проблемы, но также устраняет потенциальную угрозу окружающей среде, возникающую в результате длительного применения других фторированных пропеллентов.

Как указано выше, покрытая емкость для применения в соответствии с настоящим изобретением также может быть охарактеризована дополнительными техническими признаками, такими как дозирующая клапанная система. В действительности, неожиданно было обнаружено, что использование специализированного дозирующего клапана дополнительно повышает действие забуферивания кажущегося значения рН покрытой емкости согласно изобретению, что также является полезным с точки зрения остаточного формотерола, общей стабильности и эффективности состава. Как правило, на емкости устройства рMDI закреплен дозирующий клапан для доставки терапевтически эффективной дозы активных ингредиентов. Дозирующая клапанная система содержит по меньшей мере одно герметизирующее уплотнение. Предпочтительно, клапан содержит 2 или 3 уплотнений, изготовленных из одного и того же или разных материалов. В этом отношении, в соответствии с настоящим изобретением, предусматривается клапан с 2 или 3 уплотнениями, изготовленными из одного и того же материала или из разных материалов. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, по меньшей мере одно уплотнение изготовлено из подходящего эластомерного материала, содержащего по меньшей мере один из полимеров, выбранных из: низкоплотного полиэтилена, бутила, такого как хлорбутил или бромбутил, бутадиев-акрилонитрила, неопрена, EPDM (полимер из этиленпропилендиеновых мономеров), TPE (термопластичный эластомер), сополимера циклоолефина (COC) или их комбинации.

Предпочтительно предоставляется клапан с 3 уплотнениями, еще более предпочтительно все из них изготовлены из EPDM, и в настоящем описании он обозначается как В-клапан.

В одном в равной степени предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с уплотнением, изготовленным из COC, вместе с двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM, и в настоящем описании он обозначается как А-клапан.

В дополнительном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с двумя уплотнениями, предпочтительно оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, и в настоящем описании он обозначается как V-клапан. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с двумя уплотнениями, предпочтительно оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, и в настоящем описании он обозначается как V-клапан.

В одном дополнительном предпочтительном варианте осуществления предусматривается клапан с уплотнением, изготовленным из бутилового каучука, вместе с двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM.

Отмеряющий клапан согласно изобретению, как правило, способен доставлять объем в диапазоне от 25 до 150 мкл, предпочтительно в диапазоне от 50 до 100 мкл, и более предпочтительно от 50 мкл до 70 мкл на срабатывание. Подходящие клапаны в рамках настоящего изобретения доступны в продаже, например, от производителей, хорошо известных в данной области.

Кроме того, авторы изобретения обнаружили, что, в зависимости от выбранного пропеллента HFA, выбор клапана может удобным образом повышать эффективность и надежность конечного устройства pMDI. Например, когда пропеллент HFA152а применяют в покрытой емкости в соответствии с настоящим изобретением, А-клапан или V-клапан обеспечивает повышение стабильности конечного состава, например, относительно В-клапана. Это повышение стабильности далее усиливается, если состав имеет форму раствора, как указано в экспериментальной части настоящего описания. В-клапан, в действительности, когда он используется в комбинации с пропеллентом HFA152, может приводить к утечке указанного пропеллента, которая может приводить к нежелательной потере продукта и возможно снижать эффективность устройства pMDI с течением времени. Неожиданно, когда А-клапан или V-клапан используют в комбинации с пропеллентом HFA152а в покрытой емкости согласно изобретению, максимизируется не только действие забуферивания кажущегося значения рН, но также по сути предотвращается утечка состава. Это приводит к эффективной и удобной системе, которая может быть без труда использована в конечном устройстве pMDI. Преимущественно, когда пропеллент HFA134а используют в покрытой емкости в соответствии с настоящим изобретением, можно удобным образом использовать либо В-клапан, либо А-клапан, либо V-клапан. Эта универсальность обеспечивает широкое применение и возможности кастомизации конечного устройства pMDI, содержащего емкость согласно изобретению, таким образом, удовлетворяя различные нужды и потребности пациентов и/или рынка.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, когда пропеллент представляет собой HFA152а, клапан выбран из А-клапана и V-клапана, причем А-клапан является более предпочтительным.

В альтернативном варианте осуществления, когда пропеллент представляет собой HFA134а, клапан выбран из В-клапана, А-клапана и V-клапана, причем более предпочтительными являются В-клапан и А-клапан.

Таким образом, в одном предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой FEP емкости для применения в устройстве pMDI, причем указанная покрытая FEP емкость содержит состав, содержащий по меньшей мере BDP, формотерола фумарата дигидрат, пропеллент HCl и HFA152a, причем указанная покрытая FEP емкость имеет клапан, выбранный из А-клапана или V-клапана. В соответствии с этим вариантом осуществления, емкость необязательно дополнительно содержит этанол, предпочтительно безводный.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение относится к покрытой FEP емкости для применения в устройстве pMDI, содержащей состав, содержащий по меньшей мере BDP, формотерола фумарата дигидрат, HCl и пропеллент HFA134a, причем указанная покрытая FEP емкость имеет клапан, выбранный из В-клапана, А-клапана и V-клапана, предпочтительно V-клапана или А-клапана. В соответствии с этим вариантом осуществления емкость необязательно дополнительно содержит этанол, предпочтительно безводный.

Покрытая емкость для применения в устройстве pMDI в соответствии с настоящим изобретением может быть заполнена выбранным составом посредством стандартных методологий, используемых в данной области.

В качестве общего примера, указанная методология может включать стадии:

- a) получения раствора, содержащего: формотерола фумарат, BDP и этанол;
- b) заполнения покрытой FEP емкости указанным раствором;
- c) добавления количества HCl, приводящего к молярному соотношению между формотерола фумарата дигидратом и кислотой, составляющему от 0,50 до 1,50;
- d) добавления пропеллента 1,1-дифторэтана (HFA 152a);
- e) закупоривания клапаном Aptar и наполнения газом.

pMDI, содержащий покрытую емкость согласно изобретению, может иметь конфигурацию и компоненты широко используемого устройства pMDI, такие как компоненты, уже присутствующие на рынке для хорошо известных составов, для лечения, например, астмы и/или COPD.

Если не указано иное, предусматривается, что все из приведенных выше вариантов осуществления можно комбинировать вместе, и они считаются частью объема настоящего изобретения.

Изобретение далее описано посредством следующих неограничивающих примеров.

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

В приведенных ниже примерах 1 и 2, кажущееся значение pH измеряют с использованием стандартного LiCl-электрода, обычно используемого для измерения pH в органических средах. В случае продукта в виде аэрозольного MDI, для измерения кажущегося значения pH состава используют следующую методику:

1 - Охладить контейнер вплоть до по меньшей мере  $-50^{\circ}\text{C}$  (погружение емкости в баню из сухого льда или в жидкий азот для обеспечения снижения внутреннего давления до атмосферного).

2 - Открыть контейнер путем разрезания клапана и позволить пропелленту испариться при комнатной температуре.

3 - Оставшийся раствор в этаноле (содержащий API) перелить в стеклянный флакон и довести до объема 10 мл безводным этанолом до достаточного объема для измерения посредством стандартного LiCl-электрода.

4 - Измерить кажущееся значение pH восстановленного раствора с использованием LiCl-электрода.

### ПРИМЕР 1

Алюминиевую покрытую FEP емкость согласно изобретению заполняли раствором, содержащим формотерола fumarата дигидрат (0,010% масс./масс.), BDP (0,172% масс./масс.), HCl 1M (0,024% масс./масс.) и этанол (12% масс./масс.), в присутствии HFA134a (раствор 1).

Аналогично, покрытую алюминием FEP емкость согласно изобретению заполняли раствором, содержащим FF (0,011% масс./масс.), BDP (0,18% масс./масс.), 1M HCl (0,026% масс./масс.) и этанол (12% масс./масс.), в присутствии HFA152a (раствор 2).

Алюминиевые покрытые FEP емкости, заполненные растворами 1 или 2 и оборудованные клапанами А, В или V, помещали в камеры для определения стабильности при 25°C, 60% R.H. (относительная влажность). Кажущееся значение pH (App pH) и остаточный процент формотерола fumarата дигидрата (FF% масс./масс.) относительно первоначального содержания (100% при T=0) обоих из растворов 1 и 2 измеряли в T=0 через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно.

Результаты обобщенно представлены в таблице 1 ниже.

Таблица 1: Кажущаяся величина pH (App pH) и FF% в покрытой FEP емкости в T=0 и T=1 месяц (1M); T=3 месяцев (3M) и 6 месяцев (6M), измеренная при 25°C/60% R.H.

Пропеллент	Емкость	Клапан	T=0 (App pH)	T=1M (App pH)	T=3M FF% масс./масс. (App pH)	T=6M FF% масс./масс. (App pH)
134a	FEP	В-клапан	(4,4)	(4,4)	96,4 (4,5)	92,9 (4,4)
134a	FEP	А-клапан	(4,1)	(4,1)	95,6 (4,2)	94,2 (4,0)
134a	FEP	V-клапан	(4,3)	(4,3)	95,0 (4,3)	92,3 (4,2)
152a	FEP	А-клапан	(4,7)	(4,7)	98,9 (4,4)	98,8 (4,2)
152a	FEP	V-клапан	(4,2)	(4,2)	96,3	95,9

					(4,2)	(4,1)
152a	FEP	В-клапан	(4,4)	(4,4)	97,4 (4,4)	94,6 (4,3)

В-клапан: клапан, снабженный 3 уплотнениями, все из которых изготовлены из EPDM, например, как доступно от Vespak.

А-клапан: клапан, снабженный уплотнением, изготовленным из СОС, вместе с двумя уплотнениями, изготовленными EPDM, например, как доступно от Aptar.

V-клапан: клапан, снабженный двумя уплотнениями, оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, например, как доступно от Vari.

### **ПРИМЕР 2 (сравнительный)**

Тот же анализ, что и в примере 1, проводили с использованием непокрытой алюминиевой емкости.

Кажущееся значение рН (App рН) обоих из растворов 1 и 2 согласно примеру 1 измеряли в T=0, через 1, 3 и 6 месяцев, соответственно, с использованием отличающегося клапана.

Результаты обобщенно представлены в таблице 2.

**Таблица 2:** кажущееся значение рН (App рН) в непокрытой емкости в T=0 и T=1 месяц (1M); T=3 месяца (3M) и 6 месяцев (6M), измеренное при 25°C/60% R.H.

Пропеллент	Непокрытая емкость	Клапан	T=0 (App рН)	T=1M (App рН)	T=3M (App рН)	T=6M (App рН)
134a	Al	В-клапан	(4,6)	(5,0)	(5,5)	(5,7)
134a	Al	А-клапан	(4,8)	(5,2)	(5,6)	(5,7)
134a	Al	V-клапан	(4,7)	(5,1)	(5,2)	(5,4)
152a	Al	В-клапан	(4,7)	(5,0)	(5,4)	(5,4)
152a	Al	А-клапан	(4,6)	(4,9)	(5,2)	(5,3)
152a	Al	V-клапан	(4,5)	(5,1)	(5,6)	(5,5)

В-клапан: клапан, снабженный 3 уплотнениями, все из которых изготовлены из EPDM, например, как доступн от Vespak.

А-клапан: клапан, снабженный уплотнением, изготовленным из СОС, вместе с двумя уплотнениями, изготовленными EPDM, например, как доступно от Aptar.

V-клапан: клапан, снабженный двумя уплотнениями, оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера, например, как доступно от Vari.

Как очевидно из таблиц 1 и 2, использование покрытой FEP емкости согласно изобретению, снабженной указанными клапанами, гарантирует удобную стабилизацию рН содержащегося в ней раствора, даже в течение длительного периода времени, например, даже через 6 месяцев по сравнению с T=0.

Напротив, при использовании непокрытой емкости (сравнительная) рН по существу повышается относительно показателя при  $T=0$ , также обеспечивая потенциальное снижение  $FF\%$  масс./масс., даже после хранения в течение только одного месяца при  $25^{\circ}\text{C}$ , что может быть принято за комнатную температуру.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Емкость для применения в устройстве рMDI, причем емкость содержит состав, содержащий по меньшей мере кортикостероид, средство LABA и пропеллент HFA или HFO, причем емкость покрыта изнутри покрытием, содержащим по меньшей мере соединение, выбранное из: эпоксифенольной смолы, перфторированного полимера, перфторалкоксииалканового полимера, перфторалкоксииалкиленового полимера, перфторалкиленового полимера, политетрафторэтиленового полимера (Тефлон), фторированного этилен-пропиленового (FEP) полимера, полиэфирсульфонового полимера (PES), фторированного этилен-пропилен полиэфирсульфонового (FEP-PES) полимера, полиамида, полиимида, полиамидимида, полифениленсульфида, плазмы, их смесей или их комбинаций.

2. Емкость по п.1, где кортикостероид выбран из группы, состоящей из: будесонида, беклометазона дипропионата, флунизонида, флуказонидина, циклесонида, мометазона, мометазона дезонида, рофлепонида, гидрокортизона, преднизона, преднизолон, метилпреднизолон, нафлоркорта, дефлазакорта, галопредона ацетата, флуоцинолона ацетонида, флуоционида, клокортолона, типредана, предникарбата, алклометазона дипропионата, галометазона, римексолон, депродон пропионата, триамцинолон, бетаметазон, флуоидрокортизон, дезоксикортикостерон, рофлепонида и этипреднола диклоацетата.

3. Емкость по п.2, где кортикостероид представляет собой беклометазон дипропионат или будесонид.

4. Емкость по любому из предшествующих пунктов, где средство LABA выбрано из группы, состоящей из: сальбутамол, (R)-сальбутамол, фенотерол, формотерол, фумарат, арформотерол, кармотерол, индакатерол, милветерол, бамбутерол, кленбутерол, вилантерол, олодатерол, абедитерол, тербуталин и сальметерол.

5. Емкость по п.4, где средство LABA представляет собой формотерол фумарат дигидрат.

6. Емкость по любому из предшествующих пунктов, где пропеллент HFA выбран из группы, состоящей из: 1,1,1,2-тетрафторэтана (HFA134a), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA227ea), 1,1-дифторэтана (HFA152a) и их смесей.

7. Емкость по любому из предшествующих пунктов, где пропеллент HFO выбран из группы, состоящей из: 1,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234ze) и 2,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234yf).

8. Емкость по п.6, где пропеллент представляет собой 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA134a).

9. Емкость по п.6, где пропеллент представляет собой 1,1-дифторэтан (HFA152a).

10. Емкость по п.7, где пропеллент представляет собой 1,3,3,3-тетрафторпропен (HFO-1234ze).

11. Емкость по любому из предшествующих пунктов, изнутри покрытая покрытием, содержащим фторированный этилен-пропиленовый (FEP) полимер.

12. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, дополнительно содержащий один или более эксципиентов, сорастворителей или кислот.

13. Емкость по п.12, где сорастворитель представляет собой алифатический спирт, имеющий от 1 до 4 атомов углерода.

14. Емкость по п.13, где алифатический спирт представляет собой этанол, предпочтительно безводный.

15. Емкость по любому из пп. 12-14, содержащая состав, дополнительно содержащий минеральную или органическую кислоту, выбранную из группы, состоящей из: хлористоводородной, бромистоводородной, азотной, фумаровой, фосфорной и лимонной кислоты.

16. Емкость по п.15, где кислота представляет собой хлористоводородную кислоту.

17. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, дополнительно содержащий низколетучий компонент, выбранный из группы, состоящей из: гликолей, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина или его сложных эфиров, аскорбилпальмитата, изопропилмиристата.

18. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав в форме раствора.

19. Емкость по любому из предшествующих пунктов, снабженная клапаном, имеющим по меньшей мере одно уплотнение, изготовленное из материала, содержащего по меньшей мере один из полимеров, выбранных из: полиэтилена низкой плотности, бутилового каучук, такого как хлорбутиловый или бромбутиловый полимер, бутадиен-акрилонитрила, неопрена, EPDM (полимер из этиленпропилендиенового мономера), TPE (термопластичный эластомер), сополимера циклоолефина (COC) или их комбинации.

20. Емкость по п.19, где клапан снабжен уплотнением, изготовленным из COC, и двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM.

21. Емкость по п.19, где клапан снабжен двумя уплотнениями, оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера.

22. Емкость по п.19, где клапан снабжен 3 уплотнениями, все из которых изготовлены из EPDM.

23. Емкость по п.19, где клапан снабжен уплотнением, изготовленным из бутилового каучука, и с двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM.

24. Емкость по любому из пунктов 1-21, где пропеллент представляет собой HFA152a и клапан снабжен уплотнением, изготовленным из COC, и двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM; или клапан снабжен двумя уплотнениями, оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера.

25. Емкость по пунктам 1-20 и 22, где пропеллент представляет собой HFA134a и клапан снабжен уплотнением, изготовленным из COC, и двумя уплотнениями, изготовленными из EPDM; или клапан снабжен тремя уплотнениями, все из которых изготовлены из EPDM; или клапан снабжен двумя уплотнениями, оба из которых изготовлены из хлорбутилового полимера.

26. Емкость по любому из предшествующих пунктов, содержащая состав, имеющий кажущееся значение рН, забуференное до от 2,5 до 5.

27. Емкость по п.26, содержащая состав, имеющий кажущееся значение рН, забуференное до от 3 до 4,5.

28. Устройство рMDI, содержащее емкость по любому из предшествующих пунктов

29. Устройство рMDI по п.28 для лечения респираторного заболевания, выбранного из астмы и/или COPD.

По доверенности