



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96159 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 31/538 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ АЕРОЗОЛЬНОЇ ІНГАЛЯЦІЇ β -АГОНІСТІВ

1

2

(21) а200902107

(22) 16.08.2007

(24) 10.10.2011

(86) РСТ/ЕР2007/058518, 16.08.2007

(31) 06119131.8

(32) 18.08.2006

(33) ЕР

(31) 07101129.0

(32) 25.01.2007

(33) ЕР

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

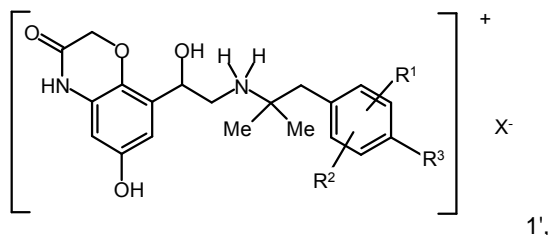
(72) РАДАУ КІРСТЕН, DE, АВЕН МІХАЕЛЬ, DE,
ВАЙТЦЕЛЬ РАЙНЕР (ПОМЕРЛИЙ), DE(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) DE 102004024245 A1 08.12.2005

DE 102004019540 A1 10.11.2005

WO 2004/045618 A 03.06.2004

(57) 1. Лікарська композиція, яка містить як діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули 1



у якій

 R^1 означає водень; R^2 означає водень; R^3 означає метил, OH, метоксигрупу, фтор, хлор, бром, $O-CH_2-COOH$, або $O-CH_2-COO$ -етил, X^- означає одно- або багатозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, сульфат, метансульфонат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат і сукцинат,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 2, вибрану із групи, яка включає будесонід, беклометазон, флутика-

зон, циклесонід або їх метаболіт, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 3, вибрану із групи, яка включає солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію й солі троспію, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, бутилгідрокситолуол як антиокисник, необов'язково додаткові фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, а також етанол або суміш етанолу з водою як розчинник.

2. Лікарська композиція за п. 1, у якій діюча речовина 2 вибрана із групи, яка включає будесонід, циклесонід і їх метаболіт, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

3. Лікарська композиція за п. 1 або п. 2, у якій діюча речовина 3 вибрана із групи, яка включає тіотропійбромід, окситропійбромід або іпратропійбромід, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

4. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-3, у якій фармакологічно прийнятна кислота вибрана із групи неорганічних кислот, яка включає соляну кислоту, фосфорну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту й сірчану кислоту, або із групи органічних кислот, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, сорбінову кислоту, бензойну кислоту, метансульфонову кислоту й бензолсульфонову кислоту.

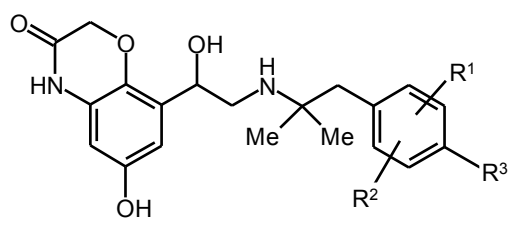
5. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-4, яка відрізняється тим, що її значення рН становить від 2,0 до 6,5.

6. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що вміст у ній сполуки 1' формули

(13) C2

(11) 96159

(19) UA



1',

вміст діючої речовини 2 і вміст діючої речовини 3.1', яка являє собою катіон тіотропію, незалежно один від одного становить приблизно по 0,5-6000 мг на 100 мл розчину.

7. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що як додаткову фармакологічно прийнятну допоміжну речовину вона містить комплексоутворювач.

8. Лікарська композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що вміст у ній комплексоутворювача становить від 0,1 до 200 мг на 100 мл розчину.

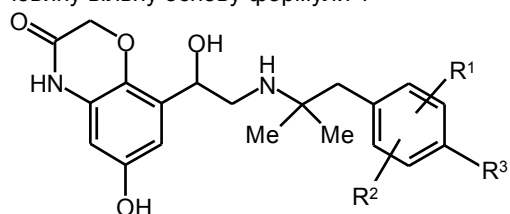
9. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що як додаткову фармакологічно прийнятну допоміжну речовину вона містить антиокисник.

10. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить суміш води з етанолом.

11. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що вона містить бензиловий спирт, γ -бутиролактон або моноетиловий ефір діетиленгліколю як співрозчинник.

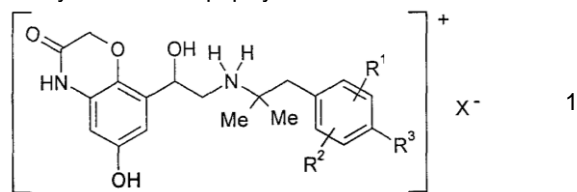
12. Лікарська композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що як розчинник вона містить суміш води з етанолом, у якій відсоткова об'ємна частка етанолу становить від 30 до 99 %.

13. Лікарська композиція, яка містить як діючу речовину вільну основу формули 1'



1',

Даний винахід стосується безпропелентної лікарської композиції (лікарської форми) для аерозольної інгаляції, яка містить одну або декілька сполук загальної формули 1



1

у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 і аніон X^- можуть мати зазначені у формулі винаходу й наступному описі значення, і дві інші діючі речовини 2 і 3.

у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 можуть мати зазначені в п. 1 значення, необов'язково у вигляді її таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 2, вибрану із групи, яка включає будесонід, беклометазон, флутиказон, циклесонід і їх метаболіт, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 3, вибрану із групи, яка включає солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію й солі троспію, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково додаткові фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, а також етанол або суміш етанолу з водою як розчинник.

14. Лікарська композиція за п. 13, у якій діюча речовина 2 вибрана із групи, яка включає будесонід, циклесонід і їх метаболіт, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

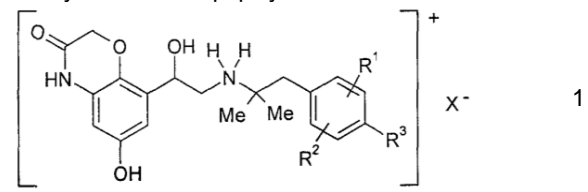
15. Лікарська композиція за п. 13, у якій діюча речовина 3 вибрана із групи, яка включає тіотропійбромід, окситропійбромід або іпратропійбромід, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

16. Застосування лікарської композиції за будь-яким з пп. 1-15 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів.

17. Набір для інгаляції, який складається з лікарської композиції за будь-яким з пп. 1-15 і придатного для її розпилення інгалятора.

18. Набір для інгаляції за п. 17, у якому інгалятор являє собою інгалятор Respimat®.

Пропоновані у винаході лікарські композиції являють собою безпропелентні лікарські композиції, які містять як діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули 1



1

у якій R^1 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, O - C_1 - C_4 алкіл або галоген,

R^2 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, O - C_1 - C_4 алкіл або галоген,

R^3 означає водень, C_1 - C_4 алкіл, O - C_1 - C_4 алкіл, галоген, OH , $-O$ - C_1 - C_4 алкілен- $COOH$ або O - C_1 - C_4 алкілен- COO - C_1 - C_4 алкіл,

X^- означає одно- або багатозарядний аніон, переважно одно- або багатозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат і паратолуолсульфонат,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 2, вибрану із групи, яка включає будесонід, беклометазон, флутиказон, циклесонід і їх метаболіт, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, діючу речовину 3, вибрану із групи, яка включає солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію й солі тростю, необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково додаткові фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, а також етанол або суміш етанолу з водою як розчинник.

Кращі лікарські композиції, які містять зазначені вище діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень, метил, етил, фтор або хлор,

R^2 означає водень, метил, етил, фтор або хлор,

R^3 означає водень, метил, етил, пропіл, OH , метоксигрупу, етоксигрупу, фтор, хлор, бром, O - CH_2 - $COOH$, O - CH_2 - COO метил, O - CH_2 - COO етил, $-O$ - CH_2 - CH_2 - $COOH$, O - CH_2 - CH_2 - COO метил, O - CH_2 - CH_2 - COO етил, $-O$ - CH_2 - CH_2 - CH_2 - $COOH$, O - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COO метил або $-O$ - CH_2 - CH_2 - CH_2 - COO етил,

X^- означає одно- або багатозарядний аніон, переважно одно- або багатозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат і паратолуолсульфонат,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

Кращі далі лікарські композиції, які містять зазначені вище діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень або метил, краще водень,

R^2 означає водень або метил, краще водень,

R^3 означає метил, OH , метоксигрупу, фтор, хлор, бром, O - CH_2 - $COOH$ або $-O$ - CH_2 - COO етил,

X^- означає одно- або багатозарядний аніон, вибраний із групи, яка включає хлорид, бромід, сульфат, метансульфонат, малеат, ацетат, бензоат, цитрат, саліцилат, трифторацетат, фумарат, тартрат і сукцинат,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

Кращі також лікарські композиції, які містять зазначені вище діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, у якій

R^3 означає метоксигрупу, етоксигрупу, фтор, хлор, бром, O - CH_2 - $COOH$, $-O$ - CH_2 - COO метил або O - CH_2 - COO етил, а

R^1 , R^2 і X^- можуть мати зазначені вище значення,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

Кращі, крім того, лікарські композиції, які містять зазначені вище діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, у якій

R^1 означає водень,

R^2 означає водень,

R^3 означає OH , фтор, хлор, метоксигрупу, етоксигрупу або $-O$ - CH_2 - $COOH$, краще OH , фтор, хлор, етоксигрупу або метоксигрупу, а

X^- може мати одне із зазначених вище значень,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

Кращі крім цього лікарські композиції, які містять зазначені вище діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, вибрані із групи, яка включає

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(етил-4-феноксіацетат)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-феноксіоцтова кислота)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}фенокси)масляну кислоту,

8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-бромфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3,4,5-трифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

8-{2-[2-(3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он та

8-{2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он,

у кожному випадку у вигляді кислотно-адитивної солі з кислотою НХ, де Х може мати одне із зазначених вище значень, а також необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

Використовувана в пропонованих у винаході лікарських комбінаціях діюча речовина 2 вибрана із групи стероїдів, яка включає будесонід, беклометазон, флутиказон, циклесонід або їх метаболіт. У деяких випадках зазначені вище стероїди мають хіральні вуглецеві центри. У такому разі пропоновані у винаході лікарські комбінації можуть містити стероїди у вигляді їх енантіомерів, сумішей енантіомерів або рацематів, однак більш краще використовувати стероїди у вигляді високочистих індивідуальних енантіомерів.

Використовувана в пропонованих у винаході лікарських комбінаціях діюча речовина 3 вибрана із групи антихолінергічних засобів, яка включає солі тіотропію (3.1), солі окситропію (3.2), солі флутропію (3.3), солі іпратропію (3.4), солі глікопіронію (3.5) і солі троспію (3.6). У деяких випадках зазначені вище антихолінергічні засоби мають хіральні вуглецеві центри. У такому разі пропоновані у винаході лікарські комбінації можуть містити антихолінергічні засоби у вигляді їх енантіомерів, сумішей енантіомерів або рацематів, однак більш краще використовувати антихолінергічні засоби у вигляді високочистих індивідуальних енантіомерів.

У зазначених вище солях 3.1-3.6 катіони тіотропій, окситропій, флутропій, іпратропій, глікопіроній і троспій є фармакологічно активними компонентами. У даному описі зазначені катіони в явному вигляді позначаються як 3.1'-3.6'. Очевидно, що в наступному описі при будь-якому згадуванні зазначених вище солей 3.1-3.6 маються на увазі й відповідні катіони тіотропій (3.1'), окситропій (3.2'), флутропій (3.3'), іпратропій (3.4'), глікопіроній (3.5') і троспій (3.6').

Під солями 3.1-3.6 відповідно до винаходу маються на увазі ті сполуки, які поряд з катіонами тіотропієм (3.1'), окситропієм (3.2'), флутропієм (3.3'), іпратропієм (3.4'), глікопіронієм (3.5') і троспієм (3.6') містять як протиіон (аніон) хлорид, бромід, йодид, сульфат, фосфат, метансульфонат, нітрат, малеат, ацетат, цитрат, фумарат, тартрат, оксалат, сукцинат, бензоат або паратолуолсульфонат, серед яких які протиіон кращий хлорид, бромід, йодид, сульфат, метансульфонат або паратолуолсульфонат. Із всіх зазначених вище солей особливо кращі хлориди, броміди, йодиди й метансульфонати.

У випадку солей троспію (3.6) особливо кращий хлорид. У випадку ж інших солей 3.1-3.5 особливе значення мають метансульфонати й броміди. Особливе значення мають лікарські комбінації, які містять солі тіотропію (3.1), солі окситропію (3.2) або солі іпратропію (3.4), а найбільш важливе значення в кожному випадку мають відповідно до винаходу броміди. Особливе значення має, зокрема, тіотропійбромід (3.1).

Зазначені вище солі в деяких випадках можуть також бути присутніми у пропонованих у винаході лікарських комбінаціях у вигляді їх сольватів або гідратів, переважно у вигляді їх гідратів. У випадку тіотропійброміду пропоновані у винаході лікарські комбінації в кращому варіанті містять його у вигляді його кристалічного моногідрату, відомого з WO 02/30928. При використанні тіотропійброміду в пропонованих у винаході лікарських комбінаціях у

безводній формі краще застосовувати безводний кристалічний тіотропійбромід, який відомий з WO 03/000265.

Використовувати терміни й поняття

У контексті даного опису під терміном "C₁-C₄алкіл" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкільні групи з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил або трет-бутил. Для позначення подібних груп у деяких випадках використовуються також відповідні їм скорочені назви Me, Et, н-Pr, ізо-Pr, н-Bu, ізо-Bu, трет-Bu або tBu і т.д. Якщо не зазначено інше, то до понять "пропіл" і "бутил" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків. Так, наприклад, до поняття "пропіл" включений н-пропіл і ізопропіл, до поняття "бутил" включений ізобутил, втор-бутил і трет-бутил і т.д.

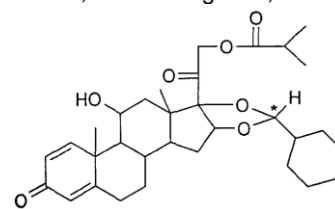
Під терміном "C_i-C₄алкілен" (у тому числі й коли він є фрагментом інших залишків) маються на увазі розгалужені та нерозгалужені алкіленові групи з 1-4 атомами вуглецю. Як приклад таких груп можна назвати метилен, етилен, пропілен, 1-метилетилен, бутилен, 1-метилпропілен, 1,1-диметилетилен або 1,2-диметилетилен. Якщо не зазначено інше, то до понять "пропілен" і "бутилен" включені також всі можливі ізомерні форми кожного з таких залишків з таким же числом атомів вуглецю. Так, наприклад, до поняття "пропілен" включений також 1-метил етилен, а до поняття "бутилен" включені 1-метилпропілен, 1,1-диметилетилен і 1,2-диметилетилен.

Під "галогеном" відповідно до даного винаходу мається на увазі фтор, хлор, бром або йод. Якщо не зазначено інше, то фтор, хлор і бром є кращими галогенами.

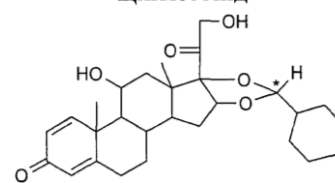
Під кислотно-адитивними солями з фармакологічно нешкідливими кислотами маються на увазі, наприклад, солі із групи, яка включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідробензоат, гідроцитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідрооксалат, гідросукцинат і гідропаратолуолсульфонат, переважно гідрохлорид, гідробромід, гідросульфат, гідрофосфат, гідрофумарат і гідрометансульфонат. Серед перерахованих вище кислотно-адитивних солей особливо кращі відповідно до винаходу солі соляної кислоти, метансульфонові кислоти, бензойної кислоти й оцтової кислоти.

Під сполуками у вигляді високочистих енантіомерів маються на увазі сполуки, які можуть складатися із двох або більше енантіомерів, один із яких є присутнім у надлишку, переважно в надлишку більше 90%, особливо краще більше 95%, насамперед більше 98%, від всієї маси.

Під метаболітами стероїдів відповідно до даного винаходу маються на увазі стероїди, які утворилися в результаті обміну (метаболізму) або які зазнали хімічного перетворення під час обміну речовин. Так, зокрема, по суті фармацевтично активним може бути не сам застосовуваний стероїд, а його метаболіт. Метаболіти, які стабільні з фармацевтичної точки зору, можна використовувати й безпосередньо. Так, наприклад, дезциклесонід при введенні в легене являє собою фармацевтично ефективний метаболіт циклесоніду (D. Ukena, Pneumologie 59, 2005, ss. 689-695):



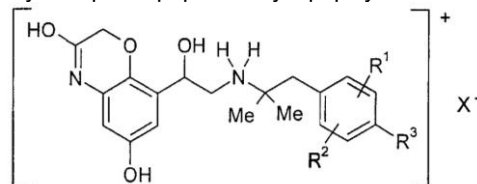
Циклесонід



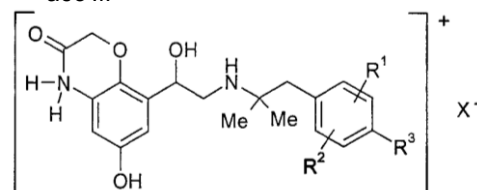
Дезциклесонід

Використовувати в пропонованих у винаході лікарських композиціях сполуки можна одержувати аналогічно вже відомим з рівня техніки методам. Відповідні способи одержання подібних сполук відомі, наприклад, з патенту US 4460581, який відносно цього в повному обсязі включений у даний опис як посилання.

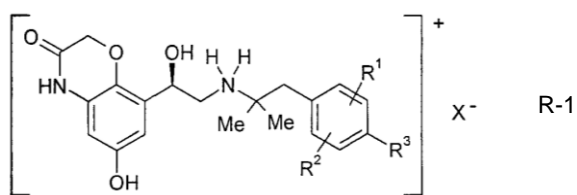
Сполуки формули 1 у деяких випадках можуть міститися в пропонованих у винаході лікарських композиціях у вигляді їх таутомерів. Під таутомерією мається на увазі поява ізомерних сполук, які утворюються при зсуві σ - або π -зв'язків і які можуть знаходитися в рівновазі. Прикладами можливих таутомерних форм сполук формули 1 є



або ж



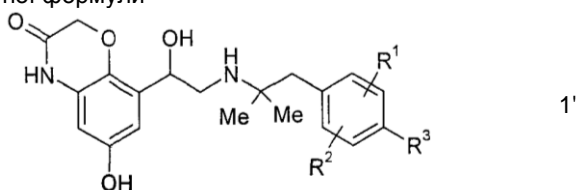
У наступному варіанті даний винахід стосується лікарських композицій, які містять зазначені вище сполуки формули 1 у вигляді індивідуальних оптичних ізомерів, сумішей індивідуальних енантіомерів або рацематів. Особливо кращі при цьому лікарські композиції, які містять зазначені вище сполуки формули 1 у вигляді високочистих енантіомерів, а найбільш кращі відповідно до винаходу лікарські композиції, які містять R-енантіомери сполук формули 1. Такі R-енантіомери можна представити загальною формулою R-1



у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 і аніон X^- можуть мати зазначені вище значення.

Відповідно до даного винаходу найбільш краще використовувати ті сполуки формули 1, у яких X^- вибраний із групи, яка включає хлорид, малеат, саліцилат, фумарат і сукцинат, необов'язково у вигляді їх гідратів і сольватів. Відповідно до винаходу особливо кращі ті пропоновані в ньому композиції, які містять сполуку формули 1, у якій X^- означає хлорид.

Під сполукою формули 1 відповідно до даного винаходу у всіх випадках маються на увазі всі можливі аморфні й кристалічні модифікації цієї сполуки. Крім цього під сполукою формули 1 відповідно до даного винаходу маються на увазі також всі можливі сольвати й гідрати, які можна утворити із цієї сполуки. Під сполукою формули 1', яка згадується в деяких випадках в описі даного винаходу мається на увазі фармакологічно активна вільна основа, яка міститься в солях формули 1 наступної формули



у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 можуть мати зазначені вище значення.

Наступним об'єктом даного винаходу є лікарські композиції, які містять діючі речовини 2 і 3, вільну основу формули V, у якій залишки R^1 , R^2 і R^3 можуть мати зазначені вище значення, необов'язково у вигляді її таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів, принаймні одну фармакологічно прийнятну кислоту, необов'язково додаткові фармакологічно прийнятні допоміжні речовини, а також воду, етанол або суміш води з етанолом як розчинник.

Наступним об'єктом даного винаходу є застосування пропонованих у ньому лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування захворювань дихальних шляхів, вибраних із групи, яка включає обструктивні захворювання легенів різного генезу, емфізему легенів різного генезу, рестриктивні захворювання легенів, інтерстиціальні захворювання легенів, кістозний фіброз, бронхіти різного генезу, бронхоектазії, респіраторний дистрес-синдром у дорослих (РДСД) і всі форми набряку легенів.

Краще зазначене вище застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування обструктивних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає бронхіальну астму, дитячу астму, важку астму, гострий приступ астми, хронічний бронхіт і хронічне обструктивне захворювання

легенів (ХОЗЛ), а особливо краще відповідно до винаходу застосування для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування бронхіальної астми або ХОЗЛ.

Краще, крім того, застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування емфізем легенів, причиною яких є ХОЗЛ або дефіцит інгібіторів α_1 -протеїнази.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування рестриктивних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає алергічний альвеоліт, викликані професійними шкідливостями рестриктивні захворювання легенів, такі як асбестоз або силікоз, і рестрикцію внаслідок пухлин легенів, таких, наприклад, як лімфангіоз (Lymphangiosis carcinomatosa), бронхоальвеолярний рак і лімфоми.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування інтерстиціальних захворювань легенів, вибраних із групи, яка включає інфекційні пневмонії, наприклад, внаслідок інфекції вірусами, бактеріями, грибами, найпростішими, гельмінтами або іншими збудниками, пневмоніт різного генезу, такий, наприклад, як аспірація та недостатність лівих відділів серця, променевий пневмоніт або фіброз, колагенози, такі, наприклад, як червоний вовчак, системна склеродермія або саркоїдоз, гранулематози, такі, наприклад, як хвороба Бека, ідіопатична інтерстиціальна пневмонія або ідіопатичний фіброз легенів (ІФЛ).

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування кістозного фіброзу, відповідно муковісцидозу.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування бронхітів, таких, наприклад, як бронхіт внаслідок бактеріальної або вірусної інфекції, алергічний бронхіт і токсичний бронхіт.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування бронхоектазій.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування РДСД.

Краще далі застосування пропонованих у винаході лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування набряків легенів, наприклад, токсичного набряку легенів після аспірації або вдихання токсичних речовин і чужорідних речовин.

В особливо кращому варіанті даний винахід стосується застосування пропонованих у ньому лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування астми або ХОЗЛ. Особливе значення має далі зазначене вище застосування пропонованих у винаході лі-

карських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для одноразового на добу застосування при лікуванні запальних і обструктивних захворювань дихальних шляхів, найбільш краще для одноразового на добу застосування при лікуванні астми або ХОЗЛ.

У ще одному варіанті даний винахід стосується застосування пропонованих у ньому лікарських композицій для приготування лікарського засобу, призначеного для стимуляції мобілізації стовбурних клітин.

Даний винахід стосується також способу лікування зазначених вище захворювань, який відрізняється тим, що застосовують одну або декілька вищевказаних, пропонованих у винаході лікарських композицій у терапевтично ефективних кількостях. Найбільш краще при цьому мати у своєму розпорядженні лікарську композицію, яка дозволяла б досягати необхідного терапевтичного ефекту при її одноразовому введенні в організм на день (тобто лікарську композицію, розраховану на одноразовий прийом на добу). Перевага, пов'язана із застосуванням лікарської композиції тільки один раз на добу, полягає в зручності подібної схеми лікування для пацієнта завдяки порівняно швидкому його звиканню до регулярного прийому медикаменту у визначений час доби.

Даний винахід стосується рідких лікарських композицій, які вводяться в організм шляхом інгаляції, які містять описані вище сполуки як діючі речовини і які повинні задовольняти високим стандартам якості. Пропоновані у винаході композиції можна при цьому вводити в організм шляхом інгаляції через рот або через ніс. Діючі речовини для їх оптимального розподілення в легенях доцільно вводити в організм у вигляді рідкої композиції, яка не містить пропелентів за допомогою придатних для цієї мети інгаляторів. Подібну композицію можна при цьому вводити в організм шляхом інгаляції й через рот і через ніс. Найбільш придатні для застосування в зазначених цілях такі інгалятори, які дозволяють протягом декількох секунд розпилювати невелику кількість рідкої композиції в терапевтично необхідному дозуванні у вигляді аерозолі, що вводиться в організм шляхом інгаляції в терапевтичних цілях. Відповідно до даного винаходу кращі такі інгалятори, які в оптимальному випадку вже при одноразовому або дворазовому введенні їх у дію (за один або два ходи поршня) дозволяють видавати розпилюваний у вигляді аерозолі із середнім розміром крапельок (відповідно середнім діаметром крапельок) менше 20 мкм, краще менше 10 мкм, розчин діючої речовини порцією менше 100 мкл, краще менше 50 мкл, найбільш краще менше 25 мкл, таким чином, щоб інгальована, тобто така, яка безпосередньо потрапляє в дихальні шляхи, частка аерозолі вже відповідала терапевтично ефективній кількості діючої речовини. Подібний пристрій, призначений для інгаляційного введення в організм рідкого лікарського препарату, розпилюваного в дозованих кількостях у вигляді аерозолі без допомоги пропеленту, докладно розглянутий, наприклад, у публікації WO 91/14468, озаглавленій "Atomizing Device and Methods", а також у публікації WO 97/12687, зок-

рема представлений на фіг. 6а і 6б цієї публікації й розглянутий в частині опису, яка відноситься до цих креслень. У такому аерозольному інгаляторі лікарський розчин за рахунок створення високого тиску, який досягає 500 бар, переводиться в здатний проникати в легені аерозоль і розпилюється у вигляді нього. Зазначені вище публікації в повному обсязі включені в даний опис як посилання. У таких інгаляторах представлені у вигляді розчину композиції містяться у відповідній ємності. При цьому використовувані композиції з діючими речовинами повинні мати досить високу стабільність при зберіганні й одночасно повинні мати такі властивості, які дозволяли б безпосередньо застосовувати їх відповідно до медичного призначення по можливості без необхідності виконувати з ними будь-які додаткові дії. Крім цього такі композиції не повинні містити ніяких компонентів, взаємодія яких з матеріалом, з якого виготовлені деталі інгалятора, могла б привести до його ушкодження або до погіршення фармацевтичної якості розчину, відповідно утвореного з нього аерозолі.

Для розпилення розчину, відповідно для його перетворення на аерозоль використовується спеціальне сопло (розпилювальна головка), описане, наприклад, у публікації WO 94/07607 або WO 99/16530. Обидві ці публікації в повному обсязі включені в даний опис як посилання.

В основу даного винаходу була покладена також задача запропонувати водну, етанольну (спиртову) або водно-етанольну (водно-спиртову) композицію, яка містить сполуку формули 1 і задовольняє високим стандартам, дотримання яких забезпечує можливість оптимального розпилення розчину за допомогою описаних вище інгаляторів. При цьому пропоновані у винаході композиції на основі подібних діючих речовин повинні мати також досить високу фармацевтичну якість, тобто вони повинні залишатися фармацевтично стабільними протягом тривалого строку зберігання, що становить декілька років, краще принаймні 12 місяців, найбільш краще 18 місяців.

Ще однією вимогою, яка висувається до таких представлених у вигляді розчину безпропелентних композицій, є можливість їх розпилення під тиском за допомогою інгалятора, при цьому кількість діючої речовини, яка видається з однією порцією одержуваного за допомогою інгалятора аерозолі, повинна знаходитися в визначених, постійно відтворюваних межах.

Краща відповідно до винаходу композиція, яка містить діючі речовини 2 і 3 і тільки одну сполуку формули 1. Разом з тим композиція може містити й суміш різних солей формули 1. Серед пропонованих у винаході лікарських композицій, які містять різні солі формули 1, кращі відповідно до винаходу ті композиції, у яких різними солями є різні солі однієї й тієї ж основи формули 1'.

Концентрація сполуки формули 1 з розрахунку на частку фармакологічно активної вільної основи формули 1' у пропонованій у винаході лікарській композиції становить відповідно до винаходу приблизно від 0,1 до 1000 мг на 100 мл, краще приблизно від 0,5 до 500 мг на 100 мл, особливо краще від 1 до 250 мг на 100 мл. У найбільш кращому

варіанті концентрація вільної основи формули 1' у пропонованих у винаході композиціях становить від приблизно 2 до приблизно 100 мг на 100 мл композиції.

Концентрація діючої речовини 2 у пропонованій у винаході лікарській композиції становить відповідно до винаходу приблизно від 10 до 6000 мг на 100 мл, краще приблизно від 10 до 5000 мг на 100 мл, бажано від 50 до 5000 мг на 100 мл, більш краще від 50 до 3000 мг на 100 мл, особливо краще від 75 до 3500 мг на 100 мл.

Концентрація діючої речовини 3 з розрахунку на частку фармакологічно активного вільного катіона солі 3.1 у пропонованій у винаході лікарській композиції становить відповідно до винаходу приблизно від 0,1 до 2000 мг на 100 мл, краще приблизно від 1 до 1000 мг на 100 мл, особливо краще від 0,75 до 500 мг на 100 мл. У найбільш кращому варіанті концентрація вільного катіона солі 3.1 у пропонованих у винаході композиціях становить від приблизно 5 до приблизно 100 мг на 100 мл композиції.

Пропоновані у винаході лікарські композиції містять як розчинник чистий етанол або суміші етанолу з водою. При використанні сумішей етанолу з водою відсотковий об'ємний вміст у них етанолу переважно повинен становити від 30 до 99%, найбільш краще від 40 до 97%. Особливо кращі пропоновані у винаході лікарські композиції містять як розчинник чистий етанол або суміші етанолу з водою, у яких на частку етанолу припадає від 50 до 96%, найбільш краще від 67 до 95%, насамперед від 67 до 93%. При необхідності поряд з етанолом і водою можна також використовувати додаткові співрозчинники й гідротропні солюбілізатори, такі, наприклад, як бензиловий спирт, γ -бутиролактон або моноетиловий ефір діетиленгліколю. Однак відповідно до винаходу в пропонованих у ньому лікарських композиціях бажано не використовувати будь-який додатковий розчинник.

Значення рН пропонованих у винаході композицій, які являють собою розчини сполук 1, 2 і 3 в етанолі або в сумішах етанолу з водою, відповідно до винаходу переважно повинно становити від 2,0 до 6,5, більш краще від 2,5 до 5,5, особливо краще приблизно від 3,0 до 5,0, найбільш краще приблизно від 2,8 до 4,8.

Значення рН пропонованих у винаході композицій регулюють додаванням фармакологічно прийнятних кислот. Для цього можна використовувати фармакологічно прийнятні неорганічні або органічні кислоти. Як приклад кращих неорганічних кислот можна назвати кислоти із групи, яка включає соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, азотну кислоту, сірчану кислоту й фосфорну кислоту. Як приклад найбільш придатних для застосування в зазначених цілях органічних кислот можна назвати кислоти із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, малеїнову кислоту, бурштинову кислоту, фумарову кислоту, оцтову кислоту, мурашину кислоту, пропіонову кислоту, сорбінову кислоту, бензойну кислоту, метансульфонову кислоту й бензолсульфонову кислоту. Кращими неорганічними кислотами є соляна кислота, фос-

форна кислота й сірчана кислота, при цьому особливе значення надається відповідно до винаходу соляній кислоті й фосфорній кислоті. Серед органічних кислот кращі аскорбінова кислота, фумарова кислота, метансульфонову кислоту й лимонна кислота, із числа яких найбільш краща відповідно до винаходу лимонна кислота. За певних умов припустимо використання й сумішей зазначених кислот, насамперед у випадку тих кислот, які поряд з їх властивостями підвищувати кислотність мають і інші властивості, наприклад, використовуються як смакові речовини або антиокисники, як, наприклад, лимонна кислота або аскорбінова кислота. У деяких випадках для точного відтитрування значення рН можна також використовувати фармакологічно прийнятні основи. Як приклад придатних для застосування в цих цілях основ можна назвати гідроксиди й карбонати лужних металів. Кращим іоном лужного металу є натрій. При застосуванні подібних основ їх слід вибирати з таким розрахунком, щоб і утворені з них солі, які в цьому випадку будуть присутні в готовій лікарській композиції, були фармакологічно сумісні з відповідною кислотою із числа зазначених вище.

Значення рН пропонованих у винаході композицій можна також регулювати за допомогою фармакологічно прийнятної буферної системи. Для цього можна використовувати фармакологічно прийнятні неорганічні або органічні буферні системи. Як приклад кращих для застосування в подібних цілях буферних систем можна назвати такі із групи, яка включає цитратний буфер, ацетатний буфер і фосфатний буфер. Особливо кращий при цьому фосфатний буфер.

Пропоновані у винаході композиції можуть містити як інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини комплексоутворювачі. Під комплексоутворювачами відповідно до даного винаходу мається на увазі молекули, здатні утворювати комплексні (координаційні) зв'язки. У кращому варіанті такі сполуки повинні утворювати комплекси з катіонами, найбільш краще з катіонами металів. Пропоновані у винаході композиції переважно містять як комплексоутворювач едітинову кислоту (ЕДТК) або одну з її відомих солей, наприклад, натрієву сіль ЕДТК, відповідно динатрієву сіль ЕДТК. Бажано використовувати динатрійедетат, необов'язково у вигляді його гідратів, найбільш краще у вигляді його дигідрату. Крім цього ЕДТК може бути присутньою в етаноловмісному розчині у вигляді свого етилового ефіру, зокрема у вигляді моно-, ди-, три- або тетраетилового ефіру або у вигляді їх сумішей.

При застосуванні в складі пропонованих у винаході композицій динатрійедетату або етилового ефіру ЕДТК як комплексоутворювача його вміст у перерахунку на 100 мл пропонованої у винаході композиції переважно повинен становити від 0,10 до 25 мг, більш краще від 0,15 до 15 мг. В одному із кращих варіантів вміст комплексоутворювача в пропонованих у винаході композиціях становить від приблизно 0,20 до 8 мг на 100 мл композиції.

Сказане вище у відношенні динатрійедетату справедливо й у відношенні інших можливих, порівнянних з ЕДТК або її солями добавок, які мають

комплексують властивості і які можна використовувати замість нього, як, наприклад, нітрилотріоцтова кислота і її солі.

До пропонованої у винаході композиції можна додавати й інші фармакологічно прийнятні допоміжні речовини. Під допоміжними речовинами й добавками в даному контексті мається на увазі будь-яка фармакологічно прийнятна речовина, застосування якої доцільно з терапевтичної точки зору і яка не є діючою речовиною, але яку можна разом з діючою речовиною у фармакологічно прийнятному розчиннику включати до складу композиції для поліпшення її якісних характеристик. Ці речовини переважно не повинні проявляти ніякої або з врахуванням цільового терапевтичного ефекту ніякої скільки-небудь значної або принаймні ніякої небажаної фармакологічної дії. До подібних допоміжних речовин і добавок належать, наприклад, стабілізатори, антиокисники і/або консерванти, що дозволяють продовжити строк придатності готової лікарської композиції (лікарської форми), а також смакові речовини, вітаміни і/або інші відомі з рівня техніки добавки. До таких добавок належать також фармакологічно нешкідливі солі, такі, наприклад, як хлорид натрію.

До числа кращих допоміжних речовин належать антиокисники, такі, наприклад, як аскорбінова кислота, якщо тільки вона вже не використовується для регулювання значення рН, пропілгалат і природні, а також синтетичні фенольні антиокисники. Як приклад природних фенольних антиокисників можна назвати вітамін А, токоферолі, такі як вітамін Е, і аналогічні вітаміни, які зустрічаються в організмі людини, або провітаміни. До природних фенольних антиокисників належать також флавоноїди, які зустрічаються в рослинах, такі, наприклад, як нарингенін і ресвератрол. Як приклад синтетичних антиокисників можна назвати бутилгідроксіанізол (БГА), бутилгідрокситолуол (БГТ), трет-бутилгідроксінон (ТБГХ), трис-(2,4-ди-трет-бутилфеніл)фосфіт і тетракіс-[метилен(3,5-ди-трет-бутилгідроксигідроцинамат)]метан. Кращі серед зазначених антиокисників БГТ або токоферолі, а особливо кращий БГТ.

При застосуванні в складі пропонованих у винаході композицій антиокисників їх вміст у перерахунку на 100 мл пропонованої у винаході композиції переважно повинен становити від 0,1 до 200 мг.

Консерванти можуть використовуватися для захисту композиції від зараження патогенними мікроорганізмами. Як подібні консерванти можуть використовуватися відомі з рівня техніки речовини, насамперед бензалконійхлорид або бензойна кислота, відповідно бензоати, такі як бензоат натрію, у відомих з рівня техніки концентраціях. При використанні, наприклад, бензалконійхлориду в складі пропонованої у винаході композиції його концентрація повинна становити в перерахунку на 100 мл композиції від 1 до 50 мг, краще приблизно від 2 до 15 мг, більш краще приблизно від 3 до 12 мг, найбільш краще приблизно від 4 до 10 мг. Бензалконійхлорид можна відповідно до винаходу використовувати й у суміші з іншими консервантами. До тих пропонованих у винаході композицій, які як

розчинник містять суміші етанолу з водою, у яких на частку етанолу припадає від 50 до 93 об.%, можна не додавати додатковий консервант, оскільки його властивість вже має сама суміш розчинників.

Кращі композиції, які крім суміші води з етанолом як розчинник, сполук формули 1 і діючих речовин 2 і 3 містять також тільки антиокисник і необхідну для регулювання значення рН кислоту. Особливо кращі композиції, які крім суміші води з етанолом як розчинник, сполук формули 1 і діючих речовин 2 і 3 містять також тільки БГТ і необхідну для регулювання значення рН кислоту.

Аерозольні інгалятори

Аерозольне розпилення розчинених або суспендованих у воді лікарських речовин може відбуватися під дією стисненого повітря або ультразвуку. За своєю прохідністю в легені крапельки рідини, які при цьому утворюються, завдяки їх розмірам перевершують крапельки рідини в аерозолях, одержуваних за допомогою пропелентів, і частинки в порошкових аерозолях. Інгаляція цього типу придатна при важких формах астми й завдяки простоті відповідної інгаляційної техніки може також використовуватися для лікування дітей і пацієнтів, у яких є проблеми з координацією вдиху. Поряд зі стаціонарними інгаляторами існують також портативні інгалятори для носіння із собою. Однак їх розміри все ще перевищують розміри дозуючих аерозольних інгаляторів і інгаляторів сухих порошоків. Застосовувані у вигляді аерозолів лікарські форми обмежуються мікробіологічно безпечними, водними, ізотонічними й рН-нейтральними розчинами або суспензіями.

Соплові аерозольні інгалятори: З давнього часу для диспергування розчинів використовуються прості пристрої з капілярною трубкою, через отвір якої подається інтенсивний повітряний потік і через яку ним всмоктується розпилюваний розчин (принцип пульверизатора для парфумів). У ручних розпилювачах зі скляною або пластиковою ємністю (пульверизаторах) подібний повітряний потік створюється шляхом стиску гумової груші або шляхом нагнітання натисканням на головку ручної помпи (розпилювачі з помпою). Більш сучасні стаціонарні пристрої для аерозольотерапії являють собою працюючі на стисненому повітрі аерозольні інгалятори, які дозволяють одержувати аерозолі, у яких частка крапельок з розмірами, які знаходяться в оптимальному інтервалі значень (1-5 мкм), перевищує 50%. У таких інгаляторах потік стисненого повітря прискорюється при своєму проходженні через сопло й захоплює із собою розчин лікарської речовини через капіляри (ефект Бернуллі), який при цьому диспергується. За соплом розташована відбивна пластинка, яку використовують для додаткового дроблення розчину на дрібні крапельки. У подібних інгаляторах передбачені також спеціальні загороджувальні пристрої, які пропускають назовні тільки дрібні крапельки й затримують більші крапельки рідини, яка стікає назад у ємність із розчином і може знову розпилюватися надалі. У процесі інгаляції відбувається інтенсивне випаровування розпилюваної рідини, що, через охолодження при випаровуванні приводить до

утворення холодного аерозолю та підвищення концентрації розчину діючої речовини.

Ультразвукові аерозольні інгалятори: В інгаляторах цього типу використовується п'єзокристал, який при прикладенні до нього високочастотної змінної напруги приводиться в коливання, які через відповідне передатне середовище передаються розчину діючої речовини й відокремлюють від нього дрібні крапельки рідини, яка при цьому, однак, нагрівається.

Для застосування пропонованих у винаході лікарських композицій краще використовувати інгалятор зазначеного вище типу, який дозволяє без використання пропеленту одержувати з таких композицій пропоновані у винаході аерозолі. Відносно цього треба ще раз послатися на зазначені на початку опису патентні публікації, які в повному обсязі включені в даний опис як посилання. Як вже вказувалося на початку опису, у публікації WO 97/12687 (див. насамперед прикладені до неї фіг. 6a та 6b і розділи опису, які відносяться до цих креслень) розглянута вдосконалена конструкція інгалятора, застосування якого є кращим відповідно до даного винаходу. Саме подібний інгалятор (Respimat®) найбільш доцільно використовувати для одержання пропонованих у винаході інгальованих аерозолів. Пацієнт завжди може мати при собі подібний пристрій, який завдяки його близькій до циліндричної форми та підібраним по руці розмірам, які становлять від менше 9 до 15 см у довжину й від 2 до 4 см завширшки, зручно тримати в руці і який не займає багато місця. Подібний інгалятор дозволяє за рахунок створення високого тиску розпилювати через дрібні розпилювальні отвори (сопла) строго визначений об'єм лікарського препарату з утворенням інгальованих аерозолів. У кращому варіанті такий інгалятор (розпилювач) складається в основному з верхньої корпусної деталі, корпусу помпи, розпилювальної головки із соплом або соплами, стопорно-затискного механізму, корпусної деталі для розміщення пружини, пружини та витратної ємності й відрізняється наявністю

- корпусу помпи, який закріплений на верхній корпусній деталі й на одному кінці якого розташована розпилювальна головка із соплом, відповідно системою сопел,
- порожнистого поршня із клапанним елементом,
- веденого фланця, у якому закріплений порожнистий поршень і який розташований на верхній корпусній деталі,
- стопорно-затискного механізму, розташованого на верхній корпусній деталі,
- корпусної деталі з розміщеною на ній пружиною, яка (корпусна деталь) змонтована на верхній корпусній деталі в поворотній опорі з можливістю повороту відносно цієї верхньої корпусної деталі, і
- нижньої корпусної деталі, насадженої в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини.

Зазначений вище порожнистий поршень із клапанним елементом відповідає описаному в публікації WO 97/12687 пристрою. Цей порожнистий поршень частково виступає в циліндр корпусу

помпи й може переміщатися в цьому циліндрі в осьовому напрямку. Відносно цього треба насамперед послатися на фіг. 1-4 зазначеної публікації, зокрема на фіг. 3, і на відповідні розділи цієї публікації. У момент звільнення або спуску пружини порожнистий поршень із клапанним елементом створює на своєму боці високого тиску прикладений до рідини, тобто до дозуючого розчину діючої речовини, тиск величиною від 5 до 60 МПа (приблизно від 50 до 600 бар), краще від 10 до 60 МПа (приблизно від 100 до 600 бар). При цьому об'єм однієї порції лікарського препарату, яка видається за один хід поршня, переважно становить від 10 до 50 мкл, більш краще від 10 до 20 мкл, найбільш краще від 10 до 17,5 мкл.

Клапанний елемент переважно розташований на тому кінці порожнистого поршня, який направлений до розпилювальної головки.

Сопло в розпилювальній головці переважно виконано мікроструктурованим, тобто виготовлено методами мікротехніки. Мікроструктуровані розпилювальні головки описані, наприклад, у публікації WO 99/16530, яка тим самим у повному обсязі включена в даний опис як посилання, що стосується насамперед фіг. 1 прикладених до цієї публікації креслень і до опису цієї фіг. 1. Розпилювальна головка складається, наприклад, із двох міцно з'єднаних між собою пластинок зі скла і/або кремнію, принаймні в одній з яких є один або декілька мікроструктурованих каналів, які з'єднують вхідний бік сопла з його вихідним боком. На вихідному боці сопла розташований принаймні один круглий або некруглий отвір глибиною від 2 до 10 мкм і шириною від 5 до 15 мкм, при цьому кращі значення глибини такого отвору становлять від 4,5 до 6,5 мкм, а довжини - від 7 до 9 мкм. При використанні декількох, переважно двох, розпилювальних отворів вони можуть проходити в розпилювальній головці паралельно один одному й тим самим формувати паралельні між собою струмені або ж вони можуть під нахилом один до одного сходитися в напрямку вихідного боку сопла. У розпилювальній головці принаймні із двома розпилювальними отворами на вихідному боці кут, утворюваний між формованими ними й нахиленими один до одного струменями, може становити від 20 до 160°, краще від 60 до 150°, насамперед від 80 до 100°. Розпилювальні отвори переважно розташовувати один від одного на відстані від 10 до 200 мкм, більш краще від 10 до 100 мкм, особливо краще від 30 до 70 мкм. Найбільш краща відстань між розпилювальними отворами становить 50 мкм. Відповідно до цього струмені, формовані такими розпилювальними отворами, перетинаються безпосередньо поблизу них.

Як вже зазначалося вище, рідка лікарська композиція нагнітається до розпилювальної головки під тиском, який досягається на вході до неї 600 бар, переважно, який складає від 200 до 300 бар, і потім розпилюється через розпилювальні отвори у вигляді інгальованого аерозолю. Розмір крапельок такого аерозолю в кращому варіанті становить до 20 мкм, краще до 10 мкм.

Стопорно-затискний механізм містить як акумулятор механічної енергії пружину, бажано цілі-

ндричну гвинтову пружину стиску. Подібна пружина впливає на ведений фланець, який являє собою елемент, що стрибкоподібно виштовхується, переміщення якого визначається положенням стопора. Хід веденого фланця точно обмежений верхнім та нижнім упорами. Стиск (взведення) пружини переважно забезпечується передавальним механізмом у вигляді перетворювача сили, наприклад, упорно-гвинтовим механізмом, який забезпечує поступальне переміщення ланок, під дією зовнішнього крутного моменту, що створюється при повороті верхньої корпусної деталі відносно корпусної деталі, що знаходиться в нижній корпусній деталі для розміщення пружини. У цьому випадку верхня корпусна деталь і ведений фланець містять один- або багатозахідний клиновий механізм.

Стопор разом з його запірними поверхнями кільцем охоплює ведений фланець. Такий стопор являє собою, наприклад, кільце, що пружно деформується в радіальному напрямку, з пластмаси або металу. Це кільце розташоване в площині, яка перпендикулярна до подовжньої осі інгалятора. Після стиснення або взведення пружини запірні поверхні стопора зміщуються в бік і виявляються на шляху переміщення веденого фланця, перешкоджаючи тим самим розтисненню пружини. Стопор виключається за допомогою спускової кнопки. Така спускова кнопка з'єднана або зв'язана зі стопором. Для спуску стопорно-затискного механізму необхідно натиснути на спускову кнопку, змістивши її паралельно до площини розташування зазначеного вище кільця і, зокрема, змістивши її переважно усередину розпилювача, що супроводжується деформуванням такого деформованого кільця в площині його розташування. Конструктивні особливості подібного стопорно-затискного механізму більш докладно описані в заявці WO 97/20590.

Нижня корпусна деталь насаджується в осьовому напрямку на корпусну деталь для розміщення пружини і закриває елементи кріплення, відповідно опорні елементи, привод ходового гвинта і витратну ємність з рідиною.

При приведенні інгалятора в дію верхню корпусну деталь повертають відносно нижньої корпусної деталі, разом з якою одночасно повертається і корпусна деталь для розміщення пружини. При цьому пружина стискається і зводиться упорно-гвинтовим механізмом, і стопорний механізм автоматично фіксується в застопореному положенні. Краще, щоб кут повороту верхньої корпусної деталі відносно нижньої корпусної деталі був у ціле число разів менше 360°, наприклад, дорівнював 180°. Одночасно із стиском пружини ведена деталь (ведений фланець) переміщається у верхній корпусній деталі на задану відстань, а порожнистий поршень відводиться назад усередині циліндра в корпусі помпи, у результаті чого в порожнину високого тиску, розташовану перед розпилювальною головою, з витратної ємності всмоктується певна порція рідини.

В інгалятор при необхідності можна послідовно вставляти і використовувати декілька змінних витратних ємностей (змінних балончиків), які міс-

тять розпилювану рідину. Витратна ємність при цьому заповнена пропонованим у винаході складом для аерозольної інгаляції.

Для розпилення лікарського препарату необхідно злегка натиснути на спускову кнопку. При цьому стопорний механізм деблокує ведену деталь (ведений фланець), звільняючи її шлях. Одночасно з цим стиснута пружина, розтискаючись, переміщує поршень у циліндр корпусу помпи. У результаті рідина виходить з розпилювальної головки інгалятора в розпиленому вигляді.

Інші конструктивні особливості такого пристрою більш докладно описані в заявках WO 97/12683 та WO 97/20590, які тим самим у повному обсязі включені в даний опис як посилання.

Деталі й елементи інгалятора (аерозольного розпилювача) виконані з урахуванням їх функціонального призначення з відповідного матеріалу. Так, зокрема, корпус інгалятора, а також інші його деталі, якщо це допустимо з погляду виконуваних ними функцій, краще виконувати з пластмаси, наприклад, литтям під тиском. У цілому ж для виготовлення пристроїв, призначених для застосування в медичних цілях, використовують фізіологічно нешкідливі матеріали.

Для інгаляції пропонованих у винаході аерозольних складів на водній основі краще використовувати інгалятор (Respimat®), який показаний на фіг. 6a та 6b прикладених до заявки WO 97/12687 креслень. На фіг. 6a такий інгалятор показаний у поздовжньому розрізі зі стиснутою (зведеною) пружиною, а на фіг. 6b інгалятор показаний у поздовжньому розрізі з розтиснутою пружиною.

У верхній корпусній деталі (51) розміщений корпус (52) помпи, на кінці якого (корпуса) розташований тримач (53) розпилювальної головки. У тримачі знаходиться розпилювальна головка (54) та фільтр (55). Закріплений у веденому фланці (56) стопорно-затискного механізму порожнистий поршень (57) частково виступає в циліндр корпусу помпи. На одному з кінців цього порожнистого поршня розташований клапанний елемент (58). Порожнистий поршень ущільнений ущільненням (59). Ведений фланець має упор (60), яким обмежується хід цього веденого фланця всередині верхньої корпусної деталі при розтиснутій пружині. Ведений фланець має також упор (61), що обмежує хід цього веденого фланця при стиснутій пружині. Після стиску пружини стопор (62) зміщується в проміжок між упором (61) та опорою (63) у верхній корпусній деталі. Із стопором з'єднана спускова кнопка (64). Верхня корпусна деталь закінчується мундштуком (65) і закрита знімним захисним ковпачком (66), який надягається на неї.

Корпусна деталь (67) разом з розміщеною в ній пружиною (68) стиску закріплена на верхній корпусній деталі за допомогою фіксаторів-защіпок (69) і змонтована в поворотній опорі з можливістю повороту відносно цієї верхньої корпусної деталі. На корпусну деталь для розміщення пружини насаджена нижня корпусна деталь (70). Усередині корпусної деталі для розміщення пружини розташована змінна витратна ємність (71) (змінний балончик), заповнена розпилюваною рідиною (72). Витратна ємність закрита пробкою (73), крізь яку

проходить виступаючий у витратну ємність порожнистий поршень, занурений одним з його кінців у рідину (у розчин діючої речовини або діючих речовин).

У бічну зовнішню стінку корпусної деталі для розміщення пружини вбудований ходовий гвинт (74) механічного лічильника. На тому кінці цього ходового гвинта, який напрямлений до верхньої корпусної деталі, розташована приводна шестерня (75). На ходовому гвинті встановлений бігунок (76).

Описаний вище інгалятор може використовуватися для розпилення пропонованих у винаході аерозольних складів у вигляді придатного для інгаляції аерозолю.

При використанні для розпилення пропованої у винаході композиції описаного вище пристрою (Respimat®) порція композиції, яка видається принаймні при 97%, краще принаймні при 98%, усіх циклів приведення інгалятора в дію (ходів поршня), повинна відповідати деякій заданій кількості лікарського препарату при припустимому відхиленні від цієї кількості, що дорівнює максимум 25%, краще 20%. При цьому така задана порція композиції, яка видається за один хід поршня, краще становить від 5 до 30 мг, найбільш краще від 5 до 20 мг.

Для розпилення пропованої у винаході композиції можна, однак, використовувати не тільки описаний вище інгалятор, але й інгалятори інших типів, наприклад, струминні інгалятори або рідинокраплинні інгалятори.

У даному винаході пропонується далі набір для інгаляції, який складається з однієї з описаних вище пропонованих у винаході лікарських композицій і придатного для її розпилення інгалятора. У кращому варіанті у винаході пропонується набір для інгаляції, який складається з однієї з описаних вище пропонованих у винаході лікарських композицій і описаного вище інгалятора Respimat®.

Описаний вище інгалятор Respimat® при його використанні для введення лікарської композиції через ніс можна обладнувати насадкою, що надягається на мундштук, який має конічно звужувану форму, тобто форму конуса із круглим або овальним поперечним перетином. Така насадка виконана порожнистою й має по отвору на обох своїх кінцях. Один із цих отворів розташований на широкому кінці насадки, яким її можна надягти на мундштук, а інший отвір розташований на вузькому кінці насадки, яким її можна ввести в ніздрю. Тим самим подібна насадка переважно має форму злегка конічно звуженого наконечника звичайних назальних спреїв. Насадка може бути рознімною або нерознімно з'єднана з мундштуком. Подібна насадка може використовуватися й замість мундштука.

Інгаляційний розчин міститься в придатній для медичних рідин герметичній, тобто не проникній для газів і рідин, ємності, що, по-перше, має узгоджену з передбаченим для неї призначенням місткістю, по-друге, при невеликому розрідженні пластично й необернено сплющується заданим чином і, по-третє, допускає можливість її практично повного спорожнювання.

Відповідно до винаходу подібна герметична ємність для медичної рідини відрізняється наявністю:

- закритого на обох своїх кінцях пакувального пакета, який деформується й сплющується під дією зовнішнього тиску при перепаді тиску між внутрішньою порожниною ємності й оточуючим її простором менше 300 гПа (300 мбар),

- недеформівного (формостійкого) фланця, який щільно приєднаний до пакувального пакета й виконаний у вигляді рознімного сполучного елемента, що призначений для насадження ємності на патрубок для відбирання рідини,

- принаймні одного зварного шва, яким пакувальний пакет запечатаний на принаймні одному своєму кінці і який проходить в основному перпендикулярно осі пакета,

- ущільнювальної ділянки в недеформівному фланці й

- місця відбирання рідини в зоні недеформівного фланця.

В одному з варіантів пакувальний пакет, що сплющується, може деформуватися й сплющуватися під дією зовнішнього тиску вже при перепаді тиску менше 150 гПа (150 мбар) або навіть краще менше 80 гПа (80 мбар).

Пакувальний пакет може бути на обох своїх кінцях запечатаний зварним швом. У цьому випадку недеформівний фланець щільно приварений до цього пакувального пакета з одного з його боків, переважно ближче до одного з кінців пакувального пакета. Однак пакувальний пакет може бути також запечатаний зварним швом на одному своєму кінці й щільно закритий недеформівним фланцем на іншому своєму кінці. У цьому випадку недеформівний фланець, переважно по його периметру, приварений до одного з кінців пакувального пакета.

Недеформівний фланець може мати різну форму. Фланець при його розташуванні на кінці пакувального пакета як його закупорювальний елемент можна виконувати обертально-симетричної форми під розмір відкритого кінця пакувального пакета. Недеформівний фланець може мати напрямний канал, у який вставляється патрубок для відбирання рідини й у якому він знаходиться при насадженні на нього ємності.

Усередині напрямного каналу доцільно передбачити ділянку для посадки з натягом патрубка для відбирання рідини. Таку посадку з натягом може при цьому забезпечувати ділянка напрямного каналу, утворена його гладкою внутрішньою стінкою, внутрішній діаметр якої лише дещо менше зовнішнього діаметра патрубка для відбирання рідини. В іншому варіанті усередині напрямного каналу на його внутрішній стінці можна передбачити декілька потовщень. Такі потовщення можуть являти собою, наприклад, три виступи подовженої форми, які проходять в осьовому напрямку й розташовані симетрично. Крім того, можна передбачити декілька виступів, які віддалені один від одного в осьовому напрямку й проходять в окружному напрямку, які утворюють, наприклад, два замкнуті кільця або складаються з декількох кільцевих сегментів. Крім цього виступи можуть проходити по гвинтовій лінії (спіралі) і можуть складатися з

декількох розподілених по внутрішній стінці напрямного каналу спіральних ділянок або з однієї спіральної ділянки, довжина якої більше довжини периметра напрямного каналу. Подібна ділянка для посадки з натягом дозволяє щільно насаджувати ємність на патрубок для відбирання рідини, а також забезпечує досить жорстку посадку недеформівного фланця на патрубку. Крім цього подібна посадка з натягом дозволяє знімати ємність після її спорожнювання з патрубку для відбирання рідини без небезпеки його ушкодження.

Недеформівний фланець виготовляють із гуми, металу або пластмаси, переважно з термопласту. За певних умов може виявитися доцільним виготовляти недеформівний фланець із того ж пластику або полімерного матеріалу, з якого виготовлені пакувальний пакет або його внутрішній бік.

Зварний шов на одному або обох кінцях пакувального пакета можна виконувати U-, V- або T-подібної форми й розташованим при цьому в основному поперечно осі пакувального пакета. Зварний шов може проходити частково й уздовж пакувального пакета в напрямку його осі, що при відбиранні рідини з пакета сприяє його певній деформації.

Усередині напрямного каналу або на одному з його кінців можна передбачити ущільнювальну ділянку. Така ущільнювальна ділянка може бути утворена кільцем, розташованим у канавці на внутрішній стінці напрямного каналу. Кільце може мати круглий або в основному прямокутний поперечний перетин. При необхідності у кільця передбачають відповідний вус. Подібне кільце можна виконувати з еластомеру, з термопластичного еластомеру або з гуми. Ущільнювальна ділянка герметично перекриває заповнену медичною рідиною порожнину надягнутої на патрубок для відбирання рідини ємності, не допускаючи проникнення навколишнього повітря усередину неї. Крім цього, така ущільнювальна ділянка допускає зняття спорожненої ємності з патрубку без ушкодження останнього. Ущільнювальна ділянка необхідна на той випадок, якщо ущільнюючого ефекту посадки з натягом виявиться недостатньо для повної герметизації ємності.

Місце відбирання рідини краще виконувати у вигляді проколюваного місця. У такому проколюваному місці може бути передбачена мембрана, що проколюється патрубком для відбирання рідини при насадженні на нього ємності. Подібну мембрану переважно при цьому розташовувати між ущільнювальною ділянкою й заповненою медичною рідиною порожниною пакувального пакета. Проколювану мембрану можна розміщати на одному з кінців напрямного каналу або всередині нього. Переважно ж розташовувати її безпосередньо на тому кінці напрямного каналу або поблизу того його кінця, що напрямлений до заповненої медичною рідиною порожнини ємності. Крім цього мембрана може бути частиною недеформівного фланця або частиною пакувального пакета. При виконанні мембрани у вигляді частини недеформівного фланця її можна виготовляти одночасно з ним. Мембрану можна виконувати з того ж пластику або полімерного матеріалу, що й недеформів-

ний фланець. Проколювана мембрана призначена для заповненою медичною рідиною порожнини пакувального пакета свого роду фірмовим або оригінальним закупорювальним елементом, за станом якого можна судити про те, чи розкривався раніше пакувальний пакет чи ні.

У ще одному варіанті місце відбирання рідини може бути запечатане привареною термозварюванням плівкою, що видаляється перед насадженням ємності на патрубок для відбирання рідини або проколюється при насадженні ємності на патрубок для відбирання рідини.

Недеформівний фланець можна виконувати цільним або складеним з декількох частин. Складений фланець краще виконувати із двох частин. Зовнішня частина такого фланця герметично з'єднана з пакувальним пакетом. У цій зовнішній частині фланця є отвір, який герметично закритий внутрішньою частиною фланця. Обидві частини фланця можна скріплювати одна з одною шляхом пригвинчування одна до іншої за допомогою нарізного з'єднання або з'єднанням на фіксаторах-защипках або ультразвукового зварювання. Цільний фланець аналогічний за своїм виконанням виконаному із двох частин фланцю, але не має сполучних елементів. Недеформівний фланець можна виготовляти одночасно з ділянкою посадки з натягом, канавкою для ущільнювальної ділянки й проколюваною мембраною.

Пакувальний пакет можна виконувати у вигляді рукавного пакета, який не має зварного шва, що проходить в його осьовому напрямку. Крім цього, пакувальний пакет може бути виготовлений із плівки, у тому числі фольгованої, і може в цьому випадку мати один або два зварних шва, що проходять у поздовжньому напрямку. Пакувальний пакет можна виконувати у вигляді плоского пакета або у вигляді сфальцьованого з боків пакета, тобто пакета з бічними складками. Кращий пакувальний пакет зі зварним швом, що проходить у його поздовжньому напрямку.

Ширина зварних швів на пакувальних пакетах може становити від 0,7 до 3 мм і підбирається залежно від вимог, які висуваються до герметичності й міцності зварного шва. Широки поздовжні шви на пакувальному пакеті можна після запечатування зварюванням загинати таким чином, щоб вони зовні практично прилягали до пакувального пакета, а сам пакувальний пакет був лише ненабагато ширше його ширини в не завареній частині між зварними швами.

Пакувальний пакет можна виготовляти з фольги на основі одного металу або на основі металевого сплаву, переважно з алюмінію, золота або міді, або із пластику, переважно з термопласту. В іншому варіанті пакувальний пакет можна виготовляти з комбінованої плівки, що складається із пластику й металу. Така комбінована плівка в кращому варіанті складається із двох або трьох з'єднаних один з одним шарів фольгованої плівки. Крім цього пакувальний пакет можна виготовляти з полімерної плівки з нанесеним на неї, наприклад, напилюванням з парової фази, шаром металу, стекла або кераміки. Товщина шарів з полімерних плівок або фольги становить декілька мікрометрів.

Товщина напильованого металевго, скляного або керамічного шару коливається в межах часток мікрометра. Комбінована двошарова плівка може складатися із з'єднаних одна з одною фольги й полімерної плівки. При цьому фольга утворює зовнішній або внутрішній бік такої комбінованої плівки. В іншому варіанті комбіновану плівку виготовляють із двох різних полімерів. Комбінована тришарова плівка в кращому варіанті складається із двох шарів полімерних плівок з розташованим між ними шаром фольги. Всі три шари з'єднані один з одним. Замість фольги можна використовувати шар скла або кераміки, наприклад, оксиду кремнію (SiO_2), що напильється з парової фази на полімерну плівку. У наступному варіанті внутрішній шар комбінованої плівки виконують із співполімеру, наприклад, поліетиленового співполімеру на основі етилену й акрилової кислоти. Зовнішній шар комбінованої плівки краще виконувати з полімеру, наприклад, поліетилентерефталату, температура плавлення якого вище температури плавлення полімеру, що утворює внутрішній шар комбінованої плівки. Завдяки цьому при виготовленні пакувального пакета полегшується шовне зварювання полімеру, що утворює внутрішній шар комбінованої плівки. При необхідності між двома шарами комбінованої плівки можна передбачити проміжний адгезійний шар (шар промотору адгезії).

Пакувальні пакети можна виготовляти з полімерної плівки товщиною від 20 до 100 мкм. Крім цього такі пакувальні пакети можна виготовляти з комбінованої плівки із внутрішнім шаром з полімерної плівки товщиною від 20 до 100 мкм і зовнішнім шаром з фольги товщиною від 8 до 20 мкм. Пакувальні пакети можна також виготовляти з комбінованої плівки із внутрішнім шаром з полімерної плівки товщиною від 20 до 100 мкм, середнім шаром з фольги товщиною від 8 до 20 мкм і зовнішнім шаром з полімерної плівки товщиною від 10 до 40 мкм.

Зварні шви на пакувальному пакеті, а також зварні шви між пакувальним пакетом і недеформівним фланцем виконують відомими методами, такими як термозварювання, ультразвукове зварювання або індукційне зварювання при використанні комбінованих плівок з металевим шаром, при цьому місця зварювання бажано стискати в розігрітому стані. Подібні методи описані, наприклад, в EP 0111131 і EP 0130239.

Недеформівний гумовий або металевий фланець можна з'єднувати з пакувальним пакетом склеюванням або при необхідності вулканізацією.

Саму ємність можна поміщати в недеформівну (жорстку) металеву або пластикову гільзоподібну оболонку, один кінець якої рознімно або нерознімно з'єднується з недеформівним фланцем, а другий кінець при необхідності закривається дном. Така гільзоподібна оболонка може бути виконана практично повністю закритою з усіх боків. Однак у ній у місці з'єднання із фланцем є принаймні один отвір або проріз. Крім цього гільзоподібна оболонка може бути виконана у вигляді недеформівного обплетення з множиною отворів. Замість гільзоподібної оболонки ємність можна поміщати в неде-

формівну (жорстку) U-подібну скобу, кінці кожної бічної сторони якої кріпляться до недеформівного фланця й довжина цих бічних сторін якої більше довжини пакета. Ємність, поміщена в гільзоподібну оболонку, з'єднана з нею тільки в зоні недеформівного фланця. Запечатаний зварним швом кінець або обидва запечатаних зварними швами кінці пакувального пакета не з'єднані з гільзоподібною оболонкою.

При перетіканні медичної рідини з ємності в патрубок для відбирання рідини пакувальний пакет під дією зовнішнього тиску сплющується й тим самим стає більш плоским по мірі відбирання рідини. Через отвір у гільзоподібній оболонці або через проріз між гільзоподібною оболонкою й недеформівним фланцем у простір між гільзоподібною оболонкою й пакувальним пакетом проникає повітря, який тим самим вирівнює тиск у цьому просторі. Тому в пакеті не потрібно передбачати ніякого клапану, а рідина в пакеті завдяки цьому не контактує з повітрям.

Пакувальний пакет повинен мати дифузійну герметичність, тобто повинен не допускати дифузійного проникнення крізь нього медичної рідини і її компонентів, а також газів. Виходячи із цього для виготовлення пакувального пакета підбирають відповідний матеріал і при необхідності структуру комбінованої плівки. Поняття "дифузійна герметичність" у даному контексті означає, що кількість рідини (вимірювана за етанолом при кімнатній температурі), що проникає крізь ємність у результаті дифузії, повинна становити менше 0,6 мг на день, краще менше 0,4 мг на день, найбільш краще менше 0,2 мг на день, насамперед менше 0,1 мг на день.

Внутрішній шар комбінованої плівки або внутрішній бік пакувального пакета контактує з рідиною, який заповнений пакувальний пакет. Для виконання внутрішнього шару комбінованої плівки або внутрішнього боку пакувального пакета слід використовувати матеріал, на який медична рідина, що знаходиться в пакувальному пакеті, не повинна здійснювати агресивного впливу і який не повинен погіршувати властивості медичної рідини, що знаходиться в пакувальному пакеті, тобто повинен бути нейтральним відносно неї. Цей внутрішній шар комбінованої плівки або внутрішній бік пакувального пакета краще виконувати із придатної для зварювання плівки або фольги.

Один із шарів комбінованої плівки або шар, нанесений, наприклад, напильованням з парової фази, утворює дифузійний бар'єр, який перешкоджає дифузії рідини або її компонентів, а також дифузії газів з пакувального пакета або усередину нього. За певних умов може виявитися доцільним захищати подібний дифузійний бар'єр від механічних ушкоджень і від розриву при згинанні комбінованої плівки ще одним шаром, що наносять на нього, складається з полімерної плівки та дозволяє на тривалий строк перешкодити дифузії рідини й газів.

Оскільки пакувальний пакет має дифузійну герметичність відносно газів, розрідження, що виникає в пакувальному пакеті при відбиранні з нього рідини, не може бути скомпенсоване газом, що

дифундує усередину нього, і тому пакувальний пакет буде ефективно сплющуватися навіть при дуже повільному відбиранні рідини з ємності. Рідину можна також відбирати з пакувального пакета протягом тривалого періоду часу, наприклад, протягом трьох місяців, окремими порціями, розподіленими, наприклад, на 200 доз.

Ємність, коли вона поміщена в закриту практично з усіх боків гільзоподібну оболонку, недоступна зовні й не може бути ушкоджена при її зберіганні й при насадженні на патрубок для відбирання рідини. Гільзоподібна оболонка, що закрита практично з усіх боків або виконана у вигляді обплетення з множиною отворів, або недеформівна скоба полегшує зберігання ємності з тонкостінним пакувальним пакетом і поводження з нею при її насадженні на патрубок для відбирання рідини й при знятті з його порожньої ємності.

Описаний вище патрубок для відбирання рідини може являти собою, наприклад, порожнистий поршень аерозольного розпилювача для медичних рідин. Аерозольний розпилювач такого типу описаний, наприклад, у заявці DE 19536902.5 і в публікації WO 97/12687 (зокрема показаний на фіг. 6a й 6b прикладених до цієї публікації креслень). Порожнистий поршень подібного аерозольного розпилювача виконаний у вигляді патрубку для відбирання медичної рідини, що знаходиться в розглянутій ємності. Ємність насаджують на розташований у кращому варіанті на осі аерозольного розпилювача порожнистий поршень, кінець якого при цьому проколює місце відбирання медичної рідини й тим самим занурюється в неї. Ущільнювальна ділянка в недеформівному фланці при цьому герметично ізолює внутрішній простір ємності відносно зовнішньої стінки порожнистого поршня. Посадка з натягом дозволяє механічно утримувати ємність на порожнистому поршні.

Замість посадки з натягом (з'єднання із силовим замиканням) між ємністю й патрубком для відбирання рідини або на додаток до неї може виявитися доцільним передбачити рознімне з'єднання з геометричним замиканням між недеформівним фланцем ємності й пристроєм для відбирання рідини, наприклад, аерозольним розпилювачем. Подібне з'єднання може бути виконане у вигляді вставного з'єднання на фіксаторах-защіпках, наприклад, на декількох тачкових фіксаторах-защіпках, які виконані на перехіднику пристрою для відбирання рідини. При поміщенні ємності в пристрій для відбирання рідини такі гачкові фіксатори-защіпки заскакують у виїмку у фланці, наприклад, у кругову канавку, або зачіпляються за край недеформівного фланця. Защіпні потовщення на таких тачкових фіксаторах-защіпках краще виконувати з округлим профілем або із профілем, скошеним в обох напрямках, у яких може переміщатися ємність, щоб порожнисту ємність можна було виймати із пристрою для відбирання рідини й вставляти в нього повну ємність із прикладанням порівняно великого зусилля.

Розглянута ємність найбільш придатна для використання як змінний патрон з інгаляційним лікарським розчином в аерозольних розпилювачах, що працюють без застосування пропеленту.

Місткість такої ємності може становити від 0,5 до 5 мл, переважно від 1 до 4 мл, найбільш краще від 1 до 3 мл або від 2 до 4 мл. Зазначені розчини відбираються з ємності дозованими порціями по 10-50 мкл, переважно по 15-20 мкл.

Діаметр гільзоподібної оболонки може становити від 10 до 30 мм, переважно від 12 до 17 мм. Довжина ємності, включаючи виступаючу з гільзоподібної оболонки частину недеформівного фланця, може становити від 20 до 60 мм, переважно від 30 до 50 мм.

Нижче як приклади, що ілюструють, але не обмежують обсяг винаходу, представлені конкретні склади пропонованих у винаході композицій.

Приклади

Сполуки формули 1 можна одержувати, як зазначено вище, відомими способами. Нижче як приклад перераховані кращі відповідно до винаходу сполуки. Відповідно до цього кращі лікарські композиції, які містять діючі речовини 2 і 3 і сполуки загальної формули 1, вибрані з наступної групи:

приклад 1: метансульфонат 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідрокси-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 2: кислотнo-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 3: гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 4: гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(етил-4-феноксіацетат)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 5: гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-феноксіоцтова кислота)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 6: гідрохлорид 8-{2-[1,1-диметил-2-(2,4,6-триметилфеніл)етиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 7: гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-гідроксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 8: гідрохлорид 6-гідрокси-8-{1-гідрокси-2-[2-(4-ізопропілфеніл)-1,1-диметилетиламіно]етил}-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 9: гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 10: гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 11: гідрохлорид 8-{2-[2-(4-фтор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 12: гідрохлорид 8-{2-[2-(2,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-

гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 13: гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 14: гідрохлорид 8-{2-[2-(4-етоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 15: гідрохлорид 8-{2-[2-(3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 16: кислотно-адитивна сіль 4-(4-{2-[2-гідрокси-2-(6-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-іл)етиламіно]-2-метилпропіл}феноксид)масляної кислоти,

приклад 17: трифторацетат 8-{2-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 18: трифторацетат 8-{2-[2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 19: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 20: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-бромфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 21: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 22: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-3-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 23: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-2,6-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 24: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-2-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 25: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-3-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 26: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-2-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 27: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-

гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 28: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(2,6-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 29: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 30: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-фтор-3,5-диметилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 31: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,5-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 32: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(4-хлор-3-метилфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 33: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,4,5-трифторфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

приклад 34: кислотно-адитивна сіль 8-{2-[2-(3,4-дихлорфеніл)-1,1-диметилетиламіно]-1-гідроксіетил}-6-гідрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-ону,

необов'язково у вигляді кислотно-адитивної солі з кислотою НХ, де Х може мати одне із зазначених вище значень, а також необов'язково у вигляді їх таутомерів, енантіомерів, сумішей енантіомерів, рацематів, сольватів або гідратів.

У наведених нижче таблицях представлені приклади пропонованих у винаході композицій. У цих таблицях скорочення "ЕДТК" означає дигідрат динатрійедетату, скорочення "БГА" означає бутил-гідроксіанізол, а скорочення "БГТ" означає бутил-гідрокситолуол.

Зазначені в таблицях діючі речовини 1, 2 і 3.1 використовуються при цьому у вигляді солей і/або гідратів, однак їх кількості зазначені в перерахунку на масу вільної основи діючої речовини 1 і масу вільного катіона діючої речовини 3.1. Сполука 1 використовується в наведених нижче прикладах у вигляді гідрохлориду, гідротетрафторацетату або гідрометансульфонату, а сполука 3-у вигляді моногідрату броміду.

А) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 1, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Б) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 3, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

В) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 7, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Г) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 9, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Д) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 14, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (ка- тійон) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому від- сотковому спів- відношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Е) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 17, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (осно- ва) (мг)	2 (мг)	3.1' (кати- он) (мг)	EtOH/H ₂ O (у ма- совому відсотко- вому співвідно- шенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	3,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	3	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	3,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	1	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	100	-	-	2,7
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	1	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	2000	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	2000	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	2000	23	90	-	-	100	-	1	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Е) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 1, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення рН (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

Ж) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 3, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення рН (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

3) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 7, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

И) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 9, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

И) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 14, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

ї) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 17, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	9	400	11	70	-	-	100	-	-	2,7
2	9	250	23	70	-	-	-	50	-	4,0
3	45	500	45	70	-	-	-	-	1	3,5
4	100	400	23	70	-	-	-	50	0,5	3,0
5	45	400	23	70	-	100	-	-	-	3,0
6	45	800	23	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	45	250	11	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	100	1200	45	80	-	-	50	-	-	3,0
9	45	1200	23	80	100	-	-	-	-	3,5
10	100	1000	11	90	-	-	-	50	-	2,7
11	100	1200	23	90	-	-	100	-	-	3,0
12	9	2500	45	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	45	2000	23	90	-	-	-	50	-	3,0
14	45	3500	23	90	100	-	-	-	-	3,0
15	45	2000	23	90	-	100	-	-	-	3,0
16	45	3600	23	90	-	-	100	-	-	3,0
17	45	3500	23	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	100	2000	11	95	-	100	-	50	-	3,5
19	45	4000	23	95	100	-	-	-	-	3,0
20	9	2500	45	95	-	100	-	-	-	3,0

ї) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 1, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	-	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0

К) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 3, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	-	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0

Л) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 7, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	-	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0

М) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантімером сполуки із прикладу 9, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді ос-

нови та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	-	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0

Н) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантімером сполуки із прикладу 14, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	-	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0

О) У наведеній нижче таблиці представлені приклади пропонованих у винаході композицій з R-енантіомером сполуки із прикладу 17, з діючою речовиною 2 і з діючою речовиною 3.1 у вигляді

основи та катіона. У цій таблиці вміст компонентів зазначений у перерахунку на 100 мл лікарської композиції.

№	1' (основа) (мг)	2 (мг)	3.1' (катион) (мг)	EtOH/H ₂ O (у масовому відсотковому співвідношенні)	Пропілгалат (мг)	БГА (мг)	БГТ (мг)	α-Токоферол (мг)	ЕДТК (мг)	Значення pH (HCl)
1	7	735	7	70	-	-	100	-	-	2,7
2	15	368	30	70	-	-	-	50	0,5	4,0
3	30	735	15	70	-	-	-	-	1	3,5
4	120	368	7	70	-	1	50	-	-	3,0
5	60	735	30	70	-	100	-	-	-	3,0
6	7	735	15	80	-	-	-	-	0,5	4,0
7	15	1471	7	80	-	-	-	-	0,5	3,5
8	30	735	30	80	-	-	50	-	-	3,0
9	120	1471	15	80	100	-	-	-	-	3,5
10	60	2942	7	90	-	-	-	50	-	2,7
11	7	2942	30	90	-	-	100	-	-	3,0
12	15	1471	15	90	-	-	-	-	0,5	3,5
13	30	735	7	90	-	-	-	50	-	3,0
14	120	2942	30	90	100	-	-	-	-	3,0
15	60	1471	15	90	-	100	-	-	-	3,0
16	7	4000	7	90	-	-	100	-	-	3,0
17	15	2942	30	90	-	-	50	-	0,5	3,5
18	30	1471	15	95	-	100	-	50	-	3,5
19	120	4000	15	95	100	-	-	-	-	3,0
20	60	2942	7	95	-	100	-	-	-	3,0