



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2013155903/15, 17.05.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 17.05.2011

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2015 Бюл. № 18

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 17.12.2013

(86) Заявка РСТ:
US 2011/036868 (17.05.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2012/158166 (22.11.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ПЕРЛ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

ВЕХРИНГ Рейнхард (CA),
ХАРТМАН Майкл Стивен (US),
ЛЕЧУГА-БАЛЛЕСТЕРОС Дэвид (US),
СМИТ Адриан Эдвард (US),
ДЖОШИ Видия Б. (US),
ДВИВЕДИ Сарваджна Кумар (US)(54) **КОМПОЗИЦИИ, СПОСОБЫ И УСТРОЙСТВА ДЛЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ДОСТАВКИ ДВУХ ИЛИ БОЛЕЕ АКТИВНЫХ СРЕДСТВ**

(57) Формула изобретения

1. Применение гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с формотеролом или его фармацевтически приемлемой солью при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения емкости вдоха (IC) по меньшей мере 200 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

2. Применение по п.1, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль и формотерол или его фармацевтически приемлемая соль применяются при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения IC по меньшей мере 300 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

3. Применение по п.1, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль и формотерол или его фармацевтически приемлемая соль применяются при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения IC по меньшей мере 350 мл у

пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

4. Применение по п.1, где лекарственный препарат представляет собой фармацевтически приемлемую суспензию, пригодную для доставки из дозирующего ингалятора, и содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый НФА пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных материалов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, которые образованы отдельно от первого и второго вдыхаемых активных средств, и содержат фосфолипидный материал в форме частиц, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством вдыхаемых суспендирующих частиц внутри суспензионной среды для образования совместной суспензии, и лекарственный препарат составлен для подачи не более чем 50 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 12 мкг второго вдыхаемого активного средства на одно нажатие дозирующего ингалятора.

5. Применение по п.1, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

6. Применение по п.1, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

7. Применение по п.1, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

8. Применение по п.1, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

9. Применение по п.1, где применяется фармацевтически приемлемая соль гликопирролата, и фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

10. Применение по п.9, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

11. Применение по п.10, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

12. Применение по п.1, где применяется фармацевтически приемлемая соль формотерола, и фармацевтически приемлемая соль формотерола выбрана из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, яблочной,

уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

13. Применение по п.12, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол фумарат.

14. Применение гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с формотеролом или его фармацевтически приемлемой солью при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV_1) по меньшей мере 200 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

15. Применение по п.14, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль и формотерол или его фармацевтически приемлемая соль применяются при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения FEV_1 по меньшей мере 300 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

16. Применение по п.14, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль и формотерол или его фармацевтически приемлемая соль применяются при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения FEV_1 по меньшей мере 350 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 50 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 12 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

17. Применение по п.14, где лекарственный препарат представляет собой фармацевтически приемлемую суспензию, пригодную для доставки из дозирующего ингалятора, и содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый HFA пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных материалов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, которые образованы отдельно от первого и второго вдыхаемых активных средств, и содержат фосфолипидный материал в форме частиц, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством вдыхаемых суспендирующих частиц внутри суспензионной среды для образования совместной суспензии, и лекарственный препарат составлен для подачи не более чем 50 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 12 мкг второго вдыхаемого активного средства на одно нажатие дозирующего ингалятора.

18. Применение по п.17, где вдыхаемые суспендирующие частицы и первое и второе вдыхаемые активные средства включены в фармацевтическую композицию в количествах, которые приводят к отношению общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств в диапазоне от более 1 до 200.

19. Применение по п.18, где отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств выбрано из диапазонов от 10 до 200, от 60 до 200, от 15 до 60 и примерно от 15 до 170.

20. Применение по п.18, где отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств составляет от 15 до 60.

21. Применение по п.14, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

22. Применение по п.14, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

23. Применение по п.14, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

24. Применение по п.14, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

25. Применение по п.14, где применяется фармацевтически приемлемая соль гликопирролата, и фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксibenзоата, п-гидроксibenзоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

26. Применение по п.25, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

27. Применение по п.26, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

28. Применение по п.14, где применяется фармацевтически приемлемая соль формотерола, и фармацевтически приемлемая соль формотерола выбрана из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, яблочной, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксibenзойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

29. Применение по п.28, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол фумарат.

30. Применение гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с формотеролом или его фармацевтически приемлемой солью при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения утреннего минимального уровня FEV₁ по меньшей мере 150 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 72 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 9,6 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

31. Применение по п.30, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль и формотерол или его фармацевтически приемлемая соль применяются при получении лекарственного препарата для обеспечения увеличения утреннего минимального уровня FEV₁ по меньшей мере 200 мл у пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, респираторной доставкой композиции пациенту два раза в день, причем не более чем 72 мкг гликопирролата или его фармацевтически приемлемой соли и не более чем 9,6 мкг формотерола или его фармацевтически приемлемой соли доставляются пациенту при каждом введении.

32. Применение по любому из пп.30 и 31, где лекарственный препарат представляет собой фармацевтически приемлемую суспензию, пригодную для доставки из дозирующего ингалятора, и содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый HFA пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных материалов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, которые образованы отдельно от первого и второго вдыхаемых активных средств, и содержат фосфолипидный материал в форме частиц, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством вдыхаемых суспендирующих частиц внутри суспензионной среды для образования совместной суспензии, и лекарственный препарат составлен для подачи не более чем 72 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 9,6 мкг второго вдыхаемого активного средства на одно нажатие дозирующего ингалятора.

33. Применение по п.32, где вдыхаемые суспендирующие частицы и первое и второе вдыхаемые активные средства включены в фармацевтическую композицию в количествах, которые приводят к отношению общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств в диапазоне от более 1 до 200.

34. Применение по п.33, где отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств выбрано из диапазонов от 10 до 200, от 60 до 200, от 15 до 60 и примерно от 15 до 170.

35. Применение по п.33, где отношение общей массы суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств составляет от 15 до 60.

36. Применение по п.30, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

37. Применение по п.30, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

38. Применение по п.30, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

39. Применение по п.30, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль включает вдыхаемые кристаллические частицы.

40. Применение по п.30, где применяется фармацевтически приемлемая соль гликопирролата, и фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из

фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

41. Применение по п.40, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

42. Применение по п.41, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

43. Применение по п.30, где применяется фармацевтически приемлемая соль формотерола, и фармацевтически приемлемая соль формотерола выбрана из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, яблочной, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

44. Применение по п.43, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол фумарат.

45. Способ увеличения емкости вдоха (ИС) пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, включающий:

получение дозирующего ингалятора, включающего контейнер, содержащий фармацевтически приемлемую совместную суспензию, причем совместная суспензия содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных компонентов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, множество суспендирующих частиц образованы из материала, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, и первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством суспендирующих частиц для образования совместной суспензии; и

введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту до двух раз в день, причем не более чем 50 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 12 мкг второго вдыхаемого активного средства доставляются пациенту при каждом введении, и введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение ИС по меньшей мере 200 мл.

46. Способ по п.45, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

47. Способ по п.45, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

48. Способ по п.45, где множество вдыхаемых суспендирующих частиц содержат фосфолипидные частицы.

49. Способ по п.48, где фосфолипидные частицы содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин.

50. Способ по п.45, где получение фармацевтически приемлемой совместной суспензии включает получение совместной суспензии, проявляющей отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств в диапазоне от примерно 1 до примерно 200.

51. Способ по п.50, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств выбрано из диапазонов от примерно 10 до примерно 200, от примерно 60 до примерно 200, от примерно 15 до примерно 60 и от примерно 15 до примерно 170.

52. Способ по п.51, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств составляет от примерно 15 до примерно 60.

53. Способ по п.45, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

54. Способ по п.45, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

55. Способ по п.45, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, выбранную из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

56. Способ по п.55, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

57. Способ по п.56, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

58. Способ по п.45, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль формотерола, выбранную из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, fumarовой, яблочной, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

59. Способ по п.58, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол fumarат.

60. Способ по п.45, где введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение IC по меньшей мере 300 мл.

61. Способ по п.60, где введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение IC по меньшей мере 350 мл.

62. Способ увеличения объема форсированного выдоха за одну секунду (FEV₁) пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, включающий: получение дозирующего ингалятора, включающего контейнер, содержащий фармацевтически приемлемую совместную суспензию, причем совместная суспензия содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных компонентов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его

фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, множество суспендирующих частиц образованы из материала, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, и первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством суспендирующих частиц для образования совместной суспензии; и

введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту до двух раз в день, причем не более чем 50 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 12 мкг второго вдыхаемого активного средства доставляются пациенту при каждом введении, и введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение FEV₁ по меньшей мере 200 мл.

63. Способ по п.62, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

64. Способ по п.62, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

65. Способ по п.62, где множество вдыхаемых суспендирующих частиц содержат фосфолипидные частицы.

66. Способ по п.65, где фосфолипидные частицы содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин.

67. Способ по п.62, где получение фармацевтически приемлемой совместной суспензии включает получение совместной суспензии, проявляющей отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств в диапазоне от примерно 1 до примерно 200.

68. Способ по п.67, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств выбрано из диапазонов от примерно 10 до примерно 200, от примерно 60 до примерно 200, от примерно 15 до примерно 60 и от примерно 15 до примерно 170.

69. Способ по п.68, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств составляет от примерно 15 до примерно 60.

70. Способ по п.62, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

71. Способ по п.62, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

72. Способ по п.62, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, выбранную из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксibenзоата, п-гидроксibenзоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

73. Способ по п.72, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

74. Способ по п.73, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата

представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

75. Способ по п.62, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль формотерола, выбранную из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, яблочной, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

76. Способ по п.75, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол fumarat.

77. Способ по п.61, где введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение FEV₁ по меньшей мере 300 мл.

78. Способ по п.61, где введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение FEV₁ по меньшей мере 350 мл.

79. Способ увеличения утреннего минимального уровня FEV₁ пациента, страдающего легочным заболеванием или расстройством, причем способ включает:

получение дозирующего ингалятора, включающего контейнер, содержащий фармацевтически приемлемую совместную суспензию, причем совместная суспензия содержит:

суспензионную среду, включающую фармацевтически приемлемый пропеллент, по существу, не содержащий дополнительных компонентов;

первое вдыхаемое активное средство, содержащее гликопирролат или его фармацевтически приемлемую соль;

второе вдыхаемое активное средство, содержащее формотерол или его фармацевтически приемлемую соль; и

множество вдыхаемых суспендирующих частиц, причем общая масса вдыхаемых суспендирующих частиц превышает общую массу первого и второго вдыхаемых активных средств, множество суспендирующих частиц образованы из материала, который, по существу, нерастворим в суспензионной среде, и первое и второе вдыхаемые активные средства совместно находятся с множеством суспендирующих частиц для образования совместной суспензии; и

введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту до двух раз в день, причем не более чем 72 мкг первого вдыхаемого активного средства и не более чем 9,6 мкг второго вдыхаемого активного средства доставляются пациенту при каждом введении, и введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение утреннего минимального уровня FEV₁ по меньшей мере на 150 мл.

80. Способ по п.79, где введение фармацевтически приемлемой совместной суспензии пациенту обеспечивает увеличение утреннего минимального уровня FEV₁ по меньшей мере на 200 мл.

81. Способ по п.79, где легочное заболевание или расстройство выбрано по меньшей мере из одного из группы, состоящей из астмы, ХОБЛ, аллергического ринита, синусита, легочной вазоконстрикции, воспаления, аллергий, затрудненного дыхания, респираторного дистресс синдрома, легочной гипертензии, легочного воспаления, связанного с муковисцедозом, и легочной обструкции, связанной с муковисцедозом.

82. Способ по п.79, где легочное заболевание или расстройство представляет собой ХОБЛ.

83. Способ по п.79, где множество вдыхаемых суспендирующих частиц содержат

фосфолипидные частицы.

84. Способ по п.83, где фосфолипидные частицы содержат 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин.

85. Способ по п.79, где получение фармацевтически приемлемой совместной суспензии включает получение совместной суспензии, проявляющей отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств в диапазоне от примерно 1 до примерно 200.

86. Способ по п.85, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств выбрано из диапазонов от примерно 10 до примерно 200, от примерно 60 до примерно 200, от примерно 15 до примерно 60 и от примерно 15 до примерно 170.

87. Способ по п.86, где отношение общей массы вдыхаемых суспендирующих частиц к общей массе первого и второго вдыхаемых активных средств составляет от примерно 15 до примерно 60.

88. Способ по п.79, где гликопирролат или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

89. Способ по п.79, где формотерол или его фармацевтически приемлемая соль содержит вдыхаемые кристаллические частицы.

90. Способ по п.79, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль гликопирролата, выбранную из фторида, хлорида, бромида, йодида, нитрата, сульфата, фосфата, формиата, ацетата, трифторацетата, пропионата, бутирата, лактата, цитрата, тартрата, малата, малеата, сукцината, бензоата, п-хлорбензоата, дифенилацетата или трифенилацетата, о-гидроксибензоата, п-гидроксибензоата, 1-гидроксинафталин-2-карбоксилата, 3-гидроксинафталин-2-карбоксилата, метансульфоната и бензолсульфоната.

91. Способ по п.90, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата выбрана из фторида, хлорида, бромида и йодида.

92. Способ по п.91, где фармацевтически приемлемая соль гликопирролата представляет собой 3-[(циклопенилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиний бромид.

93. Способ по п.79, где фармацевтически приемлемая совместная суспензия содержит фармацевтически приемлемую соль формотерола, выбранную из солей хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, фумаровой, яблочной, уксусной, молочной, лимонной, винной, аскорбиновой, янтарной, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, олеиновой, бензойной, п-метоксибензойной, салициловой, о- и п-гидроксибензойной, п-хлорбензойной, метансульфоновой, п-толуолсульфоновой и 3-гидрокси-2-нафталинкарбоновой кислоты.

94. Способ по п.93, где фармацевтически приемлемая соль формотерола представляет собой формотерол фумарат.