



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113832** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)**A61K 47/04** (2006.01)  
**A61K 31/4015** (2006.01)  
**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61P 11/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2012 07626</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Бонеллі Сауро (ІТ),</b> <b>Усберті Франческа (ІТ),</b> <b>Замбеллі Енріко (ІТ)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.12.2010</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТІЧІ С.П.А.,</b> Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy (IT)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>27.03.2017</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>09180671.1</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 00/07567 A1, 17.02.2000 Glycopyrronium Bromide In: Martindale The complete drug reference / Pharmaceutical press. - 1 January 2002 (2002-01-01). - vol. 33. - P.467 US 2002/025299 A1, 28.02.2002 WO 2005/074900 A2, 18.08.2005 WO 2005/074900 A2, 18.08.2005 US 2006/257324 A1, 16.11.2006
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>23.12.2009</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>27.08.2012, Бюл.№ 16</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.03.2017, Бюл.№ 6</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/EP2010/070479, 22.12.2010</b>	

**(54) КОМБІНАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ДЛЯ ХОЗЛ****(57) Реферат:**

Винахід належить до аерозольної композиції, придатної для введення ХОЗЛ пацієнтам за допомогою інгалятора зі стисненою виміряною дозою (pMDI), що містить глікопіроній бромід в дозі у діапазоні 0,5-100 мкг на одне приведення у дію у комбінації з формотеролом або його сіллю в дозі у діапазоні 1-25 мкг на одне приведення у дію. Композиція додатково містить HFA пропелент, співрозчинник та кількість неорганічної кислоти - 1M HCl у діапазоні 0,1-0,3 мкг/мкл, достатньої для стабілізації компонентів як глікопіроній броміду, так і формотеролу. Необов'язково композиція додатково містить беклометазон дипропіонат. Винахід також стосується аерозольного контейнера, способу його наповнення та набору із згаданою композицією.

UA 113832 C2



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій аерозольних розчинів, призначених для застосування за допомогою аерозольних дозуючих інгаляторів, що містять глікопіроній бромід та формотерол або його сіль. Даний винахід додатково відноситься до застосування таких композицій при профілактиці та терапії захворювань дихальних шляхів, включаючи ХОЗЛ.

Рівень техніки

Глікопіроній бромід (також відомий як глікопіролат) є мускаріновим М3 антихолінергічним агентом, який застосовують для зменшення виділення слини, пов'язаного з введенням певних анестетиків, та як додаткову терапію для пептичних виразок. Про нього також повідомляли як про ефективний при лікуванні астматичних симптомів (Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

WO 2005/107873 відноситься до застосування глікопіролату для лікування дитячої астми.

WO 01/76575 описує композицію з контрольованим вивільненням для легеневої доставки глікопіролату. Композиція призначена для застосування при лікуванні захворювання дихальних шляхів, зокрема, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Заявка направлена на композиції сухих порошоків, придатні для доставки за допомогою інгалятора сухих порошоків (DPI).

WO 2005/074918 описує комбінації глікопіролату з глюкокортикоїдними лікарськими засобами, та їх застосування для лікування захворювань дихальних шляхів.

WO 2005/110402 відноситься до комбінацій глікопіролату та бета-2 агоніста класу інданів або бензотіазол-2-онових похідних для лікування запальних чи обструктивних захворювань дихальних шляхів.

WO 2006/105401 відноситься до комбінацій антихолінергічного, кортикостероїдного та довготривалого бета-2 агоніста для профілактики та лікування захворювань дихальних шляхів, запальних захворювань або обструктивних захворювань дихальних шляхів. Антихолінергічним агентом є необов'язково глікопіролат.

Відповідно до WO 2007/057223 та WO 2007/057222, комбінації глікопіроній броміда відповідно із протизапальним стероїдом та, зокрема, з мометазон фууроатом, забезпечують терапевтичний корисний ефект при лікуванні запальних та обструктивних захворювань дихальних шляхів.

WO 2007/057221 та WO 2007/057219 відносяться до комбінацій солі глікопіронія з інданілом похідним бета-2 агоністом (або аналогом) та відповідно з протизапальним стероїдом та, зокрема, з мометазон фууроатом.

Заявка US 2004/101483 A1 розкриває в Прикладі 4 одержання лікарської аерозольної композиції (суспензії), в якій до мікронізованого глікопіроній броміду та допоміжного агенту у твердій формі, такого як стеарат магнію, додають суміш HFA 227 плюс HFA 134a, попередньо оброблену етанолом 1,4 % (мас./мас.).

Монографія MartindaleJan. 2002 направлена на глікопіроній бромід та демонструє, що дослідження по сумісності цієї речовини з інфузійними водними розчинами для ін'єкцій та добавками показали, що стабільність глікопіронію броміду вище рН 6 викликає питання, внаслідок гідролізу складного ефіру.

Заявка WO 2005/074900 A2 розкриває інгаляційну комбінацію антихолінергічного засобу та бета-2-міметіку для лікування запальних або обструктивних захворювань дихальних шляхів, таких як ХОЗЛ. В описі згадуються рацемат глікопіролату, один з його енантіомерів (R, R-глікопіролат) або діастереоізомери та їх солі, проте, в прикладах розкриті тільки композиції для інгаляторів сухого порошку (DPI) та суспензійні композиції для дозуючого інгалятора під тиском (PMDI) з R, R-енантіомером в поєднанні з формотеролом.

Заявка US 2006/0257324 розкриває доставку комбінації двох або більше розчинених препаратів в системі HFAпропелент-співрозчинник, по суті, з тим же розподілом часток за розмірами, що дозволяє їх співсадження на тій же ділянці легких шляхів. Композиція містить бета-2-агоніст (формотерол або кармолерол, що підтверджено прикладами) та кортикостероїд (беклометазондипропінат, що підтверджено прикладами) або антихолінергічний засіб, такий як іпратропію, окситропію, тіотропію або глікопіронію броміду (згадується тільки в загальному).

Формотерол являє собою лікарський засіб бета-2 агоніст, здатний до розслаблення гладкої мускулатури у бронхах та відкриття дихальних шляхів для зменшення станів хрипіння. Його традиційно застосовують при контролі астми та інших станів дихальних шляхів.

Нещодавно стала доступною ефективна комбінаційна терапія, що містить формотерол фуумарат та беклометазон дипропінат (кортикостероїд) під торгівельною назвою Foster®. Foster® розроблено для доставки за допомогою аерозолі у легень з використанням інгалятора зі стисненою виміряною дозою (pMDI). Тривалий час було відомо, що аерозольні розчини

формотерол фумарата є відносно нестабільними та мають короткий термін зберігання за субоптимальних умов. Композиція Foster® містить кількість неорганічної кислоти для стабілізації компоненту формотерола (як описано у EP 1157689).

Буде бажаним забезпечити клінічно корисну комбінацію аерозольного продукту, що поєднує терапевтичні корисні ефекти формотеролу та глікопіроній броміду, необов'язково у поєднанні з беклометазон дипропіонатом. Такий продукт буде необхідним складати у композицію таким чином, щоб кожний окремих фармацевтично активний компонент був доставлений у легені в ефективних та сумісних дозах протягом подовженого часу життя продукту, та в ідеалі без потреби у зберіганні за спеціальних умов температури чи вологості.

Суть винаходу

Даний винахід забезпечує фармацевтичну аерозольну композицію, що містить:

(a) глікопіроній бромід; та

(b) формотерол або його сіль;

розчинені у HFA пропеленті та співрозчиннику, де композиція також містить неорганічну кислоту як стабілізуючий агент. Необов'язково композиція додатково містить беклометазон дипропіонат.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує застосування комбінаційного продукту, що містить глікопіроній бромід та формотерол або його сіль для профілактики чи лікування ХОЗЛ та інших захворювань дихальних шляхів.

В ще одному аспекті даний винахід забезпечує контейнер для застосування за допомогою pMDI, що містить:

(a) глікопіроній бромід; та

(b) формотерол або його сіль;

розчинені у HFA пропеленті та співрозчиннику, де композиція також містить неорганічну кислоту як стабілізуючий агент.

Детальний опис переважних втілень винаходу

Коли були здійснені спроби складання продукту розчину комбінаційної композиції, що містить як глікопіроній бромід, так і формотерол, неочікувано було знайдено, що компонент формотерола піддається значному розпаду при зберіганні за умов високої температури та високої відносної вологості, мірою, що робить продукт клінічно та комерційно нежиттєздатним. Це було незважаючи на присутність кислоти у композиції, що зазвичай буде достатнім для стабілізації компонента формотерола.

Також було виявлено, що глікопіроній бромід є зазвичай нестабільним в композиціях аерозольних розчинів, заснованих на HFA та співрозчиннику, але стабілізується шляхом включення кислоти у композицію.

Після додаткового аналізу було показано, що у присутності глікопіроній броміду частина компоненту формотеролу піддається розпаду на ряд різних продуктів. За субоптимальних умов кількість продукту розпаду під назвою DP3 може перевищити порогові ідентифікації та реєстрації кількісного значення для нових продуктів лікарських засобів (як визначено у ICH Guideline Q3B(R2)). Таким чином, стає очевидним, що композицію необхідно змінити таким чином, щоб покращити стабільність формотеролу та зменшити рівні DP3 та інших небажаних продуктів розпаду.

Наступний експеримент виявив, що одним успішним підходом для уникнення таких проблем зі стабільністю є включення оптимізованої кількості кислоти у композицію таким чином, що компоненти як формотеролу, так і глікопіроній броміду є стабілізованими. Зокрема, винахідники даного винаходу знайшли, що включення кількості 1M HCl у діапазоні 0,1-0,3 мкг/мкл, переважно 0,15-0,28 мкг/мкл, більш переважно 0,18-0,26 мкг/мкл, навіть більш переважно 0,19-0,245 мкг/мкл у розчин є достатнім для сприяння стабілізації глікопіроній броміду та формотеролу протягом подовженого періоду при неоптимальному зберіганні, таким чином забезпечуючи сумісну дозу глікопіроній броміду та формотеролу для кожного приведення у дію pMDI, що містить композицію розчину. Кількість кислоти, включеної у композицію, традиційно визначають у термінах кількості доданої кислоти, ніж у термінах отриманого у результаті pH, оскільки останній погано визначається у неводних системах, наприклад, у розчинах на основі пропелента.

Додатковим значним відкриттям було те, що видалення кисню з вільного простору контейнера додатково стабілізує формотерол у розчинах комбінаційних композицій з глікопіроній бромідом.

Глікопіроній бромід, хімічно визначений як 3-[(циклопентилгідроксифенілацетил)окси]-1,1-диметилпіролідіній бромід, має два хіральні центри, що відповідають чотирьом потенційним різним стереоізомерам з конфігураціями (3R, 2'R)-, (3S, 2'R)-, (3R, 2'S)- та (3S, 2'S)-. Глікопіроній

бромід у формі будь-якого з цих чистих енантіомерів чи діастереомерів або будь-якої їх комбінації може бути застосований при втіленні даного винаходу. В одному втіленні даного винаходу переважно є рацемічна суміш (3S, 2'R),(3R, 2'S)-3-  
 5 [(циклопентилгідроксифенілацетил)окси]-1,1-диметилпіролідіній броміду, також відомого як глікопіролат. Глікопіроній бромід присутній у композиції в кількості у діапазоні від 0,005 до 0,14 % (мас./мас.), переважно від 0,010 до 0,13 % (мас./мас.), більш переважно від 0,015 до 0,04 % (мас./мас.), де % (мас./мас.) означає кількість за масою компонента, виражену як відсоток відносно загальної маси композиції.

Глікопіролат є комерційно доступним, та може бути синтезований відповідно до способу,  
 10 описаному у патенті США 2,956,062 або у Franko BV and Lunsford CD, J Med Pharm Chem 2(5), 523-540, 1960.

Компонент пропелента композиції може бути будь-яким зрідженим стисненням пропелентом та переважно являє собою гідрофторалкан (HFA) або суміш різних HFA, більш переважно  
 15 вибраний з групи, що складається з HFA134a (1,1,1,2-тетрафторетан), HFA227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) та їх сумішей. Переважним HFA є HFA134a. HFA можуть бути присутні у композиції в кількості у діапазоні від 75 до 95 % (мас./мас.), переважно від 85 до 90 % (мас./мас.).

Компонент формотеролу композиції може бути у формі вільної основи, або як сіль чи сольват. Переважно формотерол забезпечено у формі формотерол фумарату. Формотерол  
 20 фумарат може, наприклад, бути застосований у композиції в кількості 0,005-0,07 % мас./мас., переважно 0,01-0,02 % мас./мас.

Співрозчинник, включений в композиції за даним винаходом, має вищу полярність, ніж співрозчинник пропелента, та може включати одну чи більше речовин, наприклад,  
 25 фармацевтично прийнятний спирт, зокрема етанол, або поліол, такий як пропіленгліколь чи поліетиленгліколь.

Переважно співрозчинник вибирають з групи нижчих розгалужених або лінійних алкільних (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) спиртів, таких як етанол та ізопропіловий спирт. Переважно співрозчинник являє собою етанол.

Концентрація співрозчинника буде змінюватися залежно від кінцевої концентрації активного  
 30 інгредієнта в композиції та типу пропелента. Наприклад, етанол може бути використаний у концентрації у діапазоні від 5 до 25 % (мас./мас.), переважно від 8 до 20 % (мас./мас.), більш переважно від 10 до 15 % (мас./мас.). В одному з переважних втілень концентрація етанолу становить 12 % (мас./мас.).

Співвідношення пропелента та співрозчинника у композиції знаходиться у діапазоні від  
 35 50:50 до 95:5 (мас./мас.).

Передбачають, що HCl різної молярності чи альтернативні неорганічні кислоти (мінеральні кислоти) можуть замінити 1M HCl у композиціях за даним винаходом. Наприклад, альтернативні  
 40 кислоти можуть являти собою будь-яку фармацевтично прийнятну моноосновну чи поліосновну кислоту, наприклад (але не обмежуючись цим): галогенводневі (соляна кислота, бромоводнева кислота, йодоводнева кислота та інш.) фосфорна кислота, азотна кислота, сірчана кислота та галогенокислоти.

Переважним є, щоб фармацевтично активні компоненти композиції по суті повністю та гомогенно розчиняли у суміші пропелента та співрозчинника, тобто, композиція переважно  
 45 являє собою композицію розчину.

Необов'язково склади композицій розчинів можуть містити інші фармацевтичні експієнти чи добавки, відомі з рівня техніки. Зокрема, композиції за даним винаходом можуть містити один  
 50 чи більше низьколетких компонентів. Низьколеткі компоненти корисні для підвищення мас-медіанного аеродинамічного діаметра (MMAD) частинок аерозолу при приведенні у дію інгалятора та/або підвищення розчинності активного інгредієнта у суміші пропелент/співрозчинник.

Низьколеткий компонент, у разі присутності, має тиск пари при 25 °C нижчий за 0,1 кПа, переважно нижчий за 0,05 кПа. Приклади низьколетких компонентів являють собою естери, такі  
 55 як ізопропілміристант, аскорбілміристант, токоферольні естери; гліколі, наприклад, пропіленгліколь поліетиленгліколь, гліцерин; та поверхнево-активні агенти, такі як насичені органічні карбонові кислоти (наприклад, лауринова, міристинова, стеаринова кислота) чи ненасичені карбонові кислоти (наприклад, олеїнова чи аскорбінова кислота).

Кількість низьколеткого компонента може змінюватися від 0,1 до 10 % мас./мас., переважно  
 від 0,5 до 5 % (мас./мас.), більш переважно від 1 до 2 % (мас./мас.).

В іншому втіленні кількість води, що становить від 0,005 до 0,3 % (мас./мас.), може  
 60 необов'язково бути додана у композиції для сприяння розчинності активного інгредієнта без

підвищення MMAD краплинок аерозолію після приведення у дію.

Переважно, композиції за даним винаходом не містять ексципієнтів (наприклад, поверхнево-активних речовин) інших, ніж співрозчинник, пропелент чи стабілізуюча кількість кислоти.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть додатково містити інші додаткові фармацевтично активні агенти для окремого, послідовного чи одночасного застосування. Необов'язкові додаткові фармацевтично активні компоненти композиції включають будь-які відомі з рівня техніки для профілактики чи лікування захворювань дихальних шляхів та їх симптомів. Прикладами таких активних компонентів є: бета-2 агоністи, такі, як сальбутамол, фенотерол, кармотерол (TA-2005), індакатерол, мільветерол, вілантерол (GSK 642444), тербулталін, сальметерол, бітольтерол та метапротеренол у формі одиничних стереоізомерів чи їх сумішей та їх солей; кортикостероїди, наприклад, беклометазон дипропіонат, флутиказон пропіонат, бутиксокорт, мометазон фураат, триамцинолон ацетонід, будезонід та його 22R-епімер, циклезонід, флунізолід, лотепреднол та рофлепонід; інші антимускаринові лікарські засоби, такі як метскополамін, іпратропій бромід, оксітропій бромід та тіотропій бромід; інгібітори фосфодіестерази IV, наприклад: циломіласт, рофлуміласт та тетоміласт.

У переважному втіленні, композиції за даним винаходом містять беклометазон дипропіонат (BDP) як активний агент додатково до компонентів формотеролу та глікопіроній броміду. У цьому втіленні BDP переважно присутній у композиції в кількості 0,07-0,41 % мас./мас., переважно 0,1-0,3 % мас./мас.

Композиції за даним винаходом можуть бути введені шляхом інгаляції з будь-якого прийнятного відомого стисненого MDI пристрою. Бажані дози окремих фармацевтично активних компонентів композиції залежать від ідентичності компонента та типу та тяжкості хворобливого стану, але є переважно такими, що терапевтичну кількість активного інгредієнта доставляють шляхом одного чи двох приведення у дію. Загалом, дози активного інгредієнта знаходяться у діапазоні приблизно 0,5-1000 мкг на приведення у дію, наприклад, приблизно 1-100 мкг/приведення у дію, та іноді приблизно 5-50 мкг/приведення у дію. Фахівець у цій галузі техніки ознайомлений з тим, яким чином визначати відповідне дозування для кожного окремого фармацевтично активного інгредієнта.

З посиланням на формотерол, переважне дозування становить приблизно від 0,5 до 50 мкг на приведення у дію, переважно приблизно від 1 до 25 мкг на приведення у дію, та більш переважно приблизно від 5 до 15 мкг на приведення у дію. У специфічних втіленнях доза формотеролу фумарата становить 6 або 12 мкг/приведення у дію.

З посиланням на глікопіроній бромід, переважне дозування становить приблизно 0,5-100 мкг на приведення у дію, переважно приблизно 1-40 мкг на приведення у дію, та більш переважно приблизно 5-26 мкг на приведення у дію. В одному конкретному втіленні доза глікопіроній броміду становить приблизно 25 мкг/приведення у дію.

З посиланням на необов'язковий компонент беклометазон дипропіонату, переважне дозування становить приблизно від 10 до 2000 мкг на приведення у дію, переважно приблизно від 20 до 1000 мкг на приведення у дію, та більш переважно приблизно 50-250 мкг на приведення у дію. У специфічних втіленнях доза беклометазон дипропіонату становить приблизно 50, 100, 200 мкг/приведення у дію.

Фармацевтичну композицію за даним винаходом наповнюють у rMDI пристрої, відомі з рівня техніки. Зазначені пристрої включають контейнер, оснащений клапаном дозування. Приведення у дію клапану дозування дозволяє вивільнення невеликої частини аерозольного продукту.

Частина або весь контейнер можуть бути виготовлені з металу, наприклад алюмінію, сплаву алюмінію, нержавіючої сталі чи анодованого алюмінію. Альтернативно контейнер може бути пластиковою тарою чи покритою пластиком скляною пляшкою.

Металеві контейнери можуть мати частину чи усі їх внутрішні поверхні, футеровані інертним органічним покриттям. Приклади переважних покриттів являють собою епокси-фенольні смоли, перфторовані полімери, наприклад, перфторалкоксиалкан, перфторалкоксиалкилен, перфторалкилени, наприклад, політетрафторетилен (Teflon), фторований етилен-пропілен (FEP), поліетерсульфон (PES) чи суміші фторованого етилен-пропілена та поліетерсульфона (FEP-PES) чи їх комбінація. Інші придатні покриття можуть бути поліамідом, поліімідом, поліамідімідом, поліфеніленсульфідом чи їх комбінаціями.

У певних втіленнях можуть бути використані контейнери, що мають внутрішні поверхні, футеровані FEP-PES чи Teflon.

В інших конкретних втіленнях можуть бути використані контейнери, виготовлені з нержавіючої сталі.

Контейнер закривають клапаном дозування для доставки щоденної терапевтично ефективної дози активного інгредієнта. Загалом блок клапану дозування містить металевий

наконечник, що має отвір, сформований у ньому, корпус формування, приєднаний до металевого наконечника, що містить камеру дозування, плунжер, що складається з каркасу та подовжувача каркасу, внутрішнє та зовнішнє ущільнення навколо камери дозування, пружину навколо каркасу та прокладку для попередження витікання пропелента через клапан.

Ущільнююча прокладка та ущільнення навколо клапана дозування можуть включати еластомерний матеріал, наприклад EPDM, хлорбутилову гуму, бромбутилову гуму, бутилову гуму чи неопрен. EPDM гуми є особливо переважними. Камера дозування, каркас та подовжувач каркасу виготовлені за допомогою придатних матеріалів, таких, як нержавіюча сталь, поліестери (наприклад, полібутилентерефталат (PBT)), чи ацеталі. Пружина виготовлена з нержавіючої сталі, що остаточно містить титан. Металевий наконечник може бути виготовлений з металу, наприклад, алюмінію, сплаву алюмінію, нержавіючої сталі чи анодованого алюмінію. Придатні клапани доступні від виробників, таких, як Valois, Bepak plc та 3M-Neotechnic Ltd.

pMDI приводять у дію за допомогою клапану дозування, здатного доставляти об'єм 25-100 мкл, переважно 40-70 мкл, та необов'язково приблизно 50 мкл, чи приблизно 63 мкл на приведення у дію.

Кожний наповнений контейнер традиційно оснащений придатним каналним пристроєм перед застосуванням з формуванням дозованого інгалятора для введення лікарського засобу у легені пацієнта. Придатні каналні пристрої включають, наприклад клапан-пускатель та циліндричний чи конічний прохід, через який лікарський засіб може бути доставлений з наповненого контейнера через клапан дозування у рот пацієнта, наприклад, мундштуковий привід.

У типовому розташуванні ніпель клапана розташований у блоці насадки, що має прохід, який веде до камери розширення. Камера розширення має вихідний прохід, що виходить у мундштук. Проходи (вихідні) привода, що мають діаметр у діапазоні 0,15-0,45 мм та довжину від 0,30 до 1,7 мм є загалом прийнятними. Переважно, застосовують прохід, що має діаметр від 0,2 до 0,44 мм, наприклад, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 чи 0,42 мм.

У певних втіленнях даного винаходу, може бути корисним використовувати проходи привода, що мають діаметр у діапазоні від 0,10 до 0,22 мм, зокрема від 0,12 до 0,18 мм, наприклад, як описано у WO 03/053501. Застосування зазначених невеликих проходів може також збільшувати тривалість утворення хмари та тому може сприяти координуванню утворення хмари при низькому рівні вдихання пацієнта.

У випадку, коли потрапляння води у композицію необхідно уникати, може бути бажаним обгорнути MDI продукт у гнучку упаковку, здатну надавати опір потраплянню води. Також може бути бажаним включити матеріал в упаковку, здатний поглинати будь-який пропелент та співрозчинник, що можуть витікати з контейнера (наприклад, молекулярні сита).

Необов'язково MDI пристрій, наповнений композицією за даним винаходом, може бути використаний разом із придатними допоміжними пристроями, що сприяють коректному використанню інгалятора. Такі допоміжні пристрої комерційно доступні та, залежно від їх форми та розміру, відомі як "спейсери", "резервуари" або "камери розширення". Volumatic™ являє собою, наприклад, один з найбільш відомих та застосовних резервуарів, тоді як Aerochamber™ являє собою один з найбільш відомих та застосовних спейсерів. Придатна камера розширення повідомлена у наприклад WO 01/49350.

Композиція за даним винаходом може бути також застосована з традиційними інгаляторами стиснення, що активуються диханням, наприклад, відомими під зареєстрованими назвами Easi-Breathe™ та Autohaler™.

Ефективність MDI пристрою є функцією дози, осадженої на відповідному місті у легенях. На осадження впливає аеродинамічний розподіл розмірів частинок композиції, що може бути охарактеризований *in vitro* за декількома параметрами.

Аеродинамічний розподіл розмірів частинок композиції за даним винаходом може бути охарактеризований за допомогою Cascade Impactor відповідно до процедури, описаної у European Pharmacopoeia 6<sup>th</sup> edition, 2009 (6.5), part 2.09.18. Апарат Е, що працює у діапазоні швидкості потоку від 30 л/хв. до 100 л/хв. або апарат D-Andersen Cascade Impactor (ACI)-, що працює при швидкості потоку 28,3 л/хв. Осадження лікарського засобу на кожній ACI пластині визначають за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Наступні параметри частинок, що випромінюються стисненим MDI можуть бути визначені:

i) масовий середній аеродинамічний діаметр (MMAD) є діаметром, навколо якого масові аеродинамічні діаметри частинок, що випромінюються, розподілені рівномірно;

ii) доставлену дозу розраховують з кумулятивного осадження в ACI, розділеного на кількість приведень у дію на експеримент;

iii) дозу, що вдихається, (доза дрібнодисперсних частинок = FPD) одержують з осадження зі стадій 3 (S3) на фільтр (AF) ACI, що відповідає частинкам діаметром < 4,7 мікрон, розділеного на кількість приведень у дію на експеримент;

iv) фракція, що вдихається, (фракція дрібнодисперсних частинок = FPF) що являє собою відсоткове співвідношення між дозою, що вдихається та доставленою дозою;

v) "вискодисперсну" дозу одержують з осадження зі стадій 6 (S6) на фільтр, що відповідає частинкам діаметром ( 1,1 мікрон, розділеного на кількість приведень у дію на експеримент.

Розчини за даним винаходом здатні забезпечувати, після приведення у дію рMDI пристрою, в якому вони містяться, загальну FPF вище за 40 %, переважно вище за 50 %, більш переважно вище за 60 %.

Додатково, композиції за даним винаходом здатні забезпечувати, після приведення у дію, фракцію, вищу за чи рівну 30 % частинок, що випромінюються, діаметром, рівним чи меншим за 1,1 мікрон, як визначено стадіями вмісту S6-AF імпактора Andersen Cascade Impactor, відносно усієї зібраної дози дрібнодисперсних частинок на стадіях S3-AF імпактора. Переважно фракція частинок, що випромінюються діаметром, рівним чи меншим за 1,1 мікрон є вищою за чи рівною 40 %, більш переважно вищою за 50 %, навіть більш переважно вищою за 60 %, найбільш переважно вищою за 70 %.

Відповідно до додаткового аспекту за даним винаходом забезпечено спосіб наповнення аерозольного інгалятора композицією за даним винаходом. Традиційні способи масового виготовлення та обладнання добре відомі у галузі виготовлення фармацевтичних аерозолів, можуть бути застосовані для одержання масштабних партій для комерційного виготовлення наповнених контейнерів.

Перший спосіб включає:

a) одержання розчину глікопіроній броміду та формотерол фумарату та необов'язково беклометазон дипропіонату у необов'язковому співрозчиннику (наприклад, етанолі), мінеральній кислоті, пропеленті, що містить HFA та необов'язково низьколеткий компонент при температурі від -50 до -60°C, при якій композиція не випаровується;

b) холодне наповнення інгалятора одержаним розчином; та

c) розміщення клапана в порожній тарі та стиснення.

Альтернативний спосіб включає:

a) одержання розчину глікопіроній броміду та формотерол фумарату та необов'язково беклометазон дипропіонату у співрозчиннику (наприклад, етанолі), мінеральній кислоті, та необов'язково низьколеткому компоненті;

b) наповнення відкритої тари основним об'ємом розчину;

c) розміщення клапана в тарі та стиснення; та

d) наповнення під тиском тари HFA пропелентом через клапан.

Додатковий альтернативний спосіб включає:

a) одержання розчину глікопіроній броміду, формотерол фумарату (та необов'язково беклометазон дипропіонату) та мінеральної кислоти в необов'язковому співрозчиннику (наприклад, етанолі), необов'язковому низьколеткому компоненті та HFA пропеленті за допомогою герметичної посудини;

b) розміщення клапана в порожній тарі та стиснення; та

c) наповнення під тиском тари кінцевою композицією розчину через клапан.

В одному втіленні за даним винаходом, кисень істотно видаляють з вільного простору аерозольного контейнера за допомогою традиційних методів для додаткової стабілізації компонента формотерола, особливо при більш високих концентраціях кислоти. Це може бути досягнуто різними шляхами залежно від способу наповнення контейнера. Продування може бути досягнуто шляхом вакуумного стиснення або за допомогою пропелента, наприклад. У переважному втіленні другий спосіб наповнення, описаний вище, модифікований для включення продування кисню в стадію (c) шляхом вакуумного стиснення.

Упаковані композиції за даним винаходом є стабільними протягом подовжених періодів часу при зберіганні за нормальних умов температури та вологості. У переважному втіленні упаковані композиції є стабільними протягом щонайменше 6 місяців при 25°C та 60 % RH, більш переважно протягом щонайменше 1 року, найбільш переважно протягом щонайменше 2 років. Стабільність оцінюють шляхом вимірювання вмісту залишкового активного інгредієнта. "Стабільна" композиція, як визначено у цій заявці, означає композицію, що зберігає щонайменше приблизно 85 %, переважно щонайменше приблизно 90 %, та найбільш переважно щонайменше приблизно 95 % залишкового вмісту кожного активного інгредієнта на даний момент часу, за вимірюваннями ВЕРХ-УФ VIS.

Оптимізовані стабільні композиції відповідають специфікаціям, що вимагаються ICH



Guideline Q1B чи CPMP/QWP/122/02 Rev.1, релевантним для тестування стабільності лікарських продуктів для цілей реєстрації лікарських засобів.

Продукт комбінаційних композицій за даним винаходом може бути використаний з метою профілактики чи з терапевтичною метою або для полегшення симптомів широкого ряду станів, та в одному аспекті даний винахід таким чином відноситься до застосування будь-яких таких фармацевтичних композицій як лікарського засобу. Зокрема, комбінаційні продукти за даним винаходом є корисними у профілактиці чи лікуванні багатьох захворювань дихальних шляхів, таких, як астма усіх видів та хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ).

Таким чином, в іншому аспекті даний винахід відноситься до способу профілактики чи лікування захворювання дихальних шляхів, наприклад, ХОЗЛ, що включає введення пацієнту, який потребує такого лікування терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за даним винаходом.

Даний винахід також забезпечує застосування фармацевтичних композицій за даним винаходом для терапевтичного чи полегшуючого лікування або профілактики захворювань дихальних шляхів та їх симптомів.

Захворювання дихальних шляхів, для яких застосування фармацевтичних композицій за даним винаходом може також бути корисним, являють собою захворювання, які характеризуються обструкцією периферійних дихальних шляхів у результаті запалення та присутності слизу, наприклад, хронічний обструктивний бронхіоліт, хронічний бронхіт, емфізема, гостре ураження легенів (ALI), кістозний фіброз, риніт та синдром гострого респіраторного дистреса дорослих (ARDS).

#### ПРИКЛАДИ

##### Приклад 1

А) Стабільність одинарних, подвійних та потрійних комбінаційних композицій аерозольних розчинів

Дослідження виконували для вивчення стабільності потрійної комбінації формотерол фумарату (FF), глікопіроній броміду (GLY) та беклометазон дипропіонату (BDP) в композиції аерозольного розчину, у контейнерній упаковці за різних умов зберігання:

Додатково до потрійної комбінації, подвійні комбінації (FF+BDP; FF+GLY) та один агент (GLY) були включені у дослідження для оцінки того, чи може будь-яка потенційна взаємодія між активними інгредієнтами впливати на стабільність лікарських засобів. GLY як один агент був складений у композицію з та без 1M HCl для оцінки стабілізуючого впливу кислоти.

Партії композицій підсумовані у Таблиці 1:

Таблица 1

Теоретична одинична композиція (мкг/приведення у дію для 63 мкл клапана)

Опис партії	BDP	FF	GLY	Безводний етанол	1M HCl	HFA 134a	Всього
FF+GLY	.	6	25	8856	14	64899	73800
FF+GLY+BDP	100	6	25	8856	14	64799	73800
GLY	-	-	25	8856	-	64919	73800
GLY + кислота	-	-	25	8856	14	64905	73800
FF+BDP	100	6	-	8856	14	64824	73800

Партії проб зберігали в інвертованій орієнтації за наступних умов та два контейнери аналізували на вміст у кожній точці виміру (через 1, 2 та 3 місяці зберігання):

+5°C

+25°C/60 % відносній вологості (прискорені умови зберігання)

+30°C/75 % відносній вологості

+40°C/75 % відносній вологості

Залишковий вміст активного інгредієнта вимірювали з використанням стандартних хроматографічних протоколів.

Результати

Таблиця 2

Партія	Беклометазон дипропіонат			Формотерол фумарат			Глікопіроній бромід		
	1 м	2 м	3 м	1 м	2 м	3 м	1 м	2 м	3 м
5 °C	98,8± 0,0	98,6± 0,4	96,6± 1,6	96,7± 1,1	94,6± 1,6	102,9± 1,6	98,0± 0,2	96,7± 1,0	98,8± 0,3
25 °C/ 60 % RH	96,3± 0,8	n.a.	96,6± 0,8	98,1± 2,1	95,9± 1,0	96,4± 0,1	96,8± 0,8	97,5± 0,1	98,2± 0,1
30 °C/ 75 % RH	96,7± 0,0	97,4± 1,3	97,1± 0,0	96,5± 0,6	97,8± 0,6	92,5± 0,0	98,2± 0,7	97,1± 0,5	98,2± 0,0
40 °C/ 75 % RH	97,4± 0,4	93,3± 2,9	97,1± 0,8	95,7± 0,8	94,2± 2,9	88,6± 0,4	97,6± 0,0	97,5± 0,6	98,9± 0,8

Щодо потрібної комбінації, на вміст тари BDP та GLY не значно впливали час та температура. Навпаки, вміст тари формотерол фумарату дуже залежав від умов зберігання: % залишку відносно часу нуль зменшується залежно від часу та температури. Через 3 місяці при +30°C/75 % RH % залишку досягав 92,5 %; через 3 місяці при +40°C/75 % RH він був зменшений до 88,6 %.

Щодо подвійної комбінації FF+GLY, дивись Таблицю 3:

Таблиця 3

Партія	Формотерол фумарат			Глікопіроній бромід		
	1 м	2 м	3 м	1 м	2 м	3 м
5 °C	96,4±0,1	94,6±0,1	100,0±1,1	97,4±1,4	97,7±1,6	99,0±1,2
25 °C/60 %RH	96,6±1,2	95,6±1,5	96,8±0,5	99,2±1,2	98,2±0,1	98,8±1,4
30 °C/75 %RH	95,9±0,6	94,0±1,8	91,2±0,4	98,3±1,4	95,7±1,1	98,1±0,4
40 °C/75 %RH	93,7±1,5	90,9±0,6	88,1±0,5	97,5±0,2	96,9±1,0	98,2±0,1

Компонент GLY залишався стабільним за усіх проаналізованих умов. Як у потрібній комбінації, вміст тари формотерол фумарату дуже залежав від часу та температури: через 3 місяці при +30°C/75 % RH він зменшувався до 91,5 %; через 3 місяці при +40°C/75 % RH він зменшувався до 88,1 %.

Навпаки, вміст формотеролу в FF+BDP подвійній комбінації не зменшується швидко з часом за будь-яких різних умов зберігання. Такі протилежні спостереження призводили до висновку, що присутність GLY у комбінації з формотерол фумаратом мала дестабілізуючий вплив на формотерол фумарат.

Композиція одного агента, що містила GLY, як було знайдено, підтримувала постійний вміст у присутності 1M HCl, але дуже залежала від часу та температури зберігання, якщо кислоту не додавали.

В) Аналіз домішок/продуктів розпаду

Усі композиції зберігали при 40°C/75 % RH та аналізували стандартним способом ВЕРХ/УФ VIS на не-хіральні домішки та продукти розпаду активних компонентів. MS детектор використовували для підтвердження молекулярних мас детектованих домішок/продуктів розпаду, знайдених у FF+BDP та FF+GLY+BDP тарах.

Результати:

Проаналізовані способом ВЕРХ/УФ, такі композиції, що мали як FF, так і GLY, мали високі рівні продуктів розпаду відносно формотерол фумарату. Також спостерігали, що кількість кожного продукту розпаду зростала з температурою.

Було ідентифіковано три основні продукту розпаду: DP1, DP2 та невідомий продукт розпаду (під назвою DP3). Два з цих продуктів розпаду (DP1, DP2), як було раніше знайдено, були присутні у Foster®-подібних композиціях, що містили тільки низькі рівні кислоти.

С) Титрування вмісту кислоти

Оскільки результати аналізів на стабільність та домішки підкреслили важливість кислоти у композиціях для стабілізації формотерол фумарату у присутності глікопіроній броміду, було підготовлено ряд композицій потрібної комбінації з додаванням 1M HCl у діапазоні від 0,191

мкг/мкл до 0,254 мкг/мкл. В кожній тестовій парі проб, можна видаляти кисень вакуумним стисненням для вивчення впливу кисню на процес розпаду.

- Через 3 місяці при 25 °C/60 % RH проби аналізували на залишковий вміст в тарі активних інгредієнтів та основних домішок/продуктів розпаду. Компоненти GLY та BDP були стабільні протягом 3 місячного періоду та розпадалися меншою мірою. Результати для компоненту формотерол фумарату показані у Таблиці 4.

Таблиця 4

Видалення кисню	1M HCl мкг/мкл	Формотерол фумарат (% залишок порівняно з часом 0)	Сукупність продуктів розпаду (% загальної композиції)	DP3 (% загальної композиції)
Ні	0,191	101,9	1,6	
Так	0,191	104,8	1,7	
Ні	0,211	99,6	1,4	0,41
Так	0,211	99,8	1,2	
Ні	0,222	98,5	1,4	0,59
Так	0,222	99,7	0,91	
Ні	0,234	92,2	7,8	6,4
Так	0,234	101,3	0,9	0,26

- Порівнюючи ці проби, в яких був видалений кисень, спостерігали узгоджене зменшення % FF продуктів розпаду, із зростанням вмісту кислоти від 0,191 мкг/мкл до 0,222 та 0,234 мкг/мкл. % усіх та окремих продуктів розпаду при таких кислотних значеннях значно менший за 1 % в кожному випадку та тому буде нижче рівнів ідентифікації/кількісного визначення для реєстрації лікарських засобів.

- Ці результати також передбачають, що за відсутності продування кисню концентрація кислоти у надлишку приблизно 0,22 мкг/мкл є фактично неефективною при стабілізації FF.

- Підсумовуючи, виходячи з поточних результатів, продукт подвійної чи потрійної комбінації, що містить глікопіроній бромід та формотерол фумарат (та необов'язково беклометазон дипропіонат) може бути необов'язково стабілізований для клінічних та комерційних цілей шляхом включення 1M HCl у кількості від 0,191 до 0,234 мкг/мкл, переважно від 0,19 до 0,23 мкг/мкл у композиції розчину, через яку продували кисень.

#### Приклад 2

Стабільність потрійної комбінаційної композиції аерозольного розчину

- Дослідження проводили для вивчення стабільності потрійної комбінації формотерол фумарату (FF), глікопіроній броміду (GLY) та беклометазон дипропіонату (BDP) у композиції аерозольного розчину з різними рівнями 1M HCl для оцінки стабілізуючого впливу кислоти, у традиційних контейнерах з алюмінію, забезпечених стандартними клапанами EPDM, стисненими за різних умов (тобто з або без видалення кисню вакуумним стисненням).

Композиції партій підсумовані у Таблиці 5:

Таблиця 5

Теоретична одинична композиція (мкг/приведення у дію для 63 мкл клапану)

Композ. N.	BDP	FF	GLY	Безводний етанол	1M HCl (конц. мкг/мкл)	HFA 134a	Всього
1	100	6	25	8856	3,1 (0,0496)	64810	73800
2	100	6	25	8856	6,2 (0,0992)	64807	73800
3	100	6	25	8856	8,7 (0,139)	64805	73800
4	100	6	25	8856	12 (0,188)	64801	73800
5	100	6	25	8856	12,5 (0,198)	64801	73800
6	100	6	25	8856	14 (0,222)	64799	73800
7	100	6	25	8856	14,5 (0,230)	64799	73800
8	100	6	25	8856	15,3 (0,243)	64798	73800
9	100	6	25	8856	16,5 (0,263)	64797	73800

Партії проб зберігали при +25°C/60 % відносній вологості (прискорені умови зберігання) в інвертованій орієнтації та два контейнери аналізували на вміст в кожній точці виміру (через 1, 2

та 3 місяці зберігання).

Залишковий вміст кожного активного інгредієнта вимірювали із застосуванням стандартних хроматографічних протоколів.

- 5 Результати через 3 місяці зберігання повідомлені у наступній Таблиці 6, де для кожної композиції, додатково до кожного номера посилання, був введений код V для вакуумного стиснення та N для нормального стиснення (без видалення кисню).

Таблиця 6:

Результати аналізу стабільності для композицій Таблиці 5

Номер композиції / стиснення	BDP (% залишок порівняно з часом 0)	FF (% залишок порівняно з часом 0)	GLY (% залишок порівняно з часом 0)	Домішки / продукти розпаду (% від усієї композиції)
1 N	101,2	89,4	98,5	3,5
2 N	99,6	89,0	97,5	2,5
3 N	98,8	89,3	96,7	1,9
4 N	100,8	92,5	98,9	1,7
5 N	100,8	101,9	99,3	1,6
6 N	99,8	99,6	96,8	1,4
7 N	101,0	98,5	98,6	1,4
8 N	100,5	92,2	97,7	7,8 (DP3 6,62 %)
5 V	102,1	104,8	100,6	1,7
6 V	101,8	99,8	98,2	1,2
7 V	102,7	99,7	98,7	0,9
8 V	104,6	101,3	100,2	1,0
9 V	98,9	82,3	97,1	10,4 (DP3 >6 %)

- 10 Експеримент показав, що концентрації 1M HCl вищі за 0,230 збільшують утворення продуктів розпаду та зокрема DP3 у нормальних стиснених композиціях. Вакуумне стиснення дозволяє уникнути утворення продуктів розпаду, та зокрема DP3, до 1M HCl концентрації 0,243.

- 15 Таким чином, поточні результати підтверджують, що потрібний комбінаційний продукт, який містить глікопіроній бромід, формотерол фумарат та необов'язково беклометазон дипропіонат може бути оптимально стабілізований для клінічних та комерційних цілей, шляхом включення 1M HCl у кількості від 0,19 до 0,243 мкг/мкл, переважно від 0,19 до 0,230 мкг/мкл у розчині композиції при стисненні без видалення кисню та від 0,19 до 0,243, при стисненні з видаленням кисню.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 20 1. Фармацевтична композиція, що містить:
- (а) глікопіроній бромід в дозі у діапазоні 0,5-100 мкг на одне приведення у дію;
- та
- (b) формотерол або його сіль в дозі у діапазоні 1-25 мкг на одне приведення у дію;
- 25 розчинені у HFA пропеленті та співрозчиннику, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить кількість 1M HCl у діапазоні 0,1-0,3 мкг/мкл.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що діапазон 1M HCl становить 0,15-0,28 мкг/мкл.
3. Фармацевтична композиція за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що співрозчинник являє собою етанол.
- 30 4. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один чи більше фармацевтично активних інгредієнтів, які вибрані з групи, що складається з бета-2 агоністів, кортикостероїдів, антимускаринових агентів та інгібіторів фосфодіестерази (IV).
5. Фармацевтична композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що кортикостероїд являє собою беклометазон дипропіонат.
- 35 6. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що (а) глікопіроній броміду знаходиться в дозі у діапазоні від 5 до 26 мкг на одне приведення у дію, та

- (b) формотерол або його сіль знаходиться в дозі у діапазоні від 5 до 15 мкг на одне приведення у дію.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що (a) глікопіроній броміду знаходиться в дозі 25 мкг на одне приведення у дію, та (b) формотерол або його сіль знаходиться в дозі 6 або 12 мкг на одне приведення у дію.
8. Фармацевтична композиція за п. 6 або п. 7, яка **відрізняється** тим, що беклометазон дипропіонат знаходиться в дозі у діапазоні від 50 до 250 мкг на одне приведення у дію
9. Фармацевтична композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється** тим, що її по суті продувають киснем.
10. Аерозольний контейнер, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з попередніх пунктів.
11. Контейнер за п. 10, з якого по суті видалили кисень з вільного простору.
12. Спосіб наповнення контейнера за п. 10 або п. 11, що включає стадії, на яких:
- (a) одержують розчин глікопіроній броміду, формотерол фумарату та необов'язково беклометазон дипропіонату у співрозчиннику, до якого було додано 1М HCl у кількості 0,1-0,3 мкг/мкл кінцевого розчину;
- (b) наповнюють аерозольний контейнер зазначеним розчином;
- (c) розміщують клапан у тарі та (вакуумно) стискають; та
- (d) наповнюють під тиском контейнер HFA пропелентом через клапан.
13. Набір, що містить фармацевтичну композицію за будь-яким з пп. 1-9 та додатково містить один чи більше фармацевтично активних інгредієнтів для окремого, послідовного або одночасного введення, при цьому зазначені фармацевтично активні інгредієнти вибрані з групи, що складається з бета агоністів, кортикостероїдів, антимускаринових агентів та інгібіторів фосфодіестерази (IV).
14. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1-9 для застосування при профілактиці чи лікуванні астми та ХОЗЛ.

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601