



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58551

(13) C2

(51) 7 A61K31/015,9/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

## (54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРОДУКТ

1

2

(21) 99116244

(22) 18 05 1998

(24) 15 08 2003

(86) PCT/US98/10155, 18 05 1998

(31) 9710496 2

(32) 21 05 1997

(33) GB

(31) 9803990 2

(32) 25 02 1998

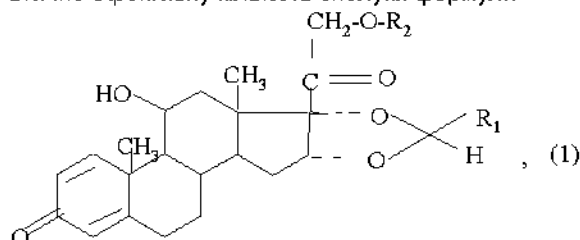
(33) GB

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Олівер Мартін Дж., GB, Фатанія Кану М., GB,  
Скотт Джон С., GB, Муллер Хелгерт, DE(73) МІННЕСОТА МІНІНГ ЕНД МАНУФЕКТУРІНГ  
КОМПАНІ, US

(56) GB 2247680

(57)

1 Фармацевтична композиція, що містить терапев-  
тично ефективну кількість сполуки формули

де R<sub>1</sub> означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або  
феніл, R<sub>2</sub> означає ацетил або ізобутаноїл,  
і пропелент, вибраний із групи, яка включає  
1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-  
гептафторпропан та їх суміш,  
етанол у кількості, ефективній для розчинення  
сполуки формули (1),

та необов'язково поверхнево-активну речовину

2 Фармацевтична композиція за п 1, де сполука  
формули (1) являє собою циклесонід3 Фармацевтична композиція, яка переважно міс-  
тить терапевтично ефективну кількість сполуки  
формули (1) за п 1 та пропелент, вибраний з  
1,1,1,2-тетрафторетану, 1,1,1,2,3,3,3-  
гептафторпропану та їх суміш, та етанол у кілько-  
сті, ефективній для розчинення сполуки формули  
(1)4 Фармацевтична композиція за п 1, де компо-  
зиція містить від 3 до 25 мас. % етанолу5 Фармацевтична композиція за п 4, де компо-  
зиція містить від 5 до 20 мас. % етанолу6 Фармацевтична композиція за п 5, де компо-  
зиція містить від 7 до 12 мас. % етанолу7 Фармацевтична композиція за п 6, де компо-  
зиція містить 8 мас. % етанолу8 Фармацевтична композиція за п 2, яка містить  
від 1 до 8 мг/мл циклесоніду9 Фармацевтична композиція за п 1, де пропелент  
являє собою 1,1,1,2-тетрафторетан10 Фармацевтична композиція за п 1, де пропе-  
лент являє собою 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан11 Фармацевтична композиція за п 9, що містить  
циклесонід у концентрації від 1 до 5 мг/мл у суміші  
етанол, 1,1,1,2-тетрафторетан у масовому  
співвідношенні 8/912 Фармацевтичний продукт, що включає аеро-  
зольний балон, який обладнаний розпоршуваль-  
ним клапаном і містить композицію за п 113 Фармацевтичний продукт за п 12, де клапан  
являє собою дозуючий розпоршувальний клапан14 Фармацевтичний продукт за п 13, де клапан  
включає обкладинку клапана, яка має обідок та  
зв'язану з ним кільцеву прокладку для приєднання  
до аерозольного балона, і канал, який проходить  
через нього,

дозуючий резервуар, який має стінки, що оточують  
зовні внутрішню камеру, впускний отвір, впускний  
кінець та випускний отвір,

подовжений шток клапана, який має заповнюючий  
кінець, розпоршувальний кінець та розпоршуваль-  
ний отвір,

причому випускний кінець дозуючого резервуара  
має герметичне з'єднання з обкладкою клапана,  
впускний кінець штока клапана проходить через  
канал в обкладці клапана та випускний кінець до-  
зуючого клапана й має ковзне герметичне з'єднан-  
ня з обкладинкою клапана,

причому заповнюючий кінець штока клапана про-  
ходить через впускний отвір дозуючого резервуа-  
ра й має з ним ковзне герметичне з'єднання, та  
між спорожнювачем балона, оточуючим дозуючий  
резервуар, і заповнюючим кінцем подовженого  
штока клапана й має прохідний отвір між дозую-  
чим резервуаром та спорожнювачем балона, що  
забезпечує можливість сполучення між впускним  
отвором дозуючого резервуара та аерозольним  
балонам,

(13) C2

(11) 58551

(19) UA

причому шток клапана може пересуватися між розжатим закритим положенням, в якому заповнюючий канал штока клапана забезпечує сполучення через вхідний отвір між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери, при цьому випускний кінець дозуючого резервуара закритий, і стисненим відкритим положенням, в якому випускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні із заповнюючим кінцем клапана та розпорошувальним отвором штока клапана дозволяє сполучатися між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери

15 Фармацевтичний продукт за п 14, який додатково включає адаптер, який має корпус для приєднання до аерозольного балона, елемент, що включає сопло, й приєднаний до розпорошувального кінця штока клапана, та наконечник

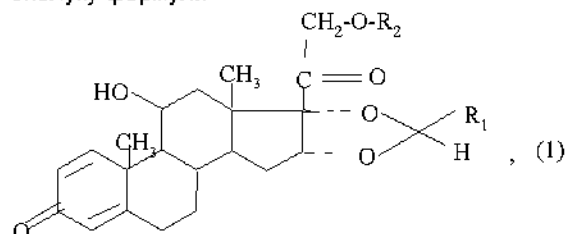
16 Фармацевтичний продукт за п 15, де елемент, який включає сопло, має випускний отвір, направлений у наконечник, причому випускний отвір має діаметр у діапазоні від 0,20 до 0,33 мм

17 Фармацевтичний продукт за п 16, де випускний отвір має діаметр приблизно 0,28 мм

18 Фармацевтичний продукт за п 17, де випускний отвір має довжину форсунки в діапазоні від 0,30 до 0,60 мм

19 Фармацевтичний продукт за п 18, де випускний отвір має довжину форсунки 0,50 мм

20 Фармацевтична аерозольна композиція, що міститься в аерозольному балоні з розпорошувальним клапаном, яка містить сполуку формули

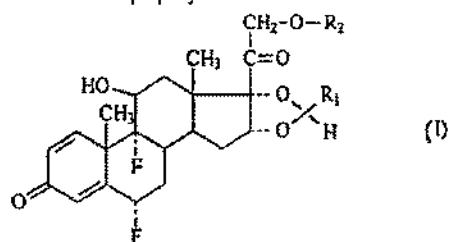


де R<sub>1</sub> означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл, R<sub>2</sub> означає ацетил або ізобутаноїл, і гідрофторвуглецевокисневий пропелент та співрозчинник в кількості, ефективний для розчинення сполуки формули (1)

Даний винахід належить до медичних аерозольних препаратів і, зокрема, до медичних препаратів, які містять 21-ефір прегна- 1,4-дієн-3,20-діон-16,17-ацеталю, придатні для введення шляхом інгаляції

В GB2247680 описані 21-ефіри прегна- 1,4- дієн-3,20-діон-16,17-ацеталю та їх застосування при лікуванні запальних станів

Сполуки мають будову, яка описується такою загальною формулою



де

R<sub>1</sub> означає 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл, та

R<sub>2</sub> означає ацетил або ізобутаноїл

Циклесонід являє собою 21-ізобутират-11β, 16α 17, 21-тетрагідроксипрегна-1,4-дієн-3,2-діона циклічного 16,17-ацеталю з циклогексанкарбоксамальдегідом, яке має будову, що описується формулою (1), в якій відсутні атоми фтора і в якій R<sub>1</sub> означає циклогексил та R<sub>2</sub> означає ізобутаноїл. Цю сполуку оцінювали як антиастматичний засіб і в результаті дослідження його фармакінетичних характеристик було встановлено, що він придатний для приготування композицій, призначених для інгаляції. Циклесонід при оральному введенні всмоктується лише в обмеженій мірі й має низьку системну активність. Концентрація ліків у легенях дуже висока й метаболізм під дією оксидаз печінки є дуже інтенсивним, що зумовлює малий термін

напівжиття ліків у плазмі. Системна активність циклесоніда у три рази нижча активності будесоніда, проте його протизапальна активність вища активності останнього.

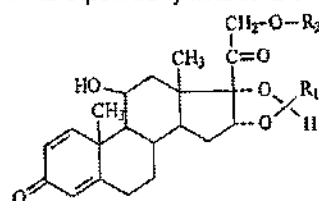
В GB 2247680 запропонована спеціальна композиція, призначена для введення циклесоніда у вигляді аерозолю під тиском шляхом оральної й назальної інгаляції. Запропонована композиція включає циклесонід у вигляді суспензії тонкопідібраних частинок, поверхнево-активної речовини, а саме, сорбітантриолеата, та суміші трьох ХФУ-пропелентів (хлорфторвуглецевокисневих пропелентів) трихлорфторметана, дихлорфторметана й дихлордифторметана. Проте вважається, що ці ХФУ-пропеленти викликають розкладання озону у стратосфері й тому існує необхідність у створенні лікувальних засобів у вигляді аерозольних композицій, в яких використовуються так звані "озономістки" пропеленти.

Клас пропелентів, які, як вважається, здійснюють мінімальну рушійну дію на озон порівнянню з традиційними хлорфторвуглецевокисневими, включають гідрофторвуглецевокисневі, багаточисельні медичні аерозольні композиції з використанням таких пропелентних систем, які описані, наприклад, в EP 0372777, WO 91/040011, WO 91/11173, WO 91/14422, WO 93/11743 та EP 0553298. Всі ці заявки стосуються одержання призначених для введення лікувальних засобів аерозолей, які знаходяться під тиском, й направлені на усунення проблем, пов'язаних з цим новим класом пропелентів, зокрема, проблем, пов'язаних із стабільністю одержуваних фармацевтичних композицій. У заявках запропонована, наприклад, добавка одного або декількох ад'ювантів, таких як спирти, алкани, диметриловий ефір, поверхнево-активних речовин (включаючи фторовані або нефторовані поверхнево-активні речовини, карбонові

кислоти, поліетоксидати й т.ін.)

Проте, незважаючи на різноманітні підходи, які використовуються при виготовленні ліків, призначених для застосування у вигляді аерозолю для інгаляції, все ще часто виникають багаточисельні серйозні труднощі й невизначеності при намаганні розробити композицію, яка б мала фізичну й хімічну стабільність, й не містила б ХФУ, яка була б придатна для надійного введення точної дози ліків, які мають відповідний діапазон розмірів часток. Зокрема, існує необхідність у медичному аерозольному препараті, який не містить ХФУ, і включає циклосонід (або подібні до них молекули), хімічно і фізично стабільний і придатний для введення в дихальну систему пацієнта.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що на відміну від використовуваного в прототипах способу приготування препарату на основі циклосоніда у вигляді суспензії найкраще готувати препарат на основі циклосоніда у вигляді фізично й хімічно стабільного розчину у композиціях, які включають гідрофторуглецеві окисневі пропелленти. В даному винаході запропонована фармацевтична композиція, яка включає терапевтично ефективну кількість сполук формули



де  
R1 означає 1-бутил, 2-бутил, циклогексил або феніл, й

R2 означає ацетил або ізобутаноїл, й гідрофторуглецеві окисневі пропеллент, переважно пропеллент, вибраний із групи, яка включає 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан та їх суміш, і співрозчинник, краще етанол, де етанол присутній у кількості, ефективній для розчину сполук формули (1), й необов'язково поверхнево-активна речовина.

Сполуки формули (1) переважно представляють собою циклосонід і, як правило, присутні у концентрації від 1 до 8мг/мл, краще від 1 до 5мг/мл.

Композиція, як правило, містить від 3 до 25мас %, переважно від 5 до 20мас %, найкраще від 7 до 12мас % етанолу.

Пропеллент переважно включає гідрофторалкан, зокрема, пропеллент 134а, пропеллент 227 або їх суміш, як правило, в масовому співвідношенні приблизно 50/50. Найчастіше пропеллент представляє собою пропеллент 134а.

Композиції можуть включати поверхнево-активну речовину, але переважно не містять поверхнево-активної речовини. Переважно композиції не містять других ексципієнтів.

Переважно композиції містять від 1 до 5мг/мл циклосоніда, 8мас % етанолу й пропеллент 134а.

Композиції можуть бути виготовлені шляхом внесення необхідної кількості ліків в аерозольний балон, установки на флакон клапана шляхом обжимання для герметизації та введення через кла-

пан попередньо приготовленої суміші пропеллента й етанолу. Балон установлюють в ультразвукову баню для забезпечення розчинення ліків.

В альтернативному варіанті композиції можуть бути одержані шляхом приготування концентрата ліків з етанолом й добавкою цього концентрата до попередньо охолодженого пропелленту в мірній посудині. Отриманою композицією заповнюють балони.

Композиціями можуть бути заповнені пластикові, металічні або скляні балони. Придатні пластичні включають поліетилентерефталат, кращим металом є алюміній.

Балони оснащені дозуючим розпорошувальним клапаном, наприклад, випускаючим 50мкл при кожному натисканні. Придатний дозуючий розпорошувальний клапан, включає обкладинку клапана, яка має обідок та зв'язану з ним кільцеву прокладку для приєднання до аерозольного балона, й канал, який проходить через нього.

дозуючий резервуар, який має стінки, оточуючі зовні внутрішню камеру, впускний отвір, впускний кінець й випускний отвір,

подовжений шток клапана, який має заповнюючий канал, заповнюючий кінець, розпорошувальний кінець й розпорошувальний отвір,

причому випускний кінець дозуючого резервуара має герметичне з'єднання з обкладинкою клапана, випускний кінець

штока клапана проходить через канал в обкладинці клапана й випускний кінець дозувального клапана й має сквозяче герметичне з'єднання з обкладинкою клапана,

причому заповнюючий кінець штока клапана проходить через впускний отвір дозувального резервуара й має з ним сквозяче геометричне з'єднання, і між опорожнювачем балона, який оточує дозувальний резервуар, й заповнюючим кінцем подовженого штока клапана й має прохідний отвір між дозуючим резервуаром й опорожнювачем балона, що забезпечує сполучення між впускним отвором дозуючого резервуара й аерозольним балоном,

причому шток клапана може пересуватися між розкритим закритим положенням, в якому заповнюючий канал штока клапана забезпечує сполучення через вхідний отвір між внутрішньою та зовнішньою частинами дозуючої камери, при цьому випускний кінець дозуючого резервуара закритий, й стиснутий відкритим положенням, в якому впускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні з заповнюючим кінцем клапана й розпорошувальний отвір штока клапана дозволяє сполучатися між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери.

Придатним клапаном є клапан, який надходить у продаж під торговельним знаком SPRAYMISER.

Надалі винахід буде описаний на прикладі наведених креслень, де

На фіг 1 зображено поперечний розріз дозуючого розпорошувального клапана, придатного для застосування відповідно до винаходу,

На фіг 2 зображено поздовжній розріз адаптера для приєднання аерозольного балона, оснащеного дозуючим

розпорошувальним клапаном, придатним для застосування відповідно до винаходу

На фіг 3 зображений вид спереду адаптера, зображеного на фіг 2, а на фіг 4 представлено детальне зображення області X, зображеної на фіг 2

Клапан, зображений на фіг 1, включає обкладинку (2) клапана й зв'язану з нею кільцеву прокладку (4) для приєднання до аерозольного балона. Кільцева прокладка (4) передусім може бути виготовлена із співполімера етилена й бутілена, наприклад, співполімера, який поставляється в продаж фірмою Union Carbide під товарним знаком FLEXOMER GERS 1085NT

Дозуючий резервуар (6) має стінки, оточуючі дозувальну камеру (8), яка має впускний кінець, з'єднаний з затвором (10) резервуара й випускний кінець, з'єднаний з діафрагмою (12). Подовжений шток (14) клапана, який має заповнюючий клапан (16), розпорошувальний кінець (18) й розпорошувальний отвір (20), проходить через ущільнення у вигляді діафрагми (12) й затвора (10) резервуара обкладинки клапана й дозуючої камери

Затвор резервуара й діафрагму переважно виготовляють із співполімера бутадієна й акрилонітрила, наприклад, типу DB-218, який поставляється в продаж фірмою American Gasket & Rubber Company

Всередині опоржнювача (22) балона розташований дозуючий резервуар (6) й шток клапана так, що каплярний канал (24) проходить між дозуючим резервуаром й опоржнювачем балона, який дозволяє аерозольній композиції проходити з аерозольного балона до впускного кінця дозувальної камери

Шток (14) клапана може пересуватися між розкритим закритим положенням, в якому заповнюючий канал (16) в штоці клапана дозволяє вільно сполучатися через впускний отвір між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери і в якому випускний кінець дозуючого резервуара закритий, й відкритим стиснутим положенням, в якому впускний отвір дозуючого резервуара знаходиться в герметичному з'єднанні з заповнюючим кінцем штока клапана й розпорошувальний отвір у штоці клапана дозволяє вільно сполучатися між внутрішньою й зовнішньою частинами дозуючої камери. Шток (14) клапана повертається в розкриті закриті положення за допомогою пружини (15)

На фіг 2-4 зображений адаптер типу "нажми й дихай" для аерозольного балона, оснащеного дозуючим клапаном, придатним для застосування відповідно до винаходу. Адаптер містить корпус (30) й наконечник (32). Всередині корпусу (30) розташовуються декілька ребер (34) для фіксації й підтримання аерозольного балона (не зображено) в правильному положенні. Розпорошувальний кінець подовженого штока дозуючого розпорошувального клапана, розташований всередині елемента (36), який містить сопло. Адаптер виготовляють із поліпропілена або поліетилену з великою щільністю. Проте, для забезпечення доброї герметизації між штоком (14) клапана й центральним каналом (38) краще використовувати поліетилен з великою щільністю

Як показано на фіг 4, елемент (36), який вклю-

чає сопло, має центральний канал (38) з конусо-подібним вхідним отвором (40) для входження штока клапана. Шток клапана входить до тих пір, поки не торкається виступу (42). При використанні для інгаляції пацієнт вставляє наконечник у рот й нажимає на основу аерозольного балона. В результаті переміщення подовженого штока клапана відносно дозуючого резервуара розпорошувальний отвір входить у дозуючий резервуар і його вміст під тиском проходить через розпорошувальний кінець подовженого штока клапана у вхідну камеру (44) елемента (36), який включає сопло, й виходить назовні через отвір (46). Струмінь (факел) крапель розміру, придатного для вдихання, направляється із отвору (46) в рот (32) для інгаляції пацієнта

Було встановлено, що розміри отвору (46) можуть здійснювати суттєвий вплив на фракції композиції, яка вдихається, розпорошуваної із наконечника адаптера. Як довжина форсунки "1", так і діаметр "d" отвору (46) впливає на введення композиції в легені. Це часто оцінюють за допомогою тестів "in vitro", при якому використовують пристрій типу Andersen Cascade Impactor, як описано в Фармакопеї США. У відповідності з тестом по Андерсену доза, яка вдихається, визначається як маса ліків, що потрапляє на пластини з 3 по 7 та фільтр інерційного сепаратора часток при одноразовому приведенні в дію інгалятора. Оптимальні розміри також залежать від конкретної розпорошувальної композиції. Як правило, доставка лікувального засобу зростає із збільшенням діаметра отвору "d" та із збільшенням довжини форсунки "1". Проте, вдихувані у відповідності з тестом по Андерсену дози збільшуються із зменшенням діаметра отвору "d"

Шляхом вибору конкретних розмірів отвору сопла можна досягти того, що вдихувана доза у відповідності з тестом по Андерсену з використанням пристрою, що розпорошує 200мкг циклесоніда при одноразовому приведенні в дію клапана, буде перевищувати 120мкг без суттєвого відхилення від рекомендацій по доставці ліків. Таким чином, пацієнт має можливість одержувати більшу, ніж завжди частину розпорошувальних ліків, які досягають легенів, без використання надлишків ліків в пристрої або продукту, який не задовольняється регулюючим обмеженням

Було встановлено, що для композицій, які містять від 5 до 10мас % етанолу, добре вдихувані дози досягаються при діаметрі отвору "d" в діапазоні від 0,20 до 0,33мм, переважно приблизно 0,28мм, та при довжині форсунки "1" в діапазоні від 0,30 до 0,60мм, переважно приблизно 0,50мм

Винахід буде проілюстровано на приведених нижче прикладах

У всіх прикладах у дужках указаний відсотковий вміст етанолу у суміші етанол/пропеллент

#### Приклад 1

	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (5%)	67,800
P227	1287,200
	1356,000

#### Приклад 2

Мг/мл

Циклесонід	5,000
Етанол (5%)	67,800
П227	1283,200
	1356,000
Приклад 3	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (20%)	244,800
П227	978,200
	1224,000
Приклад 4	
	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (20%)	244,800
П227	947,200
	1224,000
Приклад 5	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (7%)	82,740
П227	1098,260
	1182,000
Приклад 6	
	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (7%)	82,740
П134a	1094,260
	1182,000
Приклад 7	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (20%)	220,800
П134a	882,200
	1104,000
Приклад 8	
	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (8%)	220,800
П134a	878,200
	1104,000
Приклад 9	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (8%)	102,160
П227	586,920
П134a	586,920
	1277,000
Приклад 10	
	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (8%)	102,160
П277	584,920
П134a	584,920
	1277,000

Приклад 11	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол (12%)	126,500
П277	568,750
П134a	568,750
	1265,000
Приклад 12	
	Мг/мл
Циклесонід	5,000
Етанол (12%)	126,500
П277	568,750
П134a	568,750
	1151,000
Приклад 13	
	Мг/мл
Циклесонід	1,000
Етанол	94,800
П134a	1090,200
	1186,000
Приклад 14	
	Мг/мл
Циклесонід	2,000
Етанол	94,720
П134a	1089,280
	1186,000
Приклад 15	
	Мг/мл
Циклесонід	4,000
Етанол	94,560
П134a	1087,440
	1186,000
Приклад 16	
	Мг/мл
Циклесонід	4,000
Олеїнова кислота	0,237
Етанол	94,541
П134a	1087,222
	1186,000

Всі композиції із прикладів 1-15 представляли собою прозорі безкольорові розчини, в яких циклесонід знаходився в повністю розчиненому стані

Композиції із прикладів 13-15 були піддані тестуванню стосовно стабільності протягом декількох місяців і виявились фізично й хімічно стабільними

Хоча винахід описаний на прикладах переважних композицій та інгредієнтів, варто розуміти, що вони не направлені на обмеження його рамок. Навпаки, спеціалістам з даної галузі повинно бути зрозумілим, що в рамках даного винаходу в композицію необов'язково можуть бути включені будь-які інгредієнти, такі, як корригенти, консерванти, додаткові діючі речовини та т.ін.

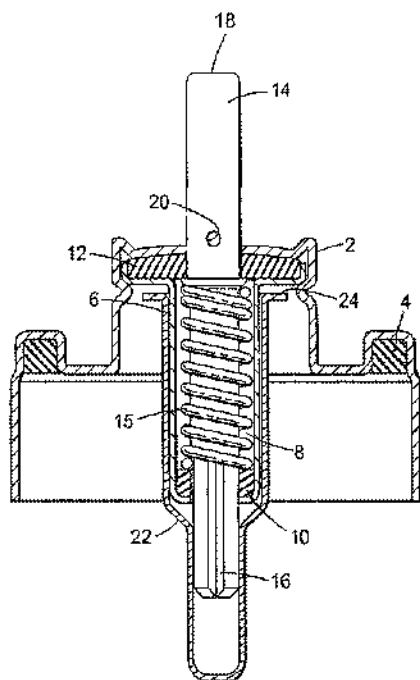


Fig. 1

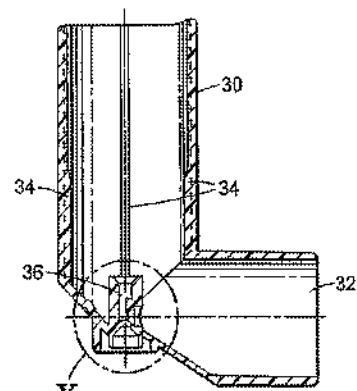


Fig. 2

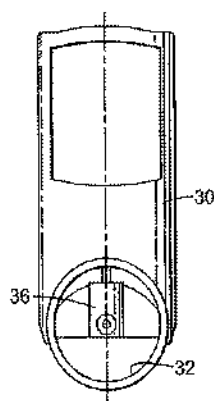


Fig. 3

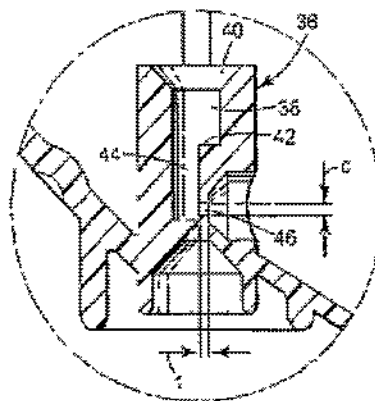


Fig. 4