



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106215** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 07033	(72) Винахідник(и):	Лулла Амар (IN),
(22) Дата подання заявки:	04.11.2009		Малхотра Джина (IN),
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.08.2014		Канкан Раджендра Нараянрао (IN),
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	2351/MUM/2008, 2402/MUM/2008, PCT/GB2009/002575		Рао Дхармарадж Рамачандра (IN),
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	04.11.2008, 14.11.2008, 29.10.2009	(73) Власник(и):	СІПЛА ЛІМІТЕД, Mumbai Central, Mumbai 400 008, India (IN)
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	IN, IN, GB	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.09.2011, Бюл.№ 18	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 6 641 800 B1, 04.11.2003
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.08.2014, Бюл.№ 15		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/GB2009/002617, 04.11.2009		

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА АЕРОЗОЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична аерозольна композиція, що містить щонайменше один газ-витиснювач на основі гідрофторалкану; щонайменше одну активну речовину, яка утворила комплекс з ад'ювантом; і необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

UA 106215 C2

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід належить до фармацевтичної аерозольної композиції. Зокрема, даний винахід належить до стабільної фармацевтичної аерозольної композиції, до способу її одержання і до її застосування для лікування респіраторних захворювань (порушення дихання).

5 Передумови створення винаходу і відомий рівень техніки

Дозуючі інгалятори (MDIs) у даний час є найбільш ефективним і загальноприйнятим засобом для точної доставки лікарських засобів невеликими дозами в дихальні шляхи людини. Терапевтичні засоби, що звичайно подаються по інгаляційному шляху, включають бронхолітичні препарати (β -2 агоністи і антихолінергічні засоби), кортикостероїдні препарати і протиалергійні

10 препарати. Інгаляція також може являти собою практично здійснений шлях для протиінфекційних, вакцинаційних, систематичних діючих і діагностичних засобів, а також для анти-лейкотрієнів і анти-протеаз.

Дозуючі інгалятори (MDIs) включають контейнер, що витримує тиск, звичайно заповнений продуктом, таким як лікарський засіб, розчинений у зрідженому газі-витіснювачі (газ-пропелент), або мікронізовані частинки, суспендовані в зрідженому газі-витіснювачі, де контейнер

15 забезпечений дозуючим клапаном. Приведення в дію дозуючого клапана уможливорює вивільнення невеликої порції розпилюваного продукту, за допомогою чого тиск зрідженого газу-носія несе розчинені або мікронізовані частинки лікарського засобу з контейнера до пацієнта. Клапан-пускач аерозольної упаковки використовують для здійснення спрямовування

20 аерозольного розпилюваного продукту у ротову частину глотки пацієнта.

Хлорфторвуглеці (CFCs) широко використовували як газ-витіснювачі у складах лікарських засобів, які подаються пацієнтам за допомогою дозуючого інгалятора (MDI). Однак недавній науковий доказ дозволяє припустити, що хлорфторвуглеці руйнують озоновий шар Землі. Вважають, що озон блокує шкідливі ультрафіолетові промені і що виснаження озонового шару

25 буде приводити до частого виникнення раку шкіри. У результаті, хлорфторвуглеці тепер поступово замінюють гідрофторвуглецями або гідрофторалканами (HFAs) (назви будуть використовуватися в цьому документі взаємозамінно) (наприклад, HFA 134a і HFA 227) як переважні газ-витіснювачі, що використовуються у дозуючих інгаляторах.

Газ-витіснювач HFA 134a, або 1,1,1,2-тетрафторетан (назви будуть використовуватися в цьому документі взаємозамінно), є негорючим, має низьку токсичність і тиск пари, прийнятні для застосування в аерозолях. Однак HFA 134a є дуже поганим розчинником, що має недоліки в розчиненні або в адекватному диспергуванні звичайно використовуваних поверхнево-активних речовин, таких як сорбітану триолеат, сорбітану моноолеат, лецитини й олеїнова кислота в

35 користних концентраціях без допомоги співрозчинника. Газ-витіснювач HFA 227, або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (назви будуть використовуватися в цьому документі взаємозамінно), є негорючим, має низьку токсичність і тиск пари, прийнятний для застосування в аерозолях. Однак полярність і розчинність HFA 227 відрізняються від полярності і розчинності газів-витіснювачів на основі хлорфторвуглеців, і багато звичайно використовуваних активних речовин є нерозчинними або такими, що погано

40 диспергуються в HFA 227.

Патент US5182097 належить до аерозольних сполук, що складаються з 1,1,1,2-тетрафторетану, лікарського засобу й олеїнової кислоти як поверхнево-активної речовини для полегшення диспергування лікарського засобу в газі-витіснювачі.

Патент US5612053 належить до вдихуваних сухих порошкових складів, що містять частинки когезивного композиційного матеріалу на основі лікарського засобу і носія з контрольованим вивільненням, де носій являє собою природну полісахаридну камедь, що додається як наповнювач.

45

Патент EP0384371 розкриває аерозолі, у яких 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан або його суміш із пропаном, бутаном, ізобутаном, диметиловим ефіром або з 1,1-дифторетаном працює як газ-витіснювач. Заявка, однак, не розкриває склади суспензійних аерозолів або фармацевтичних аерозолів.

50

Міжнародна публікація WO93/11747 розкриває фармацевтичний суспензійний склад, прийнятний для аерозольного введення, що, в основному, складається з терапевтично ефективною кількістю лікарського засобу і газу-витіснювача вибраного з групи, що складається з HFA 134a, HFA 227 і їхньої суміші. Заявка, особливо, розкриває склади фумарату формотеролу (Formoterol Fumarate) у HFA 134a, HFA 227 і в сумішах HFA 134a і HFA 227 (1:1). Склади не містять поверхнево-активних речовин або етанолу. Установлено, що суміші HFA 134a і HFA 227 можуть бути скоректовані по густині відповідно до лікарського засобу.

55

Міжнародна публікація WO93/11745 розкриває фармацевтичні аерозольні склади, в основному, вільні від поверхнево-активної речовини, що містять газ-витіснювачі з

60

фторвуглецю або з воденьвмісних хлорфторвуглеців і аж до 5 % полярного співрозчинника. Переважні гази-витіснювачі являють собою HFA 134a і HFA 227, що переважно використовують як такі. Переважний полярний співрозчинник являє собою етанол, і встановлено, що, як правило, лише невеликі кількості, наприклад, 0,05-3,0 % (мас./мас.), полярного співрозчинника вимагаються для поліпшення дисперсії, і застосування кількостей, що перевищують 5 % (мас./мас.), може давати несприятливу тенденцію розчиняти лікарський засіб.

Ряд лікарських аерозольних складів з використанням систем-витіснювачів на основі гідрофторалкану розкритий, наприклад, у патенті EP372777, у міжнародних публікаціях WO91/11173 і WO91/14422. Ці всі заявки стосуються одержання аерозолів, що знаходяться під тиском, для введення лікарських препаратів. Усі заявки пропонують введення одного або більше ад'ювантів, таких як спирти, алкани, диметилловий ефір, поверхнево-активні речовини (включаючи фторовані і нефторовані поверхнево-активні речовини, карбонові кислоти, поліетоксилати і так далі), і навіть звичайних газів-витіснювачів на основі хлорфторвуглецю, невеликими кількостями, з метою мінімізування потенційного руйнування озону, але не дозволяють установити яку-небудь несподівану перевагу.

Патент US6303103 розкриває фармацевтичний аерозольний склад, що містить диспергований у формі твердих частинок салбутамол і антихолінергічний лікарський засіб або його фізіологічно прийнятні солі і сольвати, газ-витіснювач на основі фторвуглецю або воденьвмісного хлорфторвуглецю і який є, в основному, вільним від поверхнево-активної речовини або містить менше ніж 0,0001 % поверхнево-активної речовини по масі лікарського засобу. Однак для підтвердження заявленого винаходу не вистачає явної і докладної демонстрації за допомогою прикладів або яких-небудь даних по вивченню стабільності.

Також були початі спроби покрити оболонкою лікарський засіб тільки за допомогою поверхнево-активних речовин або альтернативних речовин, але результати не були задовільними.

Міжнародна публікація WO91/04011 описує самовитіскувану порошкову аерозольну композицію, що містить тонкоподрібнений, попередньо мікронізований твердий лікарський засіб, покритий однією неперфторованою поверхнево-активною диспергуючою речовиною, суспендованою в аерозольному газі-витіснювачі, у якому диспергуюча речовина є практично нерозчинною.

Заявка PCT/GB2008/002029 описує склад, що містить тіотропію бромід, покритий полівінілпіролідом. Такий підхід з нанесенням покриття має недолік, який полягає в тому, що він вимагає декількох технологічних стадій і може бути причиною труднощів при укрупненні масштабу виробництва внаслідок зайвого нанесення покриття при розпиленні і відсутності рівномірності.

Розкриття всіх цих патентів і патентних заявок включені в цей документ шляхом посилання.

Велика частина з вищенаведеного відомого рівня техніки припускає застосування поверхнево-активних речовин. Однак застосування поверхнево-активних речовин може бути практично нездійсненним для всіх лікарських засобів, тому що виникають значні складності при перебуванні прийнятних суспендуючих речовин або поверхнево-активних речовин, що є розчинними в гідрофторалканах і здатні стабілізувати суспензії лікарських препаратів. Також, додаткове впровадження ексципієнтів поряд з поверхнево-активними речовинами може дестабілізувати склад.

Оскільки гідрофторалкани (HFAs) є більш полярними і більш гігроскопічними, ніж хлорфторалкани (CFCs), то в дозуючих інгаляторах (MDIs) на основі HFA виявляють більш значне водопроявлення, і яке ще посилюється, тобто, ситуація погіршується, при використанні полярних співрозчинників, що змішуються з водою, таких як спирт. Вищезгадане явище також може знаходитися під впливом природи речовини лікарського засобу або інших ексципієнтів, що присутні у складі. Волога з навколишнього середовища дифундує усередину MDIs через прокладку клапана і впливає на фізичну стабільність MDI-сполуки, що сприяє росту й агрегуванню частинок лікарського засобу. Агрегування частинок лікарського засобу може забити отвір клапана аерозольного контейнера, що приведе подавальний пристрій у неробочий стан, або, якщо застосовують дозуючий клапан, то це може привести до неточного дозування, що, у випадку сильнодіючих лікарських засобів, може дати небажані результати. На додаток до збільшення розміру частинок і забиванню отворів, агломерація може зробити суспензію фізично нестабільною і привести до очевидно небажаного результату, особливо у випадку аерозольованих складів.

Таким чином, як і раніше зберігається потреба в забезпеченні шляху вирішення проблеми агрегації тонкоподрібнених частинок лікарського засобу й у забезпеченні стабільної аерозольної композиції з використанням гідрофторвуглецевих газів-витіснювачів.

Мета

Метою даного винаходу є забезпечення стабільної фармацевтичної аерозольної композиції.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної аерозольної композиції, де тонкоподрібнені частинки лікарського засобу не агрегують під час зберігання.

5 Ще однією метою даного винаходу є забезпечення простого способу одержання фармацевтичної аерозольної композиції відповідно до даного винаходу.

І ще однією метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної аерозольної композиції з рівномірністю дози протягом терміну служби аерозольного балончика.

10 Додатковою метою даного винаходу є забезпечення фармацевтичної аерозольної композиції для застосування в лікуванні слабо виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторних захворювань або у профілактичному лікуванні респіраторних захворювань.

Короткий виклад суті винаходу

15 Відповідно до першого аспекту даного винаходу, забезпечують стабільну фармацевтичну аерозольну композицію, що містить один або більше газів-витіснювачів на основі гідрофторалканів (HFA) і щонайменше одну активну речовину, що утворила комплекс з ад'ювантом, і, необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.

20 Відповідно до другого аспекту даного винаходу, забезпечують стабільну фармацевтичну аерозольну композицію, що містить щонайменше одну активну речовину, яка утворила комплекс з ад'ювантом, один або більше газів-витіснювачів на основі гідрофторалканів (HFA), і щонайменше один інший фармацевтично прийнятний ексципієнт, такий як щонайменше один об'ємоутворюючий агент і/або співрозчинник.

Відповідно до третього аспекту даного винаходу, забезпечують спосіб одержання вищезгаданої стабільної фармацевтичної композиції.

25 Відповідно до четвертого аспекту даного винаходу, забезпечують фармацевтичну аерозольну композицію для застосування в лікуванні слабо виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторних захворювань, таких як астма, або в профілактичному лікуванні таких захворювань.

Докладний опис винаходу

30 Як розглянуто раніше, існує потреба в забезпеченні нового шляху вирішення проблеми агрегування тонкоподрібнених частинок лікарського засобу, що входить до аерозольної композиції, і де аерозольна композиція залишається стабільною протягом терміну зберігання.

Несподівано автори даного винаходу знайшли, що в тому випадку, коли в одержанні аерозольної композиції використовують комплекс лікарський засіб-ад'ювант, агрегування 35 тонкоподрібнених частинок лікарського засобу значно знижується, що робить композицію стабільною протягом усього терміну зберігання.

Додатково автори винаходу помітили, що дисперсія поверхнево-активної речовини у фармацевтичній аерозольній композиції разом з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами робила композицію нестабільною під час зберігання. Зокрема, спостерігали, що 40 маса тонкоподрібнених частинок не залишається сталою або знижується в часі в ході зберігання. Але було несподівано виявлено, що в тому випадку, коли лікарський засіб піддавали комплексоутворенню з ад'ювантом, таким як PVP K 25 (полівінілпіролідон K 25), PVP K 17 або PVP K30 і так далі, поряд з додаванням газу(ів)-витіснювача(ів) або необов'язково з додаванням одного або більш об'ємоутворюючих агентів і/або співрозчинника(ів), агрегування 45 тонкоподрібнених частинок лікарського засобу значно знижувалося і, отже, композиція підтримувалася стабільною під час терміну зберігання. Також було виявлено, що композиція продовжувала виявляти стандартизовані характеристики дози, що подається, протягом усього терміну служби дозуючого інгалятора (MDI).

Даний винахід забезпечує фармацевтичну аерозольну композицію. Більш конкретно - 50 фармацевтична аерозольна композиція містить щонайменше одну фармацевтичну активну речовину, що утворила комплекс з ад'ювантом щонайменше один газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA) і необов'язково інші прийнятні ексципієнти, такі як один або більше об'ємоутворюючий(их) агент(ів) і/або співрозчинник(ів).

В особливо переважному варіанті здійснення ад'ювант являє собою полімер, переважно, 55 полівінілпіролідон (PVP і інші комерційно доступні марки, такі як PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90), що, переважно, має молекулярну масу, яка коливається в діапазоні від PVP 2500 до PVP 1200000, переважно, PVP 2500 – PVP 1000000. Було виявлено, що в тому випадку, коли такі полімери піддають комплексоутворенню з лікарськими засобами, вони дають фармацевтичні аерозольні суспензії гарної якості.

Термін "ад'ювант" використовують протягом всього опису в широкому змісті, для того, щоб включити не тільки полівінілпіролідон (PVP) і його інші комерційно доступні марки, такі як PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, але також прийнятні водорозчинні і водонерозчинні полімери або їх суміші, циклодекстрини, поліетиленгліколи (наприклад, PEG 4000 і PEG 6000) і поверхнево-активні речовини, такі як сорбітану триолеат, сорбітану моноолеат, твіни, наприклад, твін 20, 40, 60, 80, 120, ліпіди, лецитин, олеїнова кислота, лимонна кислота і поліоксіетилен-лауриловий ефір (наприклад, Brij 30).

Водорозчинні полімери, що можуть бути використані як ад'ювант, відповідно до даного винаходу, включають гомополімери і співполімери N-вініллактамів, особливо, гомополімери і співполімери N-вінілпіролідону, наприклад, полівінілпіролідон (PVP), співполімери PVP і вінілацетату, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату або вінілпропіонату, декстрини, такі як марки мальтодекстрину, складні ефіри целюлози і прості ефіри целюлози, високомолекулярні поліалкіленокси, такі як поліетиленоксид і поліпропіленоксид, і співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду і тому подібне.

Водонерозчинні полімери, що можуть бути використані як ад'ювант, відповідно до даного винаходу, включають акрилові співполімери, наприклад, Eudragit E100 або Eudragit EPO; Eudragit L30D-55, Eudragit FS30D, Eudragit RL30D, Eudragit RS30D, Eudragit NE30D, Acryl-Eze; полівінілацетат, наприклад, Kollicoat SR 30D; похідні целюлози, такі як етилцелюлоза, ацетат целюлози тощо.

Відповідно до даного винаходу, кількість ад'юванта в комплексі лікарський засіб-ад'ювант коливається в діапазоні від 0,5 % до 500 % по масі лікарського засобу, переважно, від 0,5 % до 100 % по масі лікарського засобу. Прийнятні кількості ад'юванта становлять 0,5 %, 1 %, 2 %, 10 %, 50 % і 100 % по масі лікарського засобу.

Комплекс лікарський засіб-ад'ювант знаходиться у формі твердих частинок (мікронізована форма). Переважно, розмір частинок є таким, котрий дозволяє практично всім частинкам бути потенційно досяжними для інгаляції усередину легенів при введенні аерозольної композиції. Так, наприклад, переважно, коли щонайменше 90 %, більш переважно щонайменше 95 % по масі частинок мають діаметр менший ніж 15 мкм, переважно, від 0,5 до 15 мкм, більш переважно від 0,5 до 10 мкм і найбільш переважно від 0,5 до 5 мкм. Найбільш переважно щонайменше 95 % по масі частинок мають діаметр від 0,5 до 5 мкм.

Відповідно до винаходу, лікарські засоби, що можуть утворювати комплекс в аерозольних композиціях, включають будь-який лікарський засіб, корисний в інгаляційній терапії, відомий фахівцю в даній галузі, що включає одне або більше з наступного, наприклад, анальгетики, наприклад, кодеїн, дигідроморфін, ерготамін, фентаніл або морфін; ангінальні препарати, наприклад, дилтіазем; протиалергійні препарати, наприклад, кромоглікат, кетотифен або недокроміл; протиінфекційні препарати, наприклад, цефалоспорины, пеніциліни, стрептоміцин, сульфонаміди, тетрацикліни і пентамідин; антигістамінні препарати, наприклад, метапірилен; протизапальні препарати, наприклад, беклометазон, флунізолід, будесонід, типредан, ацетонід триамцинолону або флутиказон; кортикостероїдні препарати, наприклад, будесонід, циклосонід, флутиказон, бетаметазон, беклометазон, тиксокортол, формокортал, римексолон, преднізолон, метилпреднізолон, дефлазакорт, преднізон, кортизон, дексаметазон, гідрокортизон; протикашльові препарати, наприклад, носкапін; бронхолітичні препарати, наприклад, ефедрин, адреналін, фенотерол, формотерол, ізопреналін, метапротеренол, фенілефрин, фенілпропаноламін, пірбутерол, репротерол, римітерол, салбутамол, салметерол, тербуталін, ізоетарин, тулобутерол, орципреналін або (-)-4-аміно-3,5-дихлор- α -[[[6-[2-(2-піридиніл)етокси]гексил]аміно]метил]бензолметанол; діуретичні засоби, наприклад, амілорид; антихолінергічні засоби, наприклад, тіотропій, іпратропій, аклідиній, атропін або окситропій; гормони, наприклад, кортизон, гідрокортизон або преднізолон; ксантинові препарати, наприклад, амінофілін, теофілінат холіну, тіофілінат лізину або теофілін; і терапевтичні протеїни і пептиди, наприклад, інсулін або глюкагон або їх фармацевтично прийнятні солі.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що лікарські засоби можуть бути використані у формі їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтично прийнятних сольватів, фармацевтично прийнятних гідратів, фармацевтично прийнятних енантіомерів, фармацевтично прийнятних похідних, фармацевтично прийнятних енантіомерів, фармацевтично прийнятних поліморфних модифікацій, фармацевтично прийнятних проліків вищевказаного для оптимізації активності і/або стабільності композиції.

Особливо переважні лікарські засоби для комплексоутворення в аерозольній композиції, відповідно до винаходу, включають протиалергійні препарати, антихолінергічні засоби, бронхолітичні препарати і кортикостероїдні препарати, наприклад, сальбутамол, беклометазон,

іпратропій, формотерол, тіотропій, аклідиній, салметерол, флутиказон, будесонід, фенотерол, циклесонід, мометазон або їх фармацевтично прийнятні солі є особливо переважними.

Терміни "бронхолітичні препарати" або "кортикостероїдні препарати" і тому подібні використовують у широкому змісті для того, щоб включити не тільки бета-агоністи або антихолінергічні засоби або кортикостероїдні препарати самі по собі, але і також їх фармацевтично прийнятні солі, фармацевтично прийнятні сольвати, фармацевтично прийнятні гідрати, фармацевтично прийнятні енантіомери, фармацевтично прийнятні похідні, фармацевтично прийнятні енантіомери, фармацевтично прийнятні поліморфні модифікації і фармацевтично прийнятні проліки такого.

Там, де це прийнятно, можуть бути використані наступні солі лікарських засобів, згаданих вище; ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат, бітарtrat, бромід, кальцію едетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, едетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, флусептат, глюконат, глутамат, гліколіларсанілат, гексилрезорцинат, гідробромід, гідрохлорид, гідроксинафтоат, йодид, ізетіонат, лактат, лактобіонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, нітрат, памоат (ембонат), пантотенат, фосфат, дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, танат, тарtrat і триетійодид.

Бетаміметичні засоби, корисні в композиції даного винаходу, включають сальбутамол, формотерол, левабутерол, кармолерол, пірбутерол і сальметерол, але не обмежуються цим. Придатні фармацевтично прийнятні солі бетаміметичних засобів включають гідрохлориди, сульфати, малеати, тарtrати і цитрати, але не обмежуються цим. Переважно, бетаміметичний засіб вибирають із сальбутамолу, сульфату сальбутамолу, левосальбутамолу, сульфату левосальбутамолу або тарtrату левосальбутамолу.

Антихолінергічні засоби, корисні в композиції даного винаходу, включають окситропій, іпратропій, аклідиній і тіотропій, але не обмежуються цим. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі антихолінергічних засобів включають галогенідні солі, такі як бромід, хлорид або йодид, але не обмежуються цим. Переважно, антихолінергічний засіб являє собою тіотропій або тіотропію бромід або тіотропію броміду моногідрат.

Переважає фармацевтична аерозольна композиція відповідно до даного винаходу містить: (а) ефективну кількість щонайменше одного лікарського засобу, що утворив комплекс з ад'ювантом; (b) щонайменше один газ-витіснювач на основі гідрофторвуглецю; і (с) необов'язково щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, що включає один або більше об'ємоутворюючий(их) агент(ів) і/або співрозчинник(ів).

В особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу забезпечують стабільну фармацевтичну аерозольну композицію, що містить: (а) ефективну кількість щонайменше однієї фармацевтичної активної речовини, вибраної з тіотропію, аклідинію, іпратропію, левосальбутамолу або його фармацевтично прийнятної солі, що утворив(ла) комплекс із полівінілпіролідом PVP K17 або PVP K30; (b) щонайменше один газ-витіснювач на основі гідрофторвуглецю; і (с) необов'язково щонайменше один об'ємоутворюючий агент, такий як лактоза, і/або співрозчинник(и), такі як поліетиленгліколь 400 (PEG 400), з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що аерозольна композиція відповідно до даного винаходу може, якщо бажано, містити комбінацію двох або більше лікарських засобів. Відповідно до цього, даний винахід додатково забезпечує аерозольну композицію, що містить два або більше лікарські засоби, де щонайменше один з лікарських засобів утворює комплекс з ад'ювантом, поряд з одним або більше необов'язковими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Переважає, фармацевтична аерозольна композиція містить бронхолітичні препарати, такі як тіотропій (наприклад, бромідна сіль), сальбутамол (наприклад, у формі вільної основи або у формі сульфатної солі), левосальбутамол (наприклад, у формі сульфатної солі), салметерол (наприклад, у формі ксинафоату), аклідиній, ізопреналін або їх фармацевтично прийнятні солі, або бронхолітичний(і) препарат(и) у комбінації з одним або більше кортикостероїдним(ми) препаратом(ами), такими як беклометазону складний ефір (наприклад, дипропіонат), будесонід або флутиказону складний ефір (наприклад, пропіонат) або їх інші фармацевтично прийнятні солі, де щонайменше один з лікарських засобів утворює комплекс з ад'ювантом.

Альтернативно, аерозольні композиції можуть містити бронхолітичний препарат у комбінації з протиалергійним препаратом, таким як кромоглікат (наприклад, натрієва сіль). Приклади таких комбінацій включають ізопреналін і натрію кромоглікат; салметерол і флутиказону пропіонат; або салбутамол і беклометазону дипропіонат тощо.

Відповідно до іншого аспекту винаходу, забезпечують диспенсер (подавальний й одночасно з тим дозуючий пристрій), що включає контейнер-балончик, що має ємність, яка містить фармацевтичну аерозольну композицію, відповідно до даного винаходу; вихідний патрубок для доставки фармацевтичної аерозольної композиції пацієнту, який цього потребує; і клапан для

регулювання потоку фармацевтичної аерозольної композиції з ємності до вихідного патрубка. Переважно, контейнер-балончик виготовляють з металу, скла або пластичного матеріалу, такого як полісульфонові пластики, наприклад, полісульфон (PSU) і поліефірсульфон (PES). Переважно, пристрій для одержання фармацевтичних аерозолів являє собою дозуючий інгалятор.

Даний винахід додатково забезпечує спосіб одержання диспенсеру фармацевтичних аерозолів для доставки аерозольного фармацевтичного складу пацієнту, який цього потребує, що включає:

(а) зважування частинок лікарського засобу, що утворив комплекс, у придатному металевому контейнері-балончику,

(b) необов'язкове змішування частинок лікарського засобу, що утворив комплекс з одним або більше прийнятними ексципієнтами, вибраними зі співрозчинників, об'ємоутворюючих агентів, антиоксидантів, ковзних речовин і необов'язково з однією або більше поверхнево-активними речовинами або з іншими лікарськими засобами, що подібним чином утворили або не утворили комплекс,

(c) запресовування в контейнер-балончик прийнятного клапана і завантаження газавитиснювача на основі гідрофторалкану.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує спосіб одержання комплексу активної речовини й ад'юванта, що включає:

(a) змішування активної речовини в органічному розчиннику (наприклад, в ацетоні),

(b) нагрівання суміші, отриманої на стадії (a), до прийнятної температури і додавання води з утворенням прозорого розчину;

(c) додавання ад'юванта у вищезгаданий розчин, отриманий на стадії (b);

(d) концентрування прозорого розчину при зниженому тиску, переважно, під вакуумом, з утворенням залишку;

(e) промивання залишку тим же самим розчинником, що використовували на стадії (a); і

(f) сушіння (наприклад, при прийнятній температурі, або, переважно, при 50°C) промитого залишку, отриманого на стадії (e), з одержанням комплексу лікарський засіб-ад'ювант.

Розчинник, використовуваний у вищезгаданому способі, може бути вибраний з ацетонітрилу, метанолу, води, диметилформаміду, ацетону, тетрагідрофурану, диметилсульфоксиду. Найбільш переважний розчинник являє собою ацетон.

Альтернативно, комплекс активної речовини й ад'юванта може бути виділений за допомогою ліофілізації або флеш-випаровування (миттєве випаровування) розчинника з використанням прийнятних методів, відомих у даній галузі, таких як сушіння розпиленням. Метод флеш-випаровування відносно даного винаходу означає видалення розчинника за допомогою застосування тепла і вакууму.

Активна речовина, використовувана в способі одержання комплексу з ад'ювантом, відповідно до даного винаходу, може знаходитися в аморфній, кристалічній, моногідратній або в безводній формі або може являти собою її похідне або поліморфну модифікацію або її проліки.

Фармацевтична аерозольна композиція, відповідно до даного винаходу, може необов'язково містити один або більше ексципієнтів або носіїв, традиційно використовуваних в галузі приготування фармацевтичних аерозольних складів. Такі необов'язкові ексципієнти включають речовини, що коригують смак і запах лікарського засобу, буферні розчини, антиоксиданти, воду і хімічні стабілізатори, але не обмежуються цим.

Приклади прийнятних об'ємоутворюючих агентів включають один або більше сахаридів, таких як моносахариди, дисахариди, полісахариди і цукрові спирти, такі як арабіноза, глюкоза, фруктоза, рибоза, маноза, сахароза, трегалоза, лактоза, мальтоза, крохмалі, декстран або манітол, але не обмежуються цим. Об'ємоутворюючий агент може бути присутнім у концентрації 0,005-500 %, більш переважно в діапазоні 0,005-300 % по масі комплексу. Переважний об'ємоутворюючий агент являє собою лактозу.

Приклади співрозчинників включають один або більше співрозчинників із групи, що складається з поліетиленгліколю ("PEG"), пропіленгліколю, ізопропілміристату або гліцерину, але не обмежуються цим. Прийнятним чином, співрозчинник являє собою PEG, такий як PEG 200 або PEG 400. Співрозчинник може бути присутнім у діапазоні приблизно 0,05 % - приблизно 15 % по масі композиції. Прийнятним чином, співрозчинник присутній у діапазоні приблизно 0,05 % - приблизно 1 % або приблизно 0,05 % - приблизно 0,3 % по масі композиції.

Даний винахід може необов'язково містити антиоксиданти, такі як лимонна кислота, бензалконій-хлорид.

Як розглянуто раніше, аерозольні композиції традиційно містили хлорфторвуглецеві газ-вигіснювачі. У зв'язку з викликаючими занепокоєння екологічними міркуваннями гідрофторалканові (HFA) газ-вигіснювачі в даний час є переважними в порівнянні з хлорфторвуглецевими газами-вигіснювачами. І фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що прийнятні гідрофторалканові газ-вигіснювачі для використання в даному винаході включають 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA-134a) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA-227), але не обмежуються цим. Необов'язково суміші двох або більше таких галоген-заміщених вуглеводнів також можуть бути використані.

Винахід є особливо корисним тим, що він дозволяє одержати фармацевтично прийнятні стабільні дисперсії з використанням гідрофторалканових газів-вигіснювачів як газу-вигіснювача для аерозольних упаковок. Аерозольні композиції винаходу можуть бути приготовлені за допомогою газу-вигіснювача на основі гідрофторалкану як такого або за допомогою суміші гідрофторалканового газу-вигіснювача й іншого ад'юванта, який змішується з ним, що має полярність, яка менша або дорівнює полярності газу-вигіснювача на основі гідрофторалкану.

У додатковому аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичну аерозольну композицію, відповідно до даного винаходу, для застосування в лікуванні слабо виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторного захворювання, такого як астма, або для застосування в профілактичному лікуванні такого захворювання.

У переважному варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування фармацевтичної аерозольної композиції, відповідно до даного винаходу, в одержанні лікарського засобу для лікування слабо виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторного захворювання, такого як астма, або для профілактичного лікування такого захворювання.

В іншому переважному варіанті здійснення забезпечують спосіб лікування слабо виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторного захворювання, такого як астма, або профілактичного лікування такого захворювання, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної аерозольної композиції, відповідно до даного винаходу, пацієнту, який цього потребує.

Наступні приклади приведені лише з метою ілюстрації винаходу і ніяким чином не призначені для обмеження обсягу даного винаходу.

Приклади

Спосіб одержання комплексу тіотропію бромід-PVP

1) 5 г Тіотропію броміду завантажують у реакційну посудину. Додають ацетон. Реакційну суміш нагрівають до температури 50-55°C. У реакційну суміш додають додаткову воду (15 мл) з одержанням прозорого розчину. До цього розчину додають 2,5 г полівінілпіролідону PVP-K-17. Розчин концентрують під вакуумом з одержанням залишку. Залишок промивають ацетоном (15 мл) і сушать під вакуумом при 50°C з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6 г).

2) 5 г Тіотропію броміду завантажують у реакційну посудину. У реакційну суміш додають воду (15 мл) з одержанням прозорого розчину. До цього розчину додають 2,5 г полівінілпіролідону PVP-K-17. Розчин концентрують під вакуумом з одержанням залишку. Залишок промивають ацетоном (15 мл) і сушать під вакуумом при 50°C з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (6 г).

3) Комплекс тіотропію бромід-PVP, Отриманий Ліофілізацією

5 г Тіотропію броміду і 2,5 г полівінілпіролідону (PVP) перемішують у 50 мл води при 25-30°C до розчинення. Розчин швидко заморожують на бані із сухим льодом. Розчин ліофілізують при температурі холодного випарника приблизно 0°C при наявності високого вакууму. Комплекс, що утвориться в результаті, зазначений у заголовку, одержують у вигляді твердої речовини (5,8 г).

4) Комплекс Тіотропію бромід-PVP, Отриманий Випаровуванням

2,5 г Тіотропію броміду і 1,25 г полівінілпіролідону (PVP) перемішують у 10 мл етанолу при 25-30°C до розчинення. Виливають розчин у поліетиленовий піддон і випаровують етанол у вакуумній сушильній шафі в присутності потоку азоту. Виділяють сухий твердий продукт, що утвориться в результаті, зазначений у заголовку (2,5 г).

5) Комплекс Тіотропію бромід-PVP, Отриманий Сушінням Розпиленням

2,5 г Тіотропію броміду розчиняють у 25 мл метанолу. 1,25 г полівінілпіролідону (PVP) розчиняють у метанолі (15 мл). Обидва розчини змішують і піддають сушінню розпиленням.

Параметри, використовувані для одержання комплексу лікарський засіб-ад'ювант, є наступними:

Прилад - Розпилювальна Сушарка ADVANCE SPRAY DRYER Labultima LU-222

Температура - 50-55°C

5 Вакуум - 40 мм водного стовпа

Тиск - N₂-1-2 кг

Швидкість подачі - 3 мл/хв.

Твердий продукт збирають у колекторі (2,0 г).

Приклади Фармацевтичної Аерозольної Композиції

10 Композиція 1: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (0,5 %), співрозчинник і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

Таблиця 1

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Поліетиленгліколь PEG 400	33,6 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

15 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.

(б) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і завантажують розчин газу-витіснювача і поліетиленгліколю.

Композиція 2: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (100 %), співрозчинник і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

20

Таблиця 2

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (100 %)	3,6 мг
Поліетиленгліколь PEG 400	33,6 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

(а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик. (б) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і завантажують розчин газу-витіснювача і поліетиленгліколю.

25 Композиція 3: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (0,5 %) і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

Таблиця 3

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

30 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.

(б) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.

(с) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.

Композиція 4: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Іпратропію бромід-PVP (0,5 %) і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

35

Таблиця 4

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Іпратропію бромід-PVP (0,5 %)	5,04 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

- Спосіб:
- (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
- (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
- 5 (с) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
- Композиція 5: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (100 %) і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

Таблиця 5

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (100 %)	3,6 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

- 10 Спосіб:
- (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
- (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
- (с) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
- Композиція 6: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP
- 15 (0,5 %), об'ємоутворюючий агент, співрозчинник і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA).

Таблиця 6

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Лактоза	1,8 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

- Спосіб:
- 20 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
- (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
- (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і вводять газ-витіснювач HFA-227.
- Композиція 7: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс
- Левосальбутамолу сульфат-PVP (0,5 %), об'ємоутворюючий агент і гідрофторалкановий (HFA)
- 25 газ-витіснювач.

Таблиця 7

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Левосальбутамолу сульфат-PVP (0,5 %)	14,4 мг
Лактоза	1,8 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

- Спосіб:
- 30 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
- (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
- (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і вводять газ-витіснювач HFA-227.
- Композиція 8: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс
- Левосальбутамолу тартрат-PVP (0,5 %), об'ємоутворюючий агент і газ-витіснювач на основі
- гідрофторалкану (HFA).

Таблиця 8

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Левосальбутамолу тартрат-PVP (0,5 %)	15,6 мг
Лактоза	1,8 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
 (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
 5 (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і вводять газ-витіснювач HFA-227.
 Композиція 9: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (0,5 %), об'ємоутворюючий агент, співрозчинник і гідрофторалкановий (HFA) газ-витіснювач.

Таблиця 9

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Лактоза	1,8 мг
Поліетиленгліколь PEG 400	33,6 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

10 Спосіб:

- (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
 (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
 (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і завантажують розчин газу-витіснювача HFA-227 і поліетиленгліколю.

15 Композиція 10: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (0,5 %), об'ємоутворюючий агент, співрозчинник і гідрофторалкановий (HFA) газ-витіснювач.

Таблиця 10

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Лактоза	1,8 мг
Поліетиленгліколь PEG 1000	11,2 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 20 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
 (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
 (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і завантажують розчин газу-витіснювача HFA-227 і поліетиленгліколю.

25 Композиція 11: Фармацевтична аерозольна композиція, що містить комплекс Тіотропій-PVP (0,5 %), об'ємоутворюючий агент, співрозчинник і гідрофторалкановий (HFA) газ-витіснювач.

Таблиця 11

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	1,8 мг
Лактоза	5,4 мг
Поліетиленгліколь PEG 1000	11,2 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 30 (а) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
 (b) До активного інгредієнта, завантаженого на стадії (а), додають лактозу.
 (с) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан і завантажують розчин газу-витіснювача HFA-227 і поліетиленгліколю.

Композиція 12:

Таблиця 12

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс моногідратний або безводний Тіотропій-PVP (0,5 %)	3,6 мг
Циклесонід	32 мг
Формотерол	0,96 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 5 (a) Активні інгредієнти додають у контейнер-балончик.
 (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
 (c) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
 Композиція 13:

Таблиця 13

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Левосальбутамол-PVP (0,5 %)	15,6 мг
Лактоза	12,5 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 10 (a) Активний інгредієнт додають у контейнер-балончик.
 (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
 (c) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
 Композиція 14:

Таблиця 14

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Левосальбутамол-PVP (0,5 %)	15,6 мг
Іпратропію бромід	5,04 мг
Лактоза	12,5 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 20 (a) Активні інгредієнти додають у контейнер-балончик.
 (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
 (c) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
 Композиція 15:

Таблиця 15

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Сальбутамолу сульфат-PVP (0,5 %)	28,8 мг
Комплекс Іпратропій-PVP (0,5 %)	5,04 мг
Лактоза	12,5 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

- 25 (a) Активні інгредієнти додають у контейнер-балончик.
 (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан.
 (c) У контейнер-балончик завантажують газ-витіснювач HFA-227.
 Композиція 16:

Таблиця 16

Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик
Комплекс Сальбутамолу сульфат-PVP (0,5 %)	28,8 мг
Комплекс Іпратропій-PVP (0,5 %)	5,04 мг
Поліетиленгліколь PEG 400	0,1 мг
Лактоза	12,5 мг
Гідрофторалкан HFA-227	За необхідності

Спосіб:

(а) Активні інгредієнти додають у контейнер-балончик.

- 5 (b) У контейнер-балончик запресовують дозуючий клапан, і в контейнер-балончик завантажують розчин газу-витіснювача HFA-227 і поліетиленгліколю.

Дані по вивченню стабільності фармацевтичної аерозольної композиції, що містить комплекс Лікарський засіб-ад'ювант і гідрофторалкан

- 10 Прискорене дослідження стабільності виконують шляхом проведення порівняння наступних трьох різних наборів композицій: (1) лікарський засіб і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану; (2) комплекс лікарський засіб-ад'ювант і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану; і (3) лікарський засіб, співрозчинник, поверхнево-активна речовина, об'ємоутворюючий агент і газ-витіснювач на основі гідрофторалкану.

Таблиця 17

Композиція №	Інгредієнти	Кількість на контейнер-балончик (мг)	Результати	Маса тонкоподрібнених частинок (мікрограм)
1	Моногідрат тіотропію броміду	1,8	Вихідний	3,6
	HFA 227	За необхідності	3 місяці, 40°C	2,1
			6 місяців, 40°C	1,4
2	Комплекс моногідрат тіотропію броміду-PVP-K-17 (50 %)	2,7	Вихідний	4,2
	HFA 227	За необхідності	3 місяці, 40°C	4,3
			6 місяців, 40°C	4,1
3	Комплекс моногідрат тіотропію броміду-PVP-K-25 (0,5 %)	1,8	Вихідний	4,0
	HFA 227	За необхідності	3 місяці, 40°C	4,2
			6 місяців, 40°C	4,1
4	Моногідрат тіотропію броміду	1,8	Вихідний	3,9
	PEG 400	0,3 %	3 місяці, 40°C	3,9
	PVP-K-25	0,001 %	6 місяців, 40°C	4,5
	HFA 227	За необхідності		

15 Було виявлено, що аерозольна композиція, що містить комплекс лікарський засіб-ад'ювант, демонструвала єдиний і сталий розмір тонкоподрібнених частинок у ході дослідження при збереженні в режимі прискореного випробування стабільності.

- 20 Фахівцю в даній галузі буде зовсім зрозуміло, що різні заміщення і модифікації можуть бути виконані у винаході, розкритому в даному документі, без виходу за рамки суті винаходу. Таким чином, варто розуміти, що, хоча даний винахід був конкретно розкритий за допомогою переважних варіантів здійснення і необов'язкових характерних рис (ознак), фахівці в даній

галузі можуть вдатися до модифікацій і варіацій ідей, розкритих у цьому документі, і, як вважають, такі модифікації і варіації входять у межі обсягу винаходу.

Варто розуміти, що фразеологія і термінологія, використовувані в цьому документі, дані з метою опису, і їх не слід розглядати як обмежуючі. Використання в цьому документі термінів "що включає", "що містить" або "що має" і їх варіацій призначено для охоплення елементів/ознак, перерахованих далі в цьому документі, і їхніх еквівалентів, а також додаткових елементів/ознак.

Слід зазначити, що використовувані в цьому описі й у прикладених пунктах формули форми однини "a", "an" і "the" включають посилання на форми множини, якщо контекст не наказує чітко інше. Так, наприклад, згадування "a propellant" включає один газ-витіснювач, а також і два або більше різних газів-витіснювачів; згадування "a 3-solvent" стосуються одного розчинника або комбінації двох або більше співрозчинників тощо.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтична аерозольна композиція, що містить щонайменше один газ-витіснювач на основі гідрофторалкану (HFA); щонайменше одну активну речовину, яка утворила комплекс з ад'ювантом; і, необов'язково, один або більше фармацевтично прийнятних ексципієнтів.
2. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 1, де ад'ювант вибирають з полімеру, циклодекстринів, поліетиленгліколів, ліпідів, лимонної кислоти і поверхнево-активних речовин, таких як сорбітану триолеат, сорбітану моноолеат, твіни, лецитин, олеїнова кислота і поліоксіетиленлауриловий ефір або з їхніх сумішей.
3. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 2, де ад'ювант являє собою полімер.
4. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 3, де полімер являє собою водорозчинний полімер, водонерозчинний полімер або їхню суміш.
5. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 4, де водорозчинний полімер включає полівінілпіролідон (PVP), гомополімери і співполімери N-вініллактамів, такі як гомополімери і співполімери N-вінілпіролідону, співполімери полівінілпіролідону і вінілацетату, співполімери N-вінілпіролідону і вінілацетату або вінілпропіонату, декстрини, такі як марки мальтодекстрину, складні ефіри целюлози і прості ефіри целюлози, високомолекулярні поліалкіленокси, такі як поліетиленоксид і поліпропіленоксид, і співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду.
6. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 4, де водонерозчинний полімер включає акрилові співполімери; полівінілацетат; похідні целюлози, такі як етилцелюлоза, ацетат целюлози.
7. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-5, де ад'ювант являє собою полівінілпіролідон.
8. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 7, де полівінілпіролідон являє собою полівінілпіролідон, що має молекулярну масу, яка коливається в діапазоні від 2500 до 1200000.
9. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6 і 8, де кількість ад'юванту в комплексі активної речовини й ад'юванту знаходиться в діапазоні від 0,5 % до 500 % за масою активної речовини.
10. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6 і 8, де комплекс активної речовини й ад'юванту знаходиться у формі твердих частинок і має розподіл за розміром такий, при якому щонайменше 90 % частинок мають діаметр, значення якого менше або дорівнює 15 мікрометрам.
11. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6 і 8, де активна речовина являє собою протиалергійний засіб, антихолінергічний засіб або бронхолітичний засіб.
12. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 11, де активну речовину вибирають з тіотропію, сальбутамолу, беклометазону, іпратропію, формотеролу, аклідінію, салметеролу, флутиказону, будесоніду, фенотеролу, циклесоніду, мометазону або їх фармацевтично прийнятної солі.
13. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 12, де активна речовина являє собою сальбутамол, сальбутамолу сульфат, левосальбутамол, левосальбутамолу сульфат, левосальбутамолу тартрат, іпратропій, іпратропію бромід, тіотропій, тіотропію бромід або моногідрат тіотропію броміду.
14. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6, 8, 12 і 13, де фармацевтично прийнятні ексципієнти включають об'ємоутворюючий агент, співрозчинник або обидва ексципієнти.
15. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 14, де фармацевтично прийнятні ексципієнти додатково включають речовину, яка коригує смак і запах лікарського засобу, буферний розчин, антиоксидант, воду і хімічний стабілізатор.

16. Фармацевтична аерозольна композиція за п. 14, де об'ємоутворюючий агент містить один або більше сахаридів і/або один або більше цукрових спиртів.

17. Фармацевтична аерозольна композиція за пп. 14, де співрозчинник містить один або більше співрозчинників із групи, яка складається з поліетиленгліколю, пропіленгліколю, ізопропілміристату і гліцерину.

18. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6, 8, 12, 13 і 15-17, де газ-витиснювач на основі гідрофторалкану (HFA) являє собою 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA-227) або їх суміш.

19. Фармацевтична аерозольна композиція за будь-яким з пп. 1-6, 8, 12, 13 і 15-17 для застосування в лікуванні слабко виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторних захворювань, таких як астма, або в профілактичному лікуванні таких захворювань.

20. Застосування фармацевтичної аерозольної композиції за будь-яким з пп. 1-18 для одержання лікарського засобу для лікування слабко виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторних захворювань, таких як астма, або для профілактичного лікування таких захворювань.

21. Спосіб лікування слабко виражених, помірно виражених або сильно виражених гострих або хронічних симптомів респіраторних захворювань, таких як астма, або профілактичного лікування таких захворювань, що включає введення терапевтично ефективної кількості фармацевтичної аерозольної композиції за будь-яким з пп. 1-18 пацієнту, який цього потребує.

22. Диспенсер фармацевтичних аерозолів (подавальний й одночасно з тим дозуючий пристрій), що містить контейнер-балончик, який має ємність, яка містить фармацевтичну аерозольну композицію за будь-яким з попередніх пунктів; вихідний патрубок для доставки фармацевтичної аерозольної композиції пацієнту, який цього потребує; і клапан для регулювання потоку фармацевтичної аерозольної композиції з ємності до вихідного патрубку.

23. Спосіб одержання диспенсера фармацевтичних аерозолів для доставки фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-18 пацієнту, який цього потребує, що включає:

(а) вміщення попередньо заданої кількості комплексу активної речовини й ад'юванту в прийнятний контейнер-балончик;

(b) необов'язкове змішування комплексу з одним або більше фармацевтично прийнятними ексципієнтами;

(c) запресовування в контейнер-балончик прийнятного клапана і завантаження газу-витиснювача на основі гідрофторалкану.

24. Спосіб одержання комплексу активної речовини й ад'юванту для застосування в фармацевтичній аерозольній композиції відповідно до будь-якого з пп. 1-18, що включає:

(а) змішування активної речовини в органічному розчиннику;

(b) нагрівання суміші, отриманої на стадії (а), до прийнятної температури і додавання води з утворенням прозорого розчину;

(c) додавання ад'юванту в розчин, отриманий на стадії (b);

(d) концентрування розчину, отриманого на стадії (c), при зниженому тиску з одержанням залишку;

(e) промивання залишку, отриманого на стадії (d), тим самим розчинником, який використовували на стадії (а); і

(f) сушіння промитого залишку, отриманого на стадії (e), з одержанням комплексу лікарський засіб/ад'ювант.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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