

Поданий винахід стосується лікарських препаратів у вигляді водних розчинів для одержання безпропелентних аерозолів для інгаляції.

Застосування дозованих аерозолів в останні 20 років міцно увійшло як складова частина лікування обструктивних легеневих захворювань, зокрема, астми. Звичайно як пропеленти використовували фторхлорвуглеводні. Після того, як було виявлено руйнуючий вплив цих пропелентів на озоновий шар, були докладені додаткові зусилля щодо розробки альтернативних рішень. Як альтернатива пропонується розробка аерозольних розпилювачів, коли водні розчини фармакологічно активних речовин так розпорозшуються під дією високого тиску, що утворюються вдихувані при інгаляції часточки у вигляді туману аерозолі. Перевагою цих розпилювачів є те, що можна цілком відмовитися від використання пропелентів.

Подібні розпилювачі описані, наприклад, у міжнародній заявці на патент 91/14468 за договором про патентну кооперацію, на яку тут дається посилання. У випадку описаних там розпилювачів розчини, що містять активні речовини, розпорозшуються у певних об'ємах через маленькі сопла при використанні високого тиску так, що утворюються вдихувані аерозолі із середнім розміром часток між 3 і 10 мікрометрами. Подальший розвиток варіанта здійснення винаходу у випадку вищезгаданого розпилювача описується в заявці за договором про патентну кооперацію РСТ/ЕР96/04351. Поданий на фіг.6 розпилювач має товарний знак Респімат®.

Зазвичай призначені для інгаляції лікарські речовини розчиняють у водному або спиртовому розчині, причому в залежності від розчинності активних речовин придатні також суміші з води й етилового спирту.

Іншими компонентами розчинника, крім води і/або етанолу, є при необхідності інші співрозчинники; лікарський препарат може також містити смакові речовини й інші фармакологічні допоміжні речовини. Прикладами співрозчинників є такі сполуки, що містять гідроксильні групи або інші полярні групи, наприклад, спирти, зокрема, ізопропіловий спирт, гліколи, зокрема, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, прості ефіри гліколів, гліцерин, поліоксиетиленспирти і складні ефіри поліоксиетиленспиртів і жирних кислот, крім того, придатні, співрозчинники, що підвищують розчинність допоміжних речовин і, при необхідності, активних речовин.

Частка розчиненої активної речовини в лікарському препараті складає від 0,001 до 30%, переважно від 0,05 до 3%, особливо переважно від 0,01 до 2%(мас/об'єм). Максимальна концентрація лікарської речовини залежить від розчинності в розчиннику і від необхідного дозування для досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Як лікарські речовини у нових препаратах можуть використовуватися всі речовини, що придатні для інгаляційного застосування і розчинні в заданому розчиннику. Особливий інтерес представляють лікарські речовини для лікування захворювань дихальних шляхів. Мова йде відповідно, зокрема, про бета-міметики, антихолінергічні засоби, протиалергійні засоби, антигістамінні засоби і про стероїди, а також комбінації активних речовин із ними.

У ряді досліджень було знайдено, що в раніше описаних розпилювачах при застосуванні водних розчинів лікарських засобів використовували звичайно як розчинник бідистильовану або зм'якшену(за допомогою іонообмінника) воду. Можуть спостерігатися аномалії при розпиленні. Ці аномалії при розпиленні виглядають як зміна картини розпилення аерозолі з тим наслідком, що в екстремальному випадку через змінений середній розподіл крапель за розміром(зміна частки аерозолі, яка проходить у легені) хворим більше не гарантується точне дозування окремої застосовуваної дози. Ці аномалії при розпиленні виникають особливо тоді, коли розпилювач працює з інтервалами, наприклад, із перервами від приблизно 3 і більше днів між окремими використаннями. Можливо, що ці аномалії при розпиленні, що в екстремальному випадку можуть призвести до виходу розпилювача з ладу, пояснюються мікроскопічними відкладеннями в районі виходу із сопла.

Несподівано було виявлено, що ці аномалії при розпиленні більше не відбуваються, коли до водних лікарських препаратів, що розпиляються, додають певну ефективну кількість комплексоутворювача, зокрема, етилендіамінтетраоцтової кислоти(ЕДТО) або її солей. Водні лікарські препарати відповідно до винаходу містять як розчинник воду, при необхідності можна для підвищення розчинності додати до 70%(об'єм/об'єм (об./об.)) етанолу, переважно від 30 до 60%(об./об.).

Можна додавати інші фармакологічні допоміжні речовини, як, наприклад, консерванти(зокрема, хлорид бензалконію). Переважна кількість консерванту, зокрема, хлориду бензалконію, складає від 8 до 12мг/100мл розчину.

Придатними комплексоутворювачами є фармакологічно прийнятні, особливо, такі, що уже дозволені як лікарські засоби. Особливо придатними є ЕДТО, нітрилотріоцтова кислота, лимонна кислота й аскорбінова кислота, а також їх солі. Особливо динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.

Кількість комплексоутворювача вибирають так, щоб додати ефективну кількість комплексоутворювача для того, щоб не спостерігалось ніяких аномалій при розпиленні.

Для такого комплексоутворювача, як натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, ефективна кількість складає від 10 до 1000мг на 100мл розчину, зокрема, від 10 до 100мг/100мл розчину.

Кращі кількості комплексоутворювача складають від 25 до 75мг на 100мл розчину, зокрема, від 25 до 50мг на 100мл розчину.

Зазначені далі сполучення можуть у принципі застосовуватися як активна речовина або комбінація активних речовин у водних лікарських препаратах відповідно до винаходу. В окремих випадках може бути необхідним для поліпшення розчинності використання або більш високого вмісту спирту, або навіть агента розчинення.

Тіотропію бромід, 3-[(гідроксиди-2-тіенілацетил)окси]-8,8-диметил-8-азоніабіцикло[3.2.1]окт-6-ен бромід Як бета-міметики:

бамбутерол	бітолтерол	карбутерол	формотерол
кленбутерол	фенотерол	гексопреналін	прокатерол

ібутерол	пірбутерол	сальметерол	тулобутерол
репротерол	сальбутамол	сульфонтерол	тербуталін

1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-2-[4-(1-бензимидазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]-етанол,  
еритро-5'-гідрокси-8'-(1-гідрокси-2-ізопропіламінобутил)-2Н-1,4-бензоксазин-3-(4Н)-он,  
1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-(трет-бутиламіно)етанол,  
1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціан-5-фторфеніл)-2-(трет-бутиламіно)етанол.

Як антихолінергічні засоби:

іпратропію бромід, окситропію бромід, троспію хлорид, метобромід складного ефіру N-b-фторетилнортропіну і бензилової кислоти.

Як стероїди: будесонід, беклометазон (або 17,21-дипропіонат), дексаметазон-21-ізонікотинат, флунізолід.

Як протиалергічні засоби: динатрійхромоглікат. Недохроміл, епінастин.

Приклади стероїдів, що можуть застосовуватися в лікарському препараті за винаходом як активні речовини:

сератродаст	мікофенолят мофетил,
пранлукаст	зілейтон
бутиксокорт	будесонід
дефлазакорт	
флутиказон	промедрол
мометазону фуруат	іпредант
беклометазон, Дуглас	ікометазон енбутат
циклометазон	клопреднол
флуокортин бутил,	галометазон
	алклометазон
дефлазакорт	алісактид
циклометазон	гідрокортизону
	бутиратпропіонат
преднікарбат	алклометазону
	дипропіонат
тиксокортала півалат	канестен-НС
лотризон	флутиказону пропіонат
депродон	галопредону ацетат
метилпреднізолону	
ацепонат	мометазону фуруат
мометазон,	мометазон
гідрокортизону ацепонат,	аміноглутетимід
улобетазолу пропіонат	гідрокортизон
триамцинолон,	флуорометолон
мепреднізон	бетаметазон
дексаметазон	флуклоролону ацетонід
медризон	параметазону ацетат
флуоцинолону ацетонід	аристокорту діацетат
депродону пропіонат	мазіпредон
флуоцинонід	
дифлупреднат	бетаметазону валерат
дексаметазонізонікотинат	беклометазону
	дипропіонат
флуокортонкапрокат	формокортал
триамцинолону	
гексаацетонід	клопреднол
формеболон.	клобетазон
ендрісон	флунізолід
гальцинонід	флуазакорт
клобетазол	гідрокортизон-17-
	бутират
дифлоразон	флуокортин
амцинонід,	бетаметазону
	дипропіонат
кортивазол;	бетаметазонадамантоат
флуодексан	трилостан
будесонід	клобетазон
деметекс	тримацинолон
	бенетонід

9 $\alpha$ -хлор-6 $\alpha$ -фтор-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -дигідрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-1,4-андростадиен-17 $\beta$ -метоксикарбоніл-17-пропіонат.

Іншими особливо прийнятними активними речовинами для виготовлення водних лікарських препаратів для інгаляційного застосування є:

$\beta$ -симпатикоміметичні засоби,

наприклад, фенотерол, сальбутамол, формотерол, тербуталін;

антихолінергічні засоби, наприклад, іпратропію бромід, окситропію бромід, тіотропію бромід;

стероїди, наприклад, беклометазону дипропіонат, будесонід, флунізолід;  
пептиди, наприклад, інсулін;  
аналгетичні засоби, наприклад, фентаніл.

Само собою зрозуміло, що, якщо необхідно використовувати такі фармакологічно стерпні форми у вигляді солей, вони розчиняються в розчинниках відповідно до винаходу.

Надалі переваги лікарських препаратів відповідно до винаходу більш докладно пояснюються прикладами.

Як розчин лікарської речовини застосовували розчин іпратропію броміду(концентрація 333мг/100мл) із значенням рН 3,4 і з консервантом, таким, як хлорид бензалконію(концентрація 10мг/100мл). Досліджувані розчини або взагалі не містили ЕДТО, або містили ЕДТО у вигляді динатрієвої солі в концентрації 0,1мг, 1мг, 50мг і 75мг/100мл.

Для випробування застосовували в кожному випадку невикористані пристрої для розпилення Респімат(технічні характеристики: об'єм застосовуваного лікарського препарату близько 15мл, тиск біля 300бар, 2 струмені під тиском вивільняються з двох отворів сопла розміром 5 x 8мкм). Спосіб виділення при випробуванні встановлювали так, що пристрої для розпилення пускали в хід 5 разів, потім на три дні давали спокій, потім знову 5 разів пускали в хід і в такому ритмі і з такими інтервалами діяли далі. У кожній серії вимірів для дослідження використовували 15 пристроїв для розпилення, результати, що відповідають аномаліям при розпиленні, подані в таблиці 1.

Таблиця 1

№ досліду	Концентрація ЕДТО в мг/100мл	Число пристроїв для розпилення з аномаліями при розпиленні	Досліджуваний проміжок часу в днях
1	0мг/100мл	2	20
2	0мг/100мл	5	9
3	0,1мг/100мл	5	6
4	1мг/100мл	6	6
5	50мг/100мл	0	200
6	50мг/100мл	0	200
7	75мг/100мл	0	200
8	75мг/100мл	0	200

Приклади лікарських препаратів(для фенотеролу і іпратропію броміду)

Компоненти	Склад у мг/100мл
Фенотерол	833,3мг
Хлорид бензалконію	10,0мг
ЕДТО у вигляді динатрієвої солі	50,0мг
Соляна кислота(1н.)	скільки потрібно до рН 3,2

Компоненти	Склад у мг/100мл
Іпратропію бромід	333,3мг
Хлорид бензалконію	10,0мг
ЕДТО у вигляді динатрієвої солі	50,0мг
Соляна кислота(1н.)	скільки потрібно до рН 3,4

За аналогією з вищевказаними прикладами одержували такі розчини.

Активна речовина	Концентрація мг/100мл	Хлорид бензалконію	ЕДТО у вигляді і динатрієвої солі	Розчинник
Беротек	104-1667	10мг	50мг	вода
Атровент	83-1333	10мг	50мг	вода
Беродуал (Атровент)	42-667	10мг	50мг	вода
(Беротек)	104-1667	10мг	50мг	вода
Сальбутамол	104-1667	10мг	50мг	вода
Комбівент (Атровент)	167-667	10мг	50мг	вода
(Сальбутамол)	833-1667	10мг	50мг	вода
Ва 679Br (тіотропію бромід)	4-667	10мг	50мг	вода
BEA 2108Br	17-833	10мг	50мг	вода
Оксивент	416-1667	10мг	50мг	вода

Для активних речовин у залежності від дози при одному натисканні і їх розчинності припустимі концентрації в області значень від 10мг до 20000мг/100мл. Наведені дозування розраховуються на основі окремої терапевтично ефективної дози, що становить приблизно 12мл у результаті одного натискання. При зміненому об'ємі окремої дози можуть змінюватися концентрації активної речовини в лікарському препараті.

Для комплексоутворювача(наприклад, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти) область значень концентрацій знаходиться між 10 і 1000мг/100мл(у залежності також від значення рН розчину). Переважаний діапазон становить від 25 до 100мг/100мл.

Кількість хлориду бензалконію повинна бути в області від 8 до 12мг/100мл.

За допомогою 0,1н. або 1н. соляної кислоти встановлювали рН розчинів 3,2 або 3,4. Усі дані про концентрації відносяться до 100мл готового розчину активної речовини.