



- (51) МПК  
*A61K 31/167* (2006.01)  
*A61K 31/46* (2006.01)  
*A61K 47/04* (2006.01)  
*A61K 31/56* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01)  
*A61K 47/00* (2006.01)  
*A61K 9/12* (2006.01)  
*A61P 11/06* (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(52) СПК

*A61K 31/167* (2006.01); *A61K 31/46* (2006.01); *A61K 31/56* (2006.01); *A61K 31/58* (2006.01); *A61K 47/26* (2006.01); *A61K 47/00* (2006.01); *A61K 9/0073* (2006.01); *A61K 9/0075* (2006.01); *A61K 9/12* (2006.01);  
*A61K 2121/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2013119938, 25.07.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.07.2011Дата регистрации:  
25.01.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
12.10.2010 IN 2847/MUM/2010;  
12.01.2011 IN 106/MUM/2011;  
14.01.2011 IN 135/MUM/2011;  
17.01.2011 IN 143/MUM/2011;  
10.01.2011 IN 69/MUM/2011

(43) Дата публикации заявки: 20.11.2014 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 25.01.2018 Бюл. № 3

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.05.2013(86) Заявка РСТ:  
GB 2011/001115 (25.07.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/049444 (19.04.2012)Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАЛХОТРА Джина (IN),  
ПУРАНДАРЕ Шринивас Мадхукар (IN)(73) Патентообладатель(и):  
СИПЛА ЛИМИТЕД (IN)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 00/48587 A1, 24.08.2000. RU  
2249454 C2, 10.04.2005. CN 101474191 A,  
08.07.2009. WO 2004/110460 A1, 23.12.2004.  
WO 2004/019985 A1, 11.03.2004. WO 2010/  
007446 A1, 21.01.2010. EP 2221048 A1,  
25.08.2010. US 2009/0298802 A1, 03.12.2009.  
D.P.Tashkin, Indacaterol maleat for the  
treatment of chronic obstructive pulmonary  
disease., Expert Opinion, (см. прод.)

RU 2642624

RU 2642624

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57) Реферат:

Изобретение описывает 2 варианта фармацевтической композиции сухого порошка для ингаляций. Композиция по 1 варианту содержит малеата индакатерол в количестве 20-1200 мкг в сочетании с фуроатом флутиказона в количестве 0,5-800 мкг или циклозонидом в

количестве 20-800 мкг, лактозу и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Композиция по 2 варианту содержит малеата индакатерол в количестве 20-1200 мкг в сочетании с фуроатом флутиказона в количестве 0,5-800 мкг и тиотропием в количестве

R U      2 6 4 2 6 2 4      C 2

R U      2 6 4 2 6 2 4      C 2

2,25-30 мкг, лактозу и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Композиция находится в форме, подходящей для приема один раз в сутки. Композиция по изобретению упрощает режим

(56) (продолжение):  
*Pharmacother*, (2010), 11(12), 2077-85.

приема лекарственного препарата при лечении респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей. 2 н.п. ф-лы, 49 пр.

R U 2 6 4 2 6 2 4 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19)

RU

(11)

2 642 624

<sup>(13)</sup> C2

(51) Int. Cl.

*A61K 31/167 (2006.01); A61K 31/46 (2006.01); A61K 31/56 (2006.01); A61K 31/58 (2006.01); A61K 47/26 (2006.01); A61K 47/00 (2006.01); A61K 9/0073 (2006.01); A61K 9/0075 (2006.01); A61K 9/12 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)*

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

*A61K 31/167 (2006.01); A61K 31/46 (2006.01); A61K 31/56 (2006.01); A61K 31/58 (2006.01); A61K 47/26 (2006.01); A61K 47/00 (2006.01); A61K 9/0073 (2006.01); A61K 9/0075 (2006.01); A61K 9/12 (2006.01); A61K 2121/00 (2006.01)*

(21)(22) Application: 2013119938, 25.07.2011

(24) Effective date for property rights:  
25.07.2011

Registration date:  
25.01.2018

Priority:

(30) Convention priority:  
12.10.2010 IN 2847/MUM/2010;  
12.01.2011 IN 106/MUM/2011;  
14.01.2011 IN 135/MUM/2011;  
17.01.2011 IN 143/MUM/2011;  
10.01.2011 IN 69/MUM/2011

(43) Application published: 20.11.2014 Bull. № 32

(45) Date of publication: 25.01.2018 Bull. № 3

(85) Commencement of national phase: 13.05.2013

(86) PCT application:  
GB 2011/001115 (25.07.2011)

(87) PCT publication:  
WO 2012/049444 (19.04.2012)

Mail address:  
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

**MALKHOTRA Dzhina (IN),  
PURANDARE Shrinivas Madkhukar (IN)**

(73) Proprietor(s):

**SIPLA LIMITED (IN)**

R U 2 6 4 2 6 2 4

C 2

## (54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: version 1 of the composition contains maleate indacaterol in an amount of 20-1200 µg in combination with fluticasone furoate in an amount of 0.5-800 µg or ciclesonide in an amount of 20-800 µg, lactose and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients. Version 2 of the composition contains maleate indacaterol in an amount of 20-1200

µg in combination with fluticasone furoate in an amount of 0.5-800 µg and tiotropium in an amount of 2.25-30 µg, lactose and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients. The composition is in a form suitable for administration once a day.

EFFECT: composition according to the invention simplifies the mode of drug administration in the treatment of respiratory, inflammatory or obstructive

R U    2 6 4 2 6 2 4    C 2

airway diseases.

2 cl, 49 ex

R U    2 6 4 2 6 2 4    C 2

## Область техники

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции для ингаляций.

Также представлен способ получения композиций и их применение в лечении и/или профилактике респираторных, воспалительных или обструкционных заболеваний дыхательных путей.

## Уровень техники

Астма является основной причиной хронической заболеваемости и смертности, при около 300 миллионов пораженных людей по всему миру и 2500000 ежегодных смертей из-за болезней. Люди всех возрастов в большинстве стран поражены этим хроническим заболеванием.

Астма является хроническим воспалительным расстройством дыхательных путей, связанным с гиперчувствительностью дыхательных путей, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящего дыхания, одышки, сдавленности в груди и кашля. Повышенная воспалительная реакция является основной частью патофизиологии острой астмы, и регулярное профилактическое лечение является важным.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является тяжелым респираторным состоянием, которое все более распространяется по всему миру. В Индии оценочное распространение составляет около 12,36 миллионов. В настоящее время оно является четвертой по частоте причиной смерти в Великобритании и США, и, предположительно, станет третьей в мировом масштабе к 2020 году.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является профилактируемым и лечимым болезненным состоянием, характеризуемым ограничением потока воздуха, который не полностью обратим. Ограничение потока воздуха обычно является прогрессирующим и связано с аномальной воспалительной реакцией легких на вредные частицы или газы, в первую очередь, вызванной курением сигарет. Хотя ХОЗЛ поражает легкие, оно также приводит к значительным системным последствиям. ХОЗЛ связано с гиперсекрецией слизи, эмфиземой, бронхиолитом.

Терапия для лечения и/или профилактики астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в настоящее время включает применение бронходилататоров, таких как бета<sub>2</sub>-агонисты, антихолинергические средства и стероиды.

Более конкретно, известно, что астму, ХОЗЛ и другие связанные заболевания лечат бета<sub>2</sub>-агонистами, так как они обеспечивают бронходилататорное действие, давая облегчение симптомов одышки. Бета<sub>2</sub>-агонисты могут иметь короткое действие для немедленного облегчения, или длительное действие для долговременной профилактики симптомов астмы.

β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия улучшают функцию легких, снижают симптомы и защищают от вызванного упражнениями диспноэ у пациентов с астмой и ХОЗЛ. β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия вызывают бронходилатацию через пролонгированное расслабление гладких мышц дыхательных путей. Кроме пролонгированной бронходилатации, β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия (ДДБА) оказывают другое действие, такое как ингибирование пролиферации клеток гладких мышц дыхательных путей и выделения воспалительного медиатора, а также оказывают действие на негладкие мышцы, такое как стимулирование дыхательных путей и ослабление мукоцилиарного транспорта, цитопротекция слизистой дыхательных путей и ослабление рекрутинга и активации нейтрофилов.

Другие применение β<sub>2</sub>-агониста длительного действия позволяет снизить частоту

введения лекарства. Современные бета<sub>2</sub>-агонисты длительного действия (ДДБА) включают салметерол и формотерол.

Хотя известно, что бета<sub>2</sub>-агонисты обеспечивают симптоматическое облегчение бронхостеноза, другой компонент астмы, то есть воспаление, требует отдельного лечения, такого как стероиды. Большая часть ингаляемых кортикоステроидов необходимо вводить множеством доз.

Кортикоสเตроиды демонстрируют ингибирующее действие на воспалительные клетки и воспалительные медиаторы, вовлеченные в патогенез респираторных заболеваний. Лечение кортикоステроидом/глюкокортикоидом считается одной из наиболее сильных и эффективных терапий, доступных в настоящее время для персистентной астмы.

Однако было обнаружено, что у значительной части пациентов, лечимых ингаляируемыми кортикоステроидами (ИКС), остаются симптомы из-за низких или умеренных доз ингаляемых кортикоステроидов (ИКС).

Также применение таких кортикоステроидов, особенно у детей, ограничено их сильными побочными эффектами. У детей и подростков эти лекарственные средства могут препятствовать или замедлять рост и могут влиять на функцию надпочечников. Другой возможной проблемой у детей является то, что эти кортикоステроиды могут вызывать инфекции, такие как ветряная оспа и корь.

Другим побочным эффектом при использовании кортикоステроидов является то, что они вызывают подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, оказывает побочное действие на рост костей у детей и на плотность костей у пожилых людей, осложнения с глазами (образование катаракты и глаукома) и атрофию кожи. У пожилых людей кортикоステроиды могут вызывать риск высокого кровяного давления и заболеваний костей. Заболевания, связанные с костями, вызванные кортикоステроидами, с особой долей вероятности возникают у пожилых женщин.

Таким образом, терапевтическими действиями при лечении астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), которые не в достаточной мере контролируются при применении низких и умеренных доз ИКС являются либо повышение дозы ингаляируемого кортикоステроида (ИКС), либо объединение терапии ингаляируемым кортикоステроидом (ИКС) и бронходилататором, таким как бета<sub>2</sub>-агонисты и/или антихолинергические средства.

Современные кортикоステроиды включают беклометазон, будезонид, флутиказон, мометазон, циклезонид и триамцинолон.

Антихолинергические средства также действуют как бронходилататоры и являются мощной альтернативой бета-агонистам. Однако антихолинергические средства также могут вводиться вместе с бета<sub>2</sub>-агонистами (ДДБА) для управления астмой.

Антихолинергические средства действуют через конкуренцию с ацетилхолином за сайты рецепторов в блуждающем нерве или нервно-мышечных соединениях. Это предотвращает передачу рефлексов, которые вызваны стимулами астмы.

Применение антихолинергических средств дает преимущество при применении у пожилых людей, так как реакция β<sub>2</sub>-агонистов снижается с возрастом. Более того, предпочтительно применять у пациентов, которые не переносят применение бета<sub>2</sub>-агонистов.

Далее, антихолинергические средства также могут применяться у пациентов, страдающих ночной астмой, хронической астмой с сопутствующей закупоркой фиксированных путей, инфекционно-аллергической астмы, а также пациентов с долговременной астмой.

Хотя комбинированная терапия бронходилататором и ингалируемым кортикостероидом улучшает эффективность легких, снижает воспалительную реакцию и обеспечивает симптоматическое облегчение по сравнению с более высокими дозами только ингалируемых кортикостероидов у пациентов, страдающих заболеваниями дыхательных путей, такими как астма, выбор конкретного бронходилататора и ингалируемого кортикостероида также играет очень важную роль в композициях с фиксированной дозой.

Дополнительно, это упрощает терапию, снижает стоимость и обеспечивает контроль респираторных заболеваний. Снижение частоты приема до минимума является важным шагом для упрощения лечения астмы для улучшения соблюдения пациентом терапии.

В настоящее время существует несколько одобренных сочетаний бета агониста длительного действия (ДДБА) и ингалируемого кортикостероида (ИКС). Некоторые из этих одобренных сочетаний для лечения астмы и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) включают салметерол/флутиказон пропионат (Advair diskus, Advair HFA) и дегидрат фумарата формотерола/будезонид (Symbicort).

Большинство доступных сочетаний бета агонистов длительного действия (ДДБА) с ингалируемыми кортикостероидами (ИКС) вводят два раза в сутки.

Даже с точки зрения соблюдения пациентом терапии, лечение, рекомендованное пациенту, подчиняется различным режимам дозирования, различной частоте приема, и т.д.

Были предприняты попытки улучшить соблюдение терапии через упрощение медицинской упаковки, создание эффективных медицинских напоминающих средств, улучшение образования пациента, и ограничение количества лекарственных средств, прописываемых одновременно.

В US7008951 описана фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и кортикостероид для одновременного, последовательного или отдельного введения при лечении воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей в соотношении от 100:1 до 1:300.

В US7622483 описана композиция, содержащая индакатерол и стероид.

В US6800643 описано лекарственное средство, включающее, отдельно или вместе, индакатерол и кортикостероид в соотношении от 100:1 до 1:300.

В US7622484 описана композиция в ингалируемой форме, содержащая индакатерол и фуроат мометазона для одновременного введения при лечении воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей в соотношении от 3:1 до 1:7.

В US6030604 описана сухая порошковая композиция, содержащая глюкокортикоиды и бета-2 агонист.

В WO0178745 описаны композиции, содержащие сочетание формотерола и пропионата флутиказона.

В US7172752 описаны частицы для вдыхания, содержащие бета2-агонист и глюкокортикоид в предопределенном и постоянном соотношении.

В WO02083113 описаны фармацевтические композиции, содержащие формотерол и стероидный противовоспалительный агент в фармакологически подходящей жидкости.

В WO2004028545 описано сочетание бета2-агониста длительного действия и глюкокортикоида для лечения фиброзных заболеваний.

В US2005053553 описаны способы для введения ингаляцией дозы сухого порошка, содержащего объединенные дозы формотерола и флутиказона.

В US2005042174 описана композиция, содержащая индакатерол и дозы бета2-агониста, антихолинергического средства и противовоспалительного стероида.

В US2009088408 описаны фармацевтические композиции антихолинергических средств, кортикоидов и бета-миметиков, и их применение в лечении респираторных заболеваний.

В WO2006105401 описаны антихолинергические средства в сочетании с

5 кортикоидом, и бета агонист длительного действия, для одновременного или последовательного введения для предупреждения или лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

10 Дальнейший выбор сочетания бета<sub>2</sub> агониста длительного действия (ДДБА) и ингаляируемого кортикоидса (ИКС) является критичным, так как оба лекарства должны иметь возможность для введения один раз в сутки. Способ лечения, при котором бета<sub>2</sub> агонист длительного действия (ДДБА) необходимо вводить один раз в сутки и ингаляируемый кортикоид (ИКС) необходимо вводить два раза в сутки, или наоборот, не подходит, так как не выполняется цель лечения один раз в сутки.

15 Однако ни в одном из источников известного уровня техники нет конкретного описания сочетания индакатерола с фуроатом флутиказона, формотерола с фуроатом флутиказона или индакатерола с циклезонидом, и индакатерола с фуроатом флутиказона и тиотропием. Более того, ни один из этих документов известного уровня техники не упомянут, или не описано то, что сочетание индакатерола и фуроата флутиказона, формотерола и фуроата флутиказона или индакатерола и циклезонида и индакатерола и фуроата флутиказона и тиотропия может вводиться один раз в сутки для 20 предупреждения или лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

25 То есть, все еще остается потребность в фармацевтической композиции, которая упрощает режим приема введением один раз в сутки композиции для лечения таких респираторных заболеваний.

#### Объект изобретения

Объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая один или более бронходилататоров и один или более ингаляемых кортикоидов (ИКС) для введения для предупреждения или лечения респираторных, воспалительных 30 или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Другим объектом данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая один или более бронходилататоров и один или более ингаляемых кортикоидов (ИКС) для введения один раз в сутки для предупреждения или лечения 35 респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Еще одним объектом данного изобретения является способ получения фармацевтической композиции, содержащей один или более бронходилататоров и один или более ингаляемых кортикоидов (ИКС) для введения для предупреждения или лечения 40 респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Другим объектом данного изобретения является способ предупреждения или лечения астмы, ХОЗЛ или связанного респираторного заболевания, который включает введение фармацевтической композиции, содержащей один или более бронходилататоров и один или более ингаляемых кортикоидов (ИКС).

#### Сущность изобретения

Согласно первому аспекту данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая один или более бронходилататоров и один или более ингаляемых кортикоидов (ИКС).

Предпочтительно, композиция также содержит один или более антихолинергических

средств.

Согласно второму аспекту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и флутиказон, особенно сложный эфир флутиказона, в частности, фуроат флутиказона.

5 Согласно третьему аспекту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая формотерол и флутиказон, особенно сложный эфир флутиказона, в частности, фуроат флутиказона.

Согласно четвертому аспекту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и циклезонид.

10 Согласно пятому аспекту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол, тиотропий и флутиказон, особенно сложный эфир флутиказона, в частности, фуроат флутиказона.

Согласно шестому аспекту данного изобретения представлен способ получения фармацевтической композиции, описанной выше.

15 Согласно седьмому аспекту данного изобретения представлен способ предупреждения или лечения астмы, ХОЗЛ или родственного респираторного заболевания, включающий введение фармацевтической композиции, описанной выше.

Согласно восьмому аспекту данного изобретения представлено применение фармацевтических композиций, описанных выше, для лечения расстройств или 20 состояний, которые отвечают на введение или могут быть предупреждены, облегчены или остановлены путем введения бета агониста длительного действия (ДДБА) и ингаляируемого кортикоステроида (ИКС).

Подробное описание изобретения

Лекарственная терапия бронходилататором (таким как бета агонист длительного 25 действия (ДДБА)) и ингаляируемым кортикостероидом (ИКС) рекомендована для предупреждения или лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ).

Далее, существует необходимость в композиции, которую можно вводить один раз 30 в сутки для предупреждения состояний, которые отвечают на введение или могут быть предотвращены, облегчены или остановлены путем введения бронходилататора (такого как бета агонист длительного действия (ДДБА)) и ингаляируемого кортикостероида (ИКС).

Бронходилататорами, применяемыми в соответствии с данным изобретением, могут 35 быть бета-агонисты и/или антихолинергические средства. В соответствии с данным изобретением, бета агонисты могут содержать, один или более, бета агонист короткого действия, бета агонист длительного действия или бета агониста очень длительного действия. В предпочтительном варианте данного изобретения бета агонисты включают индакатерол или формотерол.

40 Конкретные предпочтительные фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением включают:

- Кортикостероид, содержащий флутиказон (особенно фуроат флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, содержащим формотерол.

- Кортикостероид, состоящий из флутиказона (особенно фуроата флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, состоящим из формотерола.

- Кортикостероид, содержащий флутиказон (особенно фуроат флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, содержащим индакатерол.

- Кортикостероид, состоящий из флутиказона (особенно фуроата флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, состоящим из индакатерола.

<sup>5</sup> - Кортикостероид, содержащий флутиказон (особенно фуроат флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, содержащим индакатерол, и антихолинергическим средством, содержащим тиотропий.

- Кортикостероид, состоящий из флутиказона (особенно фуроата флутиказона) в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, состоящим из индакатерола, и антихолинергическим средством, состоящим из тиотропия.

<sup>10</sup> - Кортикостероид, содержащий циклезонид в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, содержащим индакатерол.

- Кортикостероид, состоящий из циклезонида в сочетании с бета<sub>2</sub>-агонистом, состоящим из индакатерола.

В одном варианте индакатерол представлен в виде малеата.

<sup>15</sup> В указанных выше композициях флутиказон может быть в виде сложного эфира флутиказона, в частности, фуроата или валерата или пропионата.

Данное изобретение также охватывает способы получения фармацевтических композиций в соответствии с данным изобретением и их применение для респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

<sup>20</sup> Неожиданно было обнаружено, что индакатерол в сочетании с фуроатом флутиказона облегчает респираторные заболевания, одновременно снижая частоту введения.

В данном изобретении представлено новое сочетание для ингаляции, содержащее индакатерол в сочетании с флутиказоном (особенно, фуроатом флутиказона) для предупреждения или лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, одновременно снижая частоту введения.

Индакатерол химически известен как (R)-5-[2-[(5,6-диэтил-2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]-1-гидроксиэтил]-8-гидроксихинолин-2(1Н)-он и является бета<sub>2</sub>-агонистом очень длительного действия. Более того, индакатерол обладает пролонгированным действием.

<sup>30</sup> В этом описании термины "индакатерол", "флутиказон", "циклезонид" и "тиотропий" применяются в широком смысле и включают не только "индакатерол" и "флутиказон" сами по себе, но также фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, фармацевтически приемлемые гидраты, фармацевтически приемлемые энантиомеры, фармацевтически приемлемые производные, фармацевтически приемлемые полиморфы, фармацевтически приемлемые пролекарства и т.д.

<sup>35</sup> Флутиказон в настоящее время доступен в виде фуроата и пропионата. Фуроат флутиказона является новым кортикостероидом, который в значительной степени преодолевает потенциальные побочные эффекты, которые обычно возникают при применении обычных кортикостероидов. Более того, фуроат флутиказона демонстрирует в 1,7 раз большее средство связывания с человеческим глюкокортикоидным рецептором по сравнению с пропионатом флутиказона.

Фуроат флутиказона обладает более длительным действием с периодом полувыведения 15,1 ч. Индакатерол и формотерол имеют более длительное действие, более около 24 ч, и их действие наступает быстрее.

<sup>40</sup> Предпочтительно, чтобы флутиказон был в форме фуроата. Фуроат флутиказона является синтетическим фторированным кортикостероидом, который разработан для интраназального лечения пациентов с симптомами ринита, и имеет улучшенное средство к глюкокортикоидному рецептору.

Далее, фуроат флутиказона обладает большей силой, чем другие клинически полезные кортикостероиды, такие как фуроат мометазона, будезонид, пропионат флутиказона, циклозонид, для глюкокортикоидного рецептора и против провоспалительного фактора транскрипции ядерного фактора κB (NF-κB), белка активации-1 и образования цитокина интерлейкина-8, вызванного фактором некроза опухоли.

Флутиказон (особенно фуроат флутиказона) и индакатерол в основном действует на два различных компонента астмы, демонстрируя дополняющее действие. На хроническое воспаление, которое обычно ассоциируется с астмой, действует флутиказон (особенно, фуроат флутиказона), а на другие аспекты астмы, такие как улучшение аномалий в гладких мышцах бронхов, действует индакатерол.

Следовательно, сочетание флутиказона (особенно, фуроата флутиказона) с индакатеролом дает новое сочетание, которое обладает преимуществом однократного суточного введения у пациентов с астмой и ХОЗЛ.

Также быстрое наступление эффекта сочетания благодаря индакатеролу может повышать доверие пациента к лечению и, следовательно, улучшать приверженность к лечению.

Таким образом, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и флутиказон (особенно, фуроат флутиказона), предпочтительно, для введения один раз в сутки.

Согласно другому варианту, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и пропионат флутиказона, предпочтительно, для введения два раза в сутки.

Согласно другому варианту данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и сложный эфир флутиказона, предпочтительно, для введения один раз в сутки.

Далее, сочетание флутиказона (особенно, фуроата флутиказона) и индакатерола обладает синергическим действием, при котором фуроат флутиказона помогает повысить активность индакатерола; в то же время, индакатерол помогает улучшить эффективность фуроата флутиказона.

В соответствии с данным изобретением, индакатерол может присутствовать в количестве от около 20 мкг до 1200 мкг.

В соответствии с данным изобретением, сложный эфир флутиказона может присутствовать в количестве от около 0,5 мкг до 800 мкг.

Согласно другому варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция может содержать индакатерол и флутиказон (особенно, фуроат флутиказона) с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Было неожиданно обнаружено, что формотерол в сочетании с флутиказоном (особенно, фуроатом флутиказона) обеспечивает облегчение респираторных заболеваний, одновременно снижая частоту введения дозы.

В данном изобретении представлено новое сочетание для ингаляций, содержащее формотерол в сочетании с флутиказоном (особенно, фуроатом флутиказона), для предупреждения или лечения респираторного, воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, одновременно снижая частоту введения дозы.

Формотерол химически известен как дигидрат фумарата ( $\pm$ )-2-гидрокси-5-[(1RS)-1-гидрокси-2-[(1RS)-2-(4-метоксифенил)-1-метилэтил]амино]этил]форманилида и является селективным бета2-агонистом длительного действия. Формотерол демонстрирует быстрое наступление действия в течение 1-3 минут, что помогает достигнуть немедленной терапевтической реакции. Более того, формотерол демонстрирует более

длительное действие.

Флутиказон (особенно, фуроат флутиказона) и формотерол в основном действуют на два различных компонента астмы, демонстрируя дополняющее действие. На хроническое воспаление, которое обычно ассоциируется с астмой, действует флутиказон (особенно, фуроат флутиказона), а на другие аспекты астмы, такие как улучшение аномалии в гладких мышцах бронхов, действует формотерол.

Следовательно, сочетание флутиказона (особенно, фуроата флутиказона) с формотеролом дает новое сочетание, которое обладает преимуществом однократного суточного введения у пациентов с астмой и ХОЗЛ.

Таким образом, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая формотерол и флутиказон (особенно, фуроат флутиказона), предпочтительно, для введения один раз в сутки.

Согласно другому варианту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая формотерол и пропионат флутиказона, предпочтительно, для введения два раза в сутки.

Согласно еще одному варианту данного изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая формотерол и сложный эфир флутиказона, предпочтительно, для введения один раз в сутки.

Также быстрое наступление эффекта сочетания благодаря формотеролу может повышать доверие пациента к лечению и, следовательно, улучшать приверженность к лечению.

Далее, сочетание флутиказона (особенно, фуроата флутиказона) и формотерола обладает синергическим действием, при котором флутиказон (особенно, фуроат флутиказона) помогает повысить активность формотерола; в то же время, формотерол помогает улучшить эффективность флутиказона (особенно, фуроата флутиказона).

В соответствии с данным изобретением, формотерол может присутствовать в количестве от около 0,5 мкг до 40 мкг.

В соответствии с данным изобретением, сложный эфир флутиказона может присутствовать в количестве от около 0,5 мкг до 800 мкг.

Согласно другому варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция может содержать формотерол и флутиказон (особенно, фуроат флутиказона) с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Неожиданно было обнаружено, что индакатерол в сочетании с циклезонидом обеспечивает облегчение респираторных заболеваний, одновременно снижая частоту введения дозы.

В данном изобретении также представлено новое сочетание для ингаляции, содержащее индакатерол в сочетании с циклезонидом, для предупреждения или лечения респираторного, воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, одновременно снижая частоту введения дозы.

Циклезонид, не галогенированный кортикостероид, является пролекарством, которое гидролизуется ферментативно эстеразами в легких с получением его активного метаболита дезизобутирила циклезонида, который обладает объявленным противовоспалительным действием. Далее, циклезонид обладает несущественным системным действием и поэтому имеет лучший профиль безопасности.

Циклезонид демонстрирует длительное действие благодаря своей липофильной природе и свойством конъюгироваться с жирами. Индакатерол обладает длительным действием, составляющим более 24 ч, и демонстрирует быстрое наступление действия.

Циклезонид и индакатерол в основном действуют на два различных компонента

астмы, демонстрируя дополняющее действие. На хроническое воспаление, которое обычно ассоциируется с астмой, действует циклозонид, а на другие аспекты астмы, такие как улучшение аномалии в гладких мышцах бронхов, действует индакатерол.

Также быстрое наступление эффекта сочетания благодаря индакатеролу может

<sup>5</sup> повышать доверие пациента к лечению и, следовательно, улучшать приверженность к лечению.

Следовательно, сочетание циклозонида с индакатеролом дает новое сочетание, которое обладает преимуществом однократного суточного введения у пациентов с астмой и ХОЗЛ.

<sup>10</sup> Таким образом, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая индакатерол и циклозонид, предпочтительно, для введения один раз в сутки.

Далее, сочетание циклозонида и индакатерола обладает синергическим действием, при котором циклозонид помогает повысить активность индакатерола; в то же время, <sup>15</sup> индакатерол помогает улучшить эффективность циклозонида.

В соответствии с данным изобретением, индакатерол может присутствовать в количестве от около 20 мкг до 1200 мкг.

В соответствии с данным изобретением, циклозонид может присутствовать в количестве от около 20 мкг до 800 мкг.

<sup>20</sup> Согласно другому варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция может содержать индакатерол и циклозонид с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Как описано выше, выбор конкретного  $\beta_2$ -агониста, антихолинергического средства и ингалируемого кортикоステроида (ИКС) играет очень важную роль в составлении <sup>25</sup> комбинаций с фиксированной дозой.

Также было обнаружено, что комбинированная терапия флутиказоном (особенно, фуроатом флутиказона), индакатеролом и тиотропием эффективна для предупреждения или лечения респираторного, лечения воспалительного и/или обструктивного заболевания дыхательных путей, таких как заболевание дыхательного тракта, особенно <sup>30</sup> астмы и/или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ).

Более того, сочетание флутиказона (особенно, фуроата флутиказона), индакатерола и тиотропия обеспечивает быстрое наступление действия и улучшенный контроль обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, или снижения обострения заболеваний.

<sup>35</sup> Другим преимуществом сочетания является то, что данное изобретение способствует лечению обструктивного и воспалительного заболевания дыхательных путей одним лекарственным средством.

Далее, указанная комбинированная терапия представлена для введения указанной комбинированной терапии для применения одного ингалятора для пациентов, которые <sup>40</sup>

в настоящее время используют множество ингаляторов. Это особенно предпочтительно, когда применяют фуроат флутиказона, который может вводиться один раз в сутки вместе с тиотропием, по сравнению с пропионатом флутиказона, который необходимо вводить два раза в сутки. Это особенно важно для пожилых пациентов, которые могут перепутать ингаляторы и которые страдают также несколькими другими медицинскими состояниями, такими как сердечные заболевания, артрит и т.д., и получают множество <sup>45</sup> других лекарственных средств.

Таким образом, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая фуроат флутиказона, индакатерол и тиотропий для введения один раз в

сутки.

Согласно другому варианту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий для введения два раза в сутки.

Согласно еще одному варианту данного изобретения, представлена фармацевтическая композиция, содержащая сложные эфиры флутиказона, индакатерола и тиотропия для введения один раз в сутки.

Хроническое воспаление, которое обычно связано с астмой, управляется флутиказоном.

Антихолинергическим средством, применяемым в соответствии с данным изобретением, может быть тиотропий. В одном варианте тиотропием является бромид тиотропия, особенно, моногидрат бромида тиотропия.

Бромид тиотропия представляет собой антихолинергический бронходилататор, который антагонизирует мускариновые M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> и M<sub>3</sub> рецепторы. Тиотропий химически описан как моногидрат бромида (1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,7 $\beta$ -7-[ $\beta$ -(гидрокси-2-тиенилацетил)окси]-9,9-диметил-3-окса-9-азониатрицикл[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]нонана. Тиотропий имеет длительное действие, вплоть до 32 часов. Также тиотропий демонстрирует уменьшение отдышки и исключает необходимость резервного лечения.

Тиотропий в сочетании с легочной реабилитацией (ЛР), связанной с увеличением времени упражнений, обеспечивает клинически значимые уменьшение отдышки и улучшение состояния здоровья по сравнению с легочной реабилитацией (только ЛР) у пациентов с ХОЗЛ.

Далее, тиотропий является более мощным, чем ипратропий, для лечения пациентов с ХОЗЛ, в воздействии на легочную функцию, диспноэ, степень обострения и состояние здоровья.

В данном изобретении также представлена фармацевтическая композиция, содержащая фураат флутиказона, тиотропий и индакатерол.

В соответствии с данным изобретением, сложный эфир флутиказона может присутствовать в количестве от около 0,5 мкг до 800 мкг.

В соответствии с другим вариантом данного изобретения, тиотропий может присутствовать в количестве от около 2,25 мкг до 30 мкг.

В соответствии с данным изобретением, индакатерол может присутствовать в количестве от около 20 мкг до 1200 мкг.

Согласно одному варианту данного изобретения, фармацевтическая композиция может содержать индакатерол и фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий с одним или более фармацевтически приемлемыми наполнителями.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться любыми подходящими способами, применяемыми для доставки лекарственных средств в дыхательные пути. Композиция в соответствии с данным изобретением может вводиться с применением дозирующих ингаляторов (ДИ), порошковых ингаляторов (ПИ), небулайзера, назального спрея, назальных капель, порошков для инсуффляции.

Различные лекарственные формы в соответствии с данным изобретением могут содержать один или более фармацевтически приемлемых носителей/наполнителей, подходящих для составления композиций.

Дозирующие ингаляторы в соответствии с данным изобретением могут содержать один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, таких как, но не ограниченных ими, ГФУ/ГФА пропеллентов, сорасторителей, объемообразующих

препаратов, нелетучего компонента, буферов/корректоров рН, поверхностно-активных веществ, консервантов, комплексообразующих агентов или их сочетаний.

Пропелленты включают такие, которые при смешивании с сорасторителем(ями) образуют гомогенную систему пропеллентов, в которой может быть растворено

<sup>5</sup> терапевтически эффективное количество лекарственного средства. ГФУ/ГФА пропеллент должен быть токсикологически безопасным и может иметь давление пара, которое подходит для введения через ДИ.

В соответствии с данным изобретением, ГФУ/ГФА пропелленты могут содержать один или более 1,1,1,2-тетрафторэтан (ГФА-134(а)) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан

<sup>10</sup> (ГФА-227), дифторметан (ГФУ-32), 1,1,1-трифторметан (ГФУ-143(а)), 1,1,2,2-тетрафторэтан (ГФУ-134) и 1,1-дифторэтан (ГФУ-152а), и такие другие пропелленты, которые могут быть известны специалисту в данной области техники.

Сорасторителем является любой растворитель, который смешиваем с композицией в желаемом количестве и который, при добавлении, дает композицию, в которой может <sup>15</sup> быть растворено лекарственное средство. Функцией сорасторителя является повышение растворимости лекарственного средства и наполнителей в композиции.

В соответствии с данным изобретением, сорасторитель может включать один или более из С<sub>2</sub>-С<sub>6</sub> алифатических спиртов, таких как, но не ограниченных ими, этиловый спирт и изопропиловый спирт; гликолов, таких как, но не ограниченных ими, <sup>20</sup> пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, полипропиленгликоли, простые эфиры гликоля, и блоксополимеры оксиэтилена и оксипропилена; и других веществ, таких как, но не ограниченных ими, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты и сложные эфиры полиоксиэтилена и жирной кислоты; углеводородов, таких как, но не ограниченных ими, н-пропан, н-бутан, изобутан, н-пентан, изопентан, нео-пентен и н-гексан; и простых эфиров, таких как, но не ограниченных ими, диэтиловый эфир.

Подходящие поверхностно-активные вещества могут применяться в аэрозольной композиции в растворе, пред назначенной для введения через дозирующие ингаляторы в соответствии с данным изобретением, и могут служить для стабилизации композиции в растворе и улучшения эффективности системы клапанов дозирующего ингалятора.

<sup>30</sup> В соответствии с данным изобретением, поверхностно-активное вещество может содержать одно или более ионное и/или неионное поверхностно-активное вещество, включающее, но не ограниченное ими, соли стеариновых кислот, такие как стеарат магния, или простые эфиры, такие как аскорбил пальмитат, изопропил миристат и эфиры токоферола олеиновой кислоты, сорбитан триолеат, лецитин, изопропилмиристат, тилоксапол, поливинилпирролидон, полисорбаты, такие как полисорбат 80, полисорбат 20, полисорбат 40, витамин Е-TPGS, и гидроксистеараты макроголя, такие как макроголь-15-гидроксистеарат, ацетилированные моноглицериды, такие как Мивацет 9-45 и Мивацет 9-08, простые эфиры полиоксиэтилена, этилолеат, глицерил триолеат, глицерил монолаурат, глицерил моноолеат, глицерил моностеарат, глицерил монорицинолеат, цетиловый спирт, стериловый спирт, хлорид цетилпиридиния, блокполимеры, природные масла, поливинилпирролидон, сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, такие как триолеат сорбитана, полиэтоксилированные сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (например, полиэтоксилированный триолеат сорбитана), олеат сорбимакроголя, синтетические амфотензиды (тритоны), простые эфиры <sup>35</sup> этиленоксида продуктов конденсации октилфенолформальдегида, фосфатиды, такие как лецитин, полиэтоксилированные жиры, полиэтоксилированные олеотриглицериды и полиэтоксилированные жирные спирты.

Поверхностно-активные вещества также могут быть выбраны из более широкого

класса, известного в данной области техники, такого как масла, такие как, но не ограниченные ими, кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое масло и подсолнечное масло, минеральные масла, такие как жидкий парафин, олеиновая кислота, а также фосфолипиды, такие как лецитин, или сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты, 5 такие как триолеат сорбитана или Tween 20, Tween 60, Tween 80, PEG-25 триолеат глицерила, ПВП, лимонная кислота, ПФДК (перфтор-н-деканоевая кислота).

Нелетучими компонентами являются все суспендированные или растворенные составляющие, которые остаются после выпаривания растворителя.

В соответствии с данным изобретением, нелетучий компонент может содержать один

10 или более моносахаридов, таких как, но не ограниченных ими, глюкоза, арабиноза; дисахаридов, таких как, но не ограниченных ими, лактоза, мальтоза; олигосахаридов и полисахаридов, таких как, но не ограниченных ими, декстраны; многоатомных спиртов, таких как, но не ограниченных ими, глицерин, сорбит, манит, ксилит; солей, 15 таких как, но не ограниченных ими, хлорид калия, хлорид магния, сульфат магния, хлорид натрия, цитрат натрия, фосфат натрия, гидрофосфат натрия, гидрокарбонат натрия, цитрат калия, фосфат калия, гидрофосфат калия, гидрокарбонат калия, карбонат кальция и хлорид кальция.

Подходящие объемообразующие агенты могут применяться в композиции для дозирующих ингаляторов в соответствии с данным изобретением.

20 В соответствии с данным изобретением, объемообразующий агент может содержать один или более сахаридов, включая моносахариды, дисахариды, полисахариды и сахарные спирты, такие как арабиноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, манноза, сахароза, тергалоза, лактоза, мальтоза, крахмалы, декстран или маннит.

Подходящие буферы или корректоры pH могут применяться в композициях для 25 дозирующего ингалятора в соответствии с данным изобретением.

В соответствии с данным изобретением, буфер или корректор pH могут содержать одну или более органическую или неорганическую кислоту, такую как, но не ограниченную ими, лимонная кислота, аскорбиновая кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота.

30 Подходящие консерванты могут применяться в аэрозольных композициях в растворе в соответствии с данным изобретением для защиты композиции от патогенных бактерий.

В соответствии с данным изобретением, консервант может содержать один или более из хлорида бензалкония, бензойной кислоты, бензоатов, таких как бензоат натрия, и другие консерванты, которые могут быть известны специалисту в данной области 35 техники.

Подходящие комплексообразующие агенты могут применяться в аэрозольных композициях в растворе в соответствии с данным изобретением, которые способны образовывать комплексные связи.

В соответствии с данным изобретением, комплексообразующий агент может 40 содержать один или более из, но не ограничен ими, натрий ЭДТК или динатрий ЭДТК.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может вводиться с применением порошкового ингалятора (ПИ).

Фармацевтически приемлемые наполнители, подходящие для порошковой ингаляции 45 в соответствии с данным изобретением, могут быть выбраны из подходящих носителей, которые могут содержать один или более из, но не ограничены ими, сахара, такие как глюкоза, сахароза, лактоза и фруктоза, крахмалы или производные крахмалов, олигосахариды, такие как декстрины, циклодекстрины и их производные, поливинилпирролидон, альгиновую кислоту, тилозу, кремниевую кислоту, целлюлозу,

производные целлюлозы (например, простой эфир целлюлозы), сахарные спирты, такие как маннит или сорбит, карбонат кальция, фосфат кальция и т.д., лактозу, лактит, декстраты, декстрозу, малтодекстрин, сахарины, включая моносахарины, дисахарины, полисахарины; сахарные спирты, такие как арабиноза, рибоза, манноза, сахароза, трегалоза, малтоза, декстроза.

<sup>5</sup> Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут вводиться распылением.

Распыление имеет преимущество над другими ингаляционными средствами терапии, так как оно простое в применении и не требует координации или значительных затрат <sup>10</sup> сил. Также оно работает быстрее, чем лекарственные средства, применяемые через рот.

Для небулайзеров композиция в соответствии с данным изобретением может содержать подходящие наполнители, такие как агенты тоничности, регуляторы pH, хелатирующие агенты, корректоры тоничности, поверхностно-активные вещества, буферные агенты в подходящем носителе.

<sup>15</sup> Корректоры тоничности, которые могут применяться, могут содержать один или более из, но не ограничены ими, хлорид натрия, хлорид калия, хлорид цинка, хлорид кальция и их смеси. Другие корректоры тоничности также могут включать, но не ограничены ими, манит, глицерин и декстрозу и их смеси.

pH может быть скорректирован добавлением фармакологически приемлемых кислот.

<sup>20</sup> Фармакологически приемлемые неорганические кислоты или органические кислоты могут применяться для этой цели. Примеры предпочтительных неорганических кислот, которые могут применяться, включают одну или более из, но не ограничены ими, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту, серную кислоту и фосфорную кислоту или их сочетание. Примеры особенно подходящих

<sup>25</sup> органических кислот, которые могут применяться, включают одну или более из, но не ограничены ими, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, уксусную кислоту, муравьиную кислоту и пропионовую кислоту или их сочетание. Примеры предпочтительных оснований, которые могут применяться, включают один или более из, но не ограничены ими, водный раствор амиака, карбонат аммония, борат натрия, карбонат натрия и гидроксид натрия или их сочетания.

<sup>30</sup> Комплексообразующие/хелатирующие агенты в соответствии с данным изобретением могут включать одну или более из, но не ограничены ими, эдитиновую кислоту (ЭДТК) или одну из ее известных солей, например, натрий ЭДТК или динатрий ЭДТК дигидрат (эдетат натрия) или их сочетание.

<sup>35</sup> Подходящие поверхностно-активные вещества или смачивающие агенты также могут применяться в фармацевтических композициях в соответствии с данным изобретением. В соответствии с данным изобретением, поверхностно-активное вещество может содержать один или более, но не ограничены ими, полисорбаты, такие как полисорбат 20, полисорбат 40, полисорбат 60, полисорбат 80, полисорбат 65, полисорбат 85, сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты, такие как Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 120; лаурилсульфат натрия; полизтоксилированное касторовое масло; полизтоксилированное гидрированное касторовое масло, додецилсульфат натрия (лаурилсульфат натрия), оксид лаурилдиметиламина, Докузат натрий, бромид цетилtrimетиламмония (БЦТА), полизтоксилированные спирты, полиоксиэтиленсорбитан, Октоксинол, N,N-диметилдодециламин-N-оксид, бромид гексадецилtrimетиламмония, полиоксил 10 простой эфир лаурила, простой эфир полиоксиэтилена, желчные кислоты (деоксихолат натрия, холат натрия), полиоксил

касторовое масло, этоксилат нонилофенола, циклодекстрины, лецитин, хлорид метилбензетония, карбоксилаты, сульфонаты, нефтяные сульфонаты, алкилбензолсульфонаты, нафталинсульфонаты, олефинсульфонаты, алкилсульфонаты, сульфаты, сульфатированные природные масла и жиры, сульфатированные простые эфиры, сульфатированные алканоламиды, алкилфенолы, этоксилированные и сульфатированные, этоксилированный алифатический спирт, полиоксиэтиленовые поверхности-активные вещества, сложные эфиры карбоновой кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, сложный эфир безводного сорбита и его этоксилированные производные, сложные эфиры гликоля и жирных кислот, амиды карбоновой кислоты,

10 конденсатыmonoалканоламина, амиды полиоксиэтилена и жирной кислоты, четвертичные аммониевые соли, амины с амидными связями, полиоксиэтиленалкил и алициклические амины, N,N,N,N-тетракис-замещенные этилендиамины, 2-алкил-1-гидроксиэтил-2-имидацолины, N-коко-3-аминопропионовая кислота/натриевая соль, динатриевая соль N-таллоу-3-иминодипропионата, гидроксид N-карбоксиметил-н-диметил-н-9-октадецениламмония, натриевая соль n-кокоамидэтил н-гидроксиэтилглицерина и т.д.

В соответствии с данным изобретением, буферные агенты могут содержать одну или более из органических или неорганических кислот, таких как, но не ограниченных ими, боратный буфер лимонная кислота/гидросульфат натрия, фосфаты (гидроортофосфат натрия, гидрофосфат динатрия), трометамол, ацетатный буфер, цитратный буфер, дегидрат цитрата натрия, моногидрат лимонной кислоты, дегидрат дигидрофосфата натрия, безводный гидрофосфат динатрия или эквивалентные обычные буферы.

Противомикробный консервант может быть добавлен в упаковки для многократного введения.

25 Композиция в соответствии с данным изобретением могут быть представлены в подходящих контейнерах с подходящими средствами, позволяющими введение композиции в дыхательные пути.

Порошок для ингаляций, предназначенный для ведения через ПИ, может быть инкапсулирован в капсулы из желатина или ГПМЦ или в блистеры или, альтернативно, 30 сухой порошок может содержаться в резервуаре в устройстве для ингаляций, содержащем однократную дозу или многократную дозу.

Альтернативно, порошок для ингаляций, предназначенный для введения через ДИ, может быть суспендирован в подходящей жидкости и упакован в аэрозольный контейнер вместе с подходящими пропеллентами или их смесями.

35 Далее, порошок для ингаляций, предназначенный для введения через ДИ, также может быть диспергирован в подходящем газе для получения аэрозольной композиции.

ДИ композиция в соответствии с данным изобретением может быть упакована в ровные алюминиевые банки или банки из НС (нержавеющей стали). Некоторые аэрозольные лекарственные средства могут прилипать к внутренним поверхностям, 40 т.е. стенкам банок и клапанам, ДИ. Это приводит к тому, что пациент получает значительно меньшую дозу, чем прописанная, активного агента при каждой активации ДИ. Покрытие внутренней части контейнера подходящим полимером может снизить данную проблему прилипания. Подходящие покрытия включают фторуглеродные сополимеры, такие как ФЭП-ПЭС (фторированный этилен пропилен и 45 полиэфирсульфон) и ПФА-ПЭС (перфтораллоксиалкан и полиэфирсульфон), эпокси и этилен. Альтернативно, внутренние поверхности банок могут быть анодированы, обработаны плазмой или покрыты плазмой.

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что указанная

фармацевтическая композиция, в соответствии с данным изобретением, может также содержать один или более активных агентов, выбранных из антихолинергических средств, антигистаминов, антиаллергических средств или антагониста лейкотриена или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров, производных, энантиомеров, изомеров, гидратов, пролекарств или полиморфов.

5 В данном изобретении также представлен способ получения композиций в соответствии с данным изобретением.

В данном изобретении представлен способ получения композиции для дозирующего ингалятора, где способ включает смешивание фармацевтически приемлемого носителя 10 или наполнителя с активными ингредиентами и пропеллентом, и помещение композиции в предварительно обжатые банки.

В данном изобретении представлен способ получения композиции для порошкового ингалятора, где способ включает смешивание фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя с активными ингредиентами с получением композиции для введения 15 через порошковый ингалятор.

В данном изобретении также представлен способ получения раствора/суспензии для ингаляции, где способ включает растворение/диспергирование лекарственных средств, необязательных хелатирующих агентов, осмотических агентов и любых других подходящих ингредиентов в носителе и доведение рН с применением подходящего 20 корректора рН.

В данном изобретении также представлен способ лечения млекопитающего, такого как человек, для лечения хронического обструктивного заболевания легких и астмы, где способ включает введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением. Способ лечения 25 может быть охарактеризован тем, что фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением вводят один раз в сутки в терапевтически эффективных количествах.

В данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая один или более из бронходилататоров (таких как бета агонист длительного действия 30 (ДДБА)) и ингалируемого кортикоステроида (ИКС) для применения для лечения заболеваний или состояний, которые отвечают на введение или могут быть предотвращены, облегчены или остановлены путем введения одного или более бронходилататоров (таких как бета агонист длительного действия (ДДБА)) и ингалируемого кортикостеоида (ИКС).

35 Представленные ниже примеры даны только для целей иллюстрации данного изобретения и не ограничивают объем данного изобретения.

#### Пример 1

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фураат флутиказона	100 мкг
3	ГФА227	в д.к.

#### Способ:

1) Индакатерол и фураат флутиказона гомогенизируют с частью количества ГФА.

45 2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

#### Пример 2

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Лактоза	100% лекарства
4	ГФА227	в д.к.

**Способ:**

1) Индакатерол и фуроат флутиказона гомогенизируют с лактозой и частью количества ГФА.

2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 3**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	ПЭГ 400/1000	0,3% от всей композиции
4	ПВП К 25	0,001% от всей композиции
5	ГФА227	в д.к.

**Способ:**

1) ПВП растворяют в ПЭГ и части количества ГФА.

2) Раствор, полученный на стадии 1, переносят в смеситель.

3) Индакатерол и фуроат флутиказона гомогенизируют с частью количества ГФА.

4) Суспензию, полученную на стадии 3, переносят в смеситель, где добавляют

оставшееся количество ГФА.

5) Полученную общую суспензию перемешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 4**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	Глицерин	1% от всей композиции
5	HCl(0,08н)	pH 2,5-3,5
6	ГФА134а	в д.к.

**Способ:**

1) Глицерин растворяют в этаноле и добавляют требуемое количество HCl.

2) Индакатерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.

3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.

4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 5**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	HCl (0,08н)	pH 2,5-3,5

5	ГФА134а	в д.к.
---	---------	--------

Способ:

- 1) Требуемое количество HCl добавляют в этанол.
- 2) Индакатерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 4) Полученную супензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 6

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	Лимонная кислота	pH 3-4
5	ГФА134а	в д.к.

Способ:

- 1) Требуемое количество лимонной кислоты добавляют в этанол.
- 2) Индакатерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 4) Полученную супензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 7

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Малеат индакатерола	0,194
2	Фуроат флутиказона	0,100
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,7060
	Всего	25,000

Способ:

- 1) Индакатерол и фуроат флутиказона просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 8

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Малеат индакатерола	0,194
2	Фуроат флутиказона	0,200
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,6060
	Всего	25,000

Способ:

- 1) Индакатерол и фуроат флутиказона просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 9

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)

1	Малеат индакатерола	0,194
2	Фураат флутиказона	0,400
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,4060
	Всего	25,000

5 Способ:

- 1) Индакатерол и фураат флутиказона просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

10 Пример 10

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фураат флутиказона	100 мкг
3	ГФА227/ГФА134А	в д.к.

15 Способ:

- 1) Формотерол и фураат флутиказона гомогенизируют с частью количества ГФА.
- 2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.
- 3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

20 Пример 11

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фураат флутиказона	100 мкг
3	Лактоза	100% лекарства
4	ГФА227/ГФА134А	в д.к.

Способ:

- 1) Формотерол и фураат флутиказона гомогенизируют с лактозой и частью количества ГФА.
- 2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.
- 3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

35 Пример 12

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фураат флутиказона	100 мкг
3	ПЭГ 400/1000	0,3% от всей композиции
4	ПВП К 25	0,001% от всей композиции
5	ГФА227/ГФА134А	в д.к.

Способ:

- 1) ПВП растворяют в ПЭГ и части количества ГФА.
- 2) Раствор, полученный на стадии 1, переносят в смеситель.
- 3) Формотерол и фураат флутиказона гомогенизируют с частью количества ГФА.
- 4) Суспензию, полученную на стадии 3, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.
- 5) Полученную общую суспензию перемешивают, рециркулируют и помещают в

предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 13**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	Глицерин	1% от всей композиции
5	HCl (0,08н)	pH 2,5-3,5
6	ГФА134а/ГФА134А	в д.к.

10 Способ:

- 1) Глицерин растворяют в этаноле и добавляют требуемое количество HCl.
- 2) Формотерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 15 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 14**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	HCl (0,08н)	pH 2,5-3,5
5	ГФА134а/ГФА134А	в д.к.

25 Способ:

- 1) Требуемое количество HCl добавляют в этанол.
- 2) Формотерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 30 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 15**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Формотерол	6 мкг
2	Фуроат флутиказона	100 мкг
3	Этанол	15-20% от всей композиции
4	Лимонная кислота	pH 3-4
5	ГФА134а/ГФА134А	в д.к.

Способ:

- 40 1) Требуемое количество лимонной кислоты добавляют в этанол.
- 2) Формотерол и фуроат флутиказона растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 45 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 16**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Формотерол	0,006

2	Фуроат флутиказона	0,050
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,944
	Всего	25,000

Способ:

5 1) Просеянную лактозу совместно просеивают с формотеролом и фуроатом флутиказона.

2) Смесь, полученную на стадии (1), смешивают.

Пример 17

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Формотерол	0,006
2	Фуроат флутиказона	0,200
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,794
	Всего	25,000

Способ:

15 1) Просеянную лактозу совместно просеивают с формотеролом и фуроатом флутиказона.

2) Смесь, полученную на стадии (1), смешивают.

Пример 18

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Формотерол	0,012
2	Фуроат флутиказона	0,400
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,588
	Всего	25,000

Способ:

25 1) Просеянную лактозу совместно просеивают с формотеролом и фуроатом флутиказона.

2) Смесь, полученную на стадии (1), смешивают.

Пример 19

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклезонид	100 мкг
3	ГФА227	в д.к.

Способ:

35 1) Индакатерол и циклезонид гомогенизируют с частью количества ГФА.

2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

40 Пример 20

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклезонид	100 мкг
3	Лактоза	100% лекарства
4	ГФА227	в д.к.

Способ:

45 1) Индакатерол и циклезонид гомогенизируют с лактозой и частью количества ГФА.

2) Суспензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

3) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

*5* Пример 21

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклозонид	100 мкг
3	ПЭГ400/1000	0,3% от общей композиции
4	ПВП К 25	0,001% от общей композиции
5	ГФА227	в д.к.

Способ:

1) ПВП растворяют в ПЭГ и части количества ГФА.

2) Раствор, полученный на стадии 1, переносят в смеситель.

15 3) Индакатерол и циклозонид гомогенизируют с частью количества ГФА.

4) Суспензию, полученную на стадии 3, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

5) Полученную общую суспензию перемешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

*20* Пример 22

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклозонид	100 мкг
3	Этанол	15-20% от общей композиции
4	Глицерин	1% от общей композиции
5	HCl (0,8н)	pH 2,5-3,5
6	ГФА134а	в д.к.

Способ:

1) Глицерин растворяют в этаноле и добавляют требуемое количество HCl.

2) Индакатерол и циклозонид растворяют в растворе, полученном на стадии 1.

3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.

4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

*35* Пример 23

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклозонид	100 мкг
3	Этанол	15-20% от общей композиции
4	HCl (0,8н)	pH 2,5-3,5
5	ГФА134а	в д.к.

Способ:

1) Требуемое количество HCl добавляют в этанол.

2) Индакатерол и циклозонид растворяют в растворе, полученном на стадии 1.

3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.

45 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 24

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Индакатерол	50 мкг
2	Циклезонид	100 мкг
3	Этанол	15-20% от общей композиции
4	Лимонная кислота	pH 3-4
5	ГФА134а	в д.к.

Способ:

- 1) Требуемое количество лимонной кислоты добавляют в этанол.
- 2) Индакатерол и циклезонид растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 25

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Малеат индакатерола	0,194
2	Циклезонид	0,100
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,706
	Всего	25,000

Способ:

- 1) Индакатерол и циклезонид просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 26

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Малеат индакатерола	0,194
2	Циклезонид	0,200
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,606
	Всего	25,000

Способ:

- 1) Индакатерол и циклезонид просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 27

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Малеат индакатерола	0,194
2	Циклезонид	0,400
3	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,406
	Всего	25,000

Способ:

- 1) Индакатерол и циклезонид просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 28

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)

1	Моногидрат бромида тиотропия	0,0225
2	Фураат флутиказона	0,100
3	Малеат индакатерола	0,194
4	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,6835
	Всего	25,000

5 Способ:

- 1) Фураат флутиказона, индакатерол и бромид тиотропия просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 10 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 29

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Моногидрат бромида тиотропия	0,0225
2	Фураат флутиказона	0,200
3	Малеат индакатерола	0,194
4	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,5835
	Всего	25,000

Способ:

- 20 1) Фураат флутиказона, индакатерол и бромид тиотропия просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

25 Пример 30

№ п/п	Ингредиенты	К-во/единицу (мг)
1	Моногидрат бромида тиотропия	0,0225
2	Фураат флутиказона	0,400
3	Малеат индакатерола	0,194
4	Моногидрат лактозы IP/Ph.Eur/NF	24,3835
	Всего	25,000

Способ:

- 30 1) Фураат флутиказона, индакатерол и бромид тиотропия просеивают с частью количества лактозы.
- 2) Просев со стадии 1 затем просеивают с оставшимся количеством лактозы и смешивают.
- 3) Смесь со стадии 2 затем помещают в капсулы.

Пример 31

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	ГФА134А или ГФА227	в д.к.

Способ:

- 45 1) Фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий гомогенизируют с частью количества ГФА.
- 2) Супензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

3) Полученную супензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 32

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Лактоза	100% лекарственного средства
5	ГФА134А или ГФА227	в д.к.

10 Способ:

1) Фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий гомогенизируют с лактозой и частью количества ГФА.

2) Супензию, полученную на стадии 1, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

15 3) Полученную супензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 33

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	ПЭГ400/1000	0,3% от общей композиции
5	ПВП К 25	0,001% от общей композиции
6	ГФА134А или ГФА227	в д.к.

25 Способ:

1) ПВП растворяют в ПЭГ и части количества ГФА134А или ГФА227.

2) Раствор, полученный на стадии 1, переносят в смеситель.

3) Фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий гомогенизируют с частью количества ГФА.

30 4) Супензию, полученную на стадии 3, переносят в смеситель, где добавляют оставшееся количество ГФА.

5) Полученную общую супензию перемешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

Пример 34

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	15-20% от общей композиции
5	Глицерин	1% от общей композиции
6	HCl (0,08н)	pH 2,5-3,5
7	ГФА134а	в д.к.

Способ:

1) Глицерин растворяют в этаноле и добавляют требуемое количество HCl.

45 2) Фураат флутиказона, индакатерол и тиотропий растворяют в растворе, полученном на стадии 1.

3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.

4) Полученную супензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно

обжатые алюминиевые банки.

**Пример 35**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фуроат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	15-20% от общей композиции
5	HCl (0,08н)	pH 2,5-3,5
6	ГФА134а	в д.к.

**Способ:**

- 1) Требуемое количество HCl добавляют в этанол.
- 2) Фуроат флутиказона, индакатерол и тиотропий растворяют в растворе, полученном на стадии 1.
- 3) Полученный раствор переносят в смеситель, где добавляют ГФА.
- 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 36**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фуроат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	15-20% от общей композиции
5	Глицерин	1% от общей композиции
6	Безводная лимонная кислота	pH 2,5-3,5
7	ГФА134а	в д.к.

**Способ:**

- 1) Безводную лимонную кислоту и глицерин растворяют в этаноле.
- 2) Фуроат флутиказона, индакатерол и тиотропий растворяют в растворе, полученном на стадии (1).
- 3) Раствор, полученный на стадии (2), переносят в основной смеситель, где его смешивают со всем ГФА134а.
- 4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

**Пример 37**

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фуроат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	15-20% от общей композиции
5	Безводная лимонная кислота	pH 2,5-3,5
6	ГФА134а	в д.к.

**Способ:**

- 1) Безводную лимонную кислоту растворяют в этаноле.
- 2) Фуроат флутиказона, индакатерол и тиотропий растворяют в растворе, полученном на стадии (1).
- 3) Раствор, полученный на стадии (2), переносят в основной смеситель, где его смешивают со всем ГФА134а.

4) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

### Пример 38

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	1-2% от общей композиции
5	Лецитин	0,02% от АФИ
6	ГФА134а или ГФА227	в д.к.

#### Способ:

- 1) Лецитин растворяют в этаноле.
- 2) Тиотропий и индакатерол гомогенизируют с частью ГФА и переносят в смеситель.
- 3) Фураат флутиказона гомогенизируют с лецитином и этанолом.
- 4) Суспензию, полученную на стадии (3), переносят в основной смеситель, где добавляют оставшийся ГФА.
- 5) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

### Пример 39

№ п/п	Ингредиенты	К-во/спрей
1	Фураат флутиказона	50 мкг
2	Тиотропий	9 мкг
3	Индакатерол	50 мкг
4	Этанол	1-2% от общей композиции
5	Олеиновая кислота	0,02-5% от АФИ
6	ГФА134а или ГФА227	в д.к.

#### Способ:

- 1) Олеиновую кислоту растворяют в этаноле.
- 2) Тиотропий и индакатерол гомогенизируют с частью ГФА и переносят в смеситель.
- 3) Фураат флутиказона гомогенизируют с олеиновой кислотой и этанолом.
- 4) Суспензию, полученную на стадии (3), переносят в основной смеситель, где добавляют оставшийся ГФА.
- 5) Полученную суспензию смешивают, рециркулируют и помещают в предварительно обжатые алюминиевые банки.

### Пример 40

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Фумарат формотерола	0,001
2	Фураат флутиказона	0,025
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80
5	Эдетат динатрия	0,01
6	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
7	Дигидрат цитрата натрия	0,40
8	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)	в д.к. до pH 5,3
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

#### Способ:

- 1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия и фумарат формотерола растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий

фильтр с получением основной партии.

2) Фураат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением суспензии.

3) Суспензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

#### Пример 41

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Фумарат формотерола	0,001
2	Фураат флутиказона	0,10
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80
5	Эдетат динатрия	0,01
6	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
7	Дигидрат цитрата натрия	0,40
8	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)	в д.к. до рН 5,3
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия и фумарат формотерола растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Фураат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением суспензии.

3) Суспензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

#### Пример 42

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Бромид тиотропия	0,001
2	Индакатерол	0,025
3	Фураат флутиказона	0,025
4	Полисорбат 80	0,02
5	Хлорид натрия	0,90
6	Дигидрат дигидрофосфата натрия	0,94
7	Безводный гидрофосфат динатрия	0,175
8	Эдетат динатрия	0,01
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, безводный гидрофосфат динатрия и бромид тиотропия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Фураат флутиказона, индакатерол, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением суспензии.

3) Суспензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

## Пример 43

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Бромид тиотропия	0,001
2	Индакатерол	0,05
3	Фуроат флутиказона	0,10
4	Полисорбат 80	0,02
5	Хлорид натрия	0,90
6	Дигидрат дигидрофосфата натрия	0,94
7	Безводный гидрофосфат динатрия	0,175
8	Эдатат динатрия	0,01
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдатат динатрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, безводный гидрофосфат динатрия и бромид тиотропия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Фуроат флутиказона, индакатерол, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением суспензии.

3) Суспензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

## Пример 44

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Индакатерол	0,025
2	Циклезонид	0,025
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80
5	Эдатат динатрия	0,01
5	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
6	Дигидрат цитрата натрия	0,40
7	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)/Хлористоводородная кислота (1н раствор)	в д.к. до рН
8	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдатат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Индакатерол, циклезонид, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением суспензии.

3) Суспензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

## Пример 45

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Индакатерол	0,05
2	Циклезонид	0,05
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80

5	Эдетат динатрия	0,01
5	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
6	Дигидрат цитрата натрия	0,40
7	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)/Хлористоводородная кислота (1н раствор)	в д.к. до pH
8	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

10 2) Индакатерол, циклезонид, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением супензии.

3) Супензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

15 4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

Пример 46

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Индакатерол	0,025
2	Фуроат флутиказона	0,025
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,90
5	Дигидрат дигидрофосфата натрия	0,94
6	Безводный гидрофосфат динатрия	0,175
7	Эдетат динатрия	0,01
8	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, безводный гидрофосфат динатрия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

30 2) Индакатерол, фуроат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением супензии.

3) Супензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

35 4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

Пример 47

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Индакатерол	0,05
2	Фуроат флутиказона	0,10
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,90
5	Дигидрат дигидрофосфата натрия	0,94
6	Безводный гидрофосфат динатрия	0,175
7	Эдетат динатрия	0,01
8	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, дигидрат дигидрофосфата натрия, безводный гидрофосфат динатрия растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр

с получением основной партии.

2) Индакатерол, фуроат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением супензии.

3) Супензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

#### Пример 48

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Фумарат формотерола	0,001
2	Пропионат флутиказона	0,025
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80
5	Эдетат динатрия	0,01
6	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
7	Дигидрат цитрата натрия	0,40
8	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)	в д.к. до рН 5,3
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

#### Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия и фумарат формотерола растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Пропионат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением супензии.

3) Супензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

#### Пример 49

№ п/п	Ингредиенты	К-во (% масс./об.)
1	Фумарат формотерола	0,001
2	Пропионат флутиказона	0,10
3	Полисорбат 80	0,02
4	Хлорид натрия	0,80
5	Эдетат динатрия	0,01
6	Моногидрат лимонной кислоты	0,12
7	Дигидрат цитрата натрия	0,40
8	Гидроксид натрия (1% масс./об. раствор)	в д.к. до рН 5,3
9	Вода для инъекций	в д.к. до 100 мл

#### Способ:

1) Хлорид натрия, эдетат динатрия, моногидрат лимонной кислоты, дигидрат цитрата натрия и фумарат формотерола растворяют в ВДИ и фильтруют через стерилизующий фильтр с получением основной партии.

2) Пропионат флутиказона, полисорбат 80 и ВДИ собирают в сосуд под давлением и стерилизуют в автоклаве с получением супензии.

3) Супензию, полученную на стадии (2), добавляют в основную партию, полученную на стадии (1).

4) Массу доводят добавлением ВДИ и помещают в ЛПНП герметичные ампулы объемом 2,0 мл.

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что различные замещения и модификации могут быть проведены для данного изобретения, не выходя за объем данного изобретения. Таким образом, должно быть понятно, что данное изобретение конкретно описано в виде предпочтительных вариантов и необязательные характеристики, модификации и вариации описанных здесь идей могут быть изменены специалистами в данной области техники, и такие модификации и вариации считаются попадающими в объем данного изобретения.

Должно быть понятно, что фразеология и терминология, применяемая здесь, дана для целей описания и не должна считаться ограничивающей. Применение «включающий», «содержащий» или «имеющий» и их варианты охватывают все перечисленные здесь элементы и их эквиваленты, а также дополнительные элементы.

Необходимо отметить, что в данном описании и формуле изобретения термины в единственном числе включают множественные ссылки, если контекст четко не указывает на иное. Таким образом, например, ссылка на «наполнитель» включает один наполнитель, а также два и более разных наполнителя, и так далее.

#### (57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция сухого порошка для ингаляций, содержащая:

а) мальата индакатерол в количестве 20-1200 мкг в сочетании с фуроатом флутиказона

20 в количестве 0,5-800 мкг или циклезонидом в количестве 20-800 мкг; и

б) лактозу;

и необязательно один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где композиция находится в форме, подходящей для введения один раз в сутки.

2. Фармацевтическая композиция сухого порошка для ингаляций, содержащая:

а) мальата индакатерол в количестве 20-1200 мкг в сочетании с фуроатом флутиказона

25 в количестве 0,5-800 мкг и тиотропием в количестве 2,25-30 мкг; и

б) лактозу;

и необязательно один или более фармацевтически приемлемых наполнителей, где композиция находится в форме, подходящей для введения один раз в сутки.

30

35

40

45