



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89789** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 9/12**  
**A61K 31/46**  
**A61P 11/06 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) СУСПЕНЗІЙНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО РОЗПИЛЮЮТЬСЯ У ВИГЛЯДІ АЕРОЗОЛЮ, З TG 227 EA АБО TG 134A ЯК ПРОПЕЛЕНТОМ**

1

(21) а200700757  
(22) 25.06.2005  
(24) 10.03.2010  
(86) PCT/EP2005/006865, 25.06.2005  
(31) 10 2004 032 322.4  
(32) 02.07.2004  
(33) DE  
(31) 10 2005 023 334.1  
(32) 17.05.2005  
(33) DE  
(46) 10.03.2010, Бюл.№ 5, 2010 р.  
(72) ШМЕЛЬЦЕР КРИСТЕЛЬ, DE, ФРЬОМДЕР АР-  
НЕ, DE  
(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE  
(56) WO 00/33892 A 15.06.2000  
US 5955058 A 21.09.1999  
(57) 1. Суспензія для аерозольного розпилення,  
яка містить частинки діючої речовини з хімічно  
зв'язаною водою та принаймні 85 мас. % пропелен-  
ту TG 227ea або пропеленту TG 227ea у суміші із  
принаймні одним іншим пропелентом, вибраним із  
групи, яка включає пропан, бутан, пентан, димети-  
ловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізо-  
пентан і неопентан, яка **відрізняється** тим, що  
вона поряд з хімічно зв'язаною з діючою речови-  
ною водою містить додаткову, вільну воду, де дію-  
ча речовина вибрана із солі іпратропію або солі  
тіотропію, краще іпратропійброміду або тіотропій-  
броміду, найкраще моногідрату іпратропійброміду  
або моногідрату тіотропійброміду, та де кількість  
води становить від 50 до 350 част./млн.  
2. Суспензія для аерозольного розпилення за п. 1,  
яка **відрізняється** тим, що кількість води стано-  
вить від 50 до 230 част./млн.  
3. Суспензія для аерозольного розпилення за п. 1  
або п. 2, яка **відрізняється** тим, що вона містить  
кристалічні частинки діючої речовини, які зв'язують  
воду у вигляді кристалізаційної води, гідрату або  
комплексу.  
4. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вміст діючої речовини становить від 0,001  
до 5 %, переважно від 0,002 до 3 %, насамперед  
від 0,002 до 2 %.

2

5. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вона як інші компоненти містить поверх-  
нево-активні речовини, ад'юванти, антиокисники  
і/або смакові речовини.  
6. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вона як поверхнево-активні речовини міс-  
тить одну або декілька сполук, вибраних із групи,  
яка включає полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет  
(Myvacet) 9-45, мівацет 9-08, ізопропілміристат,  
олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленглі-  
коль, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтриолеат,  
гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцери-  
лмоностеарат, гліцерилмоноорицинолеат, цетило-  
вий спирт, олеїлолеат, стеариловий спирт, цетил-  
піридинійхлорид, блокспівполімери, природне  
масло, етанол і ізопропанол.  
7. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вона як ад'юванти містить одну або декі-  
лька сполук, вибраних із групи, яка включає ала-  
нін, альбумін, аскорбінову кислоту, аспартам, бе-  
таїн, цистеїн, фосфорну кислоту, азотну кислоту,  
соляну кислоту, сірчану кислоту та лимонну кисло-  
ту.  
8. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вона як антиокисники містить одну або  
декілька сполук, вибраних із групи, яка включає  
аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, едетат на-  
трію, едітинову кислоту, токоферолі, бутилгідрок-  
ситолуол, бутилгідроксіанізол і аскорбілпальмітат.  
9. Суспензія для аерозольного розпилення за  
будь-яким з попередніх пунктів, яка **відрізняється**  
тим, що вона крім діючої речовини, води та пропе-  
ленту або пропелентів не містить ніяких інших  
компонентів.  
10. Ємність для її заповнення суспензією, що міс-  
тить пропелент, для аерозольного розпилення за  
будь-яким з пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що  
вона оснащена прийнятним клапаном, який конди-  
ціонується перед застосуванням для приведення  
до норми вмісту в ньому води.

(19) **UA** (11) **89789** (13) **C2**

11. Ємність, яка містить аерозоль з пропелентом

за одним з пп. 1-9.

Даний винахід стосується композицій зі стисненим газом для дозованих аерозолів, у яких лікарська речовина суспендована в TG 227ea (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропані) або TG 134a (1,1,1,2-тетрафторетані) як пропеленті, а також їх застосування для приготування лікарського засобу. Пропоновані у винаході композиції переважно являють собою композиції для аерозольної інгаляції.

З початку публічної дискусії про наявність у певних фторхлорвуглеводнів потенціалу, що виснажує озоновий шар Землі, ведуться інтенсивні роботи з пошуку альтернативних пропелентів для фармацевтичних дозованих аерозолів. З початку 1990-х років відомо про можливість використання пропеленту TG 227ea або TG 134a як подібного альтернативного пропеленту для аерозолів.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що композиції з пропелентом TG 227ea або TG 134a та з суспендованими в ньому частинками діючої речовини можна стабілізувати, якщо пропелент або суміш пропелентів містить певну кількість води.

У пропонованих у винаході композиціях з пропелентом як останній використовують TG 227ea і/або TG 134a, необов'язково в суміші з одним або декількома іншими пропелентами, переважно вибраними із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізопентан і неопентан.

Відповідно до винаходу кращі ті суспензії, які як пропелент містять тільки TG 227ea або тільки TG 134a. При використанні у пропонованих у винаході суспензійних композиціях суміші з пропелентів TG227ea і TG134a масове співвідношення, у якому можуть використатися обидва цих пропеленти, вибирається довільно за умови обов'язкової наявності пропеленту TG 227ea. При використанні зазначених пропелентів у сумішах з одним або декількома іншими пропелентами, вибраними із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізопентан і неопентан, на частку такого іншого пропеленту бажано повинно припадати менше 60%, більш краще менше 40%, особливо краще менше 30%.

Як діючі речовини в пропонованих у винаході суспензійних композиціях краще використовувати ті діючі речовини, частинки яких містять у своїй структурі у введеному в неї або зв'язаному з нею вигляді одну або декілька молекул води. При цьому вода може бути присутньою не тільки у фізично змішаному із частинками діючої речовини вигляді. У кращому варіанті під частинками діючої речовини маються на увазі кристали, а під водою мається на увазі кристалізаційна вода або координаційно зв'язана або хімічно зв'язана іншим способом вода, як, наприклад, у гідратах. Ця форма введення води нижче називається також хімічно зв'язаною

водою. У подібних випадках вода звичайно впливає також на кристалічну структуру молекули діючої речовини.

У кращому варіанті в пропонованих у винаході суспензійних композиціях використовують інгаляційно ефективні сполуки, і, отже, пропоновані у винаході суспензійні композиції призначені переважно для інгаляції.

Щодо цього особливо краще застосування лікарських речовин, вибраних із групи, яка включає антихолінергічні засоби, бетаіметики, стероїди, інгібітори фосфодіестерази IV (PDE IV), антагоністи LTD4, інгібітори EGFR-кінази, протиалергічні засоби, похідні алкалоїдів ріжків, триптани, CGRP-антагоністи, інгібітори фосфодіестерази V (PDE V), а також комбінації подібних діючих речовин, наприклад, комбінації з бетаіметиків і антихолінергічних засобів або комбінації з бетаіметиків і протиалергічних засобів. При використанні комбінацій діючих речовин принаймні одна з них містить хімічно зв'язану воду. Краще використовувати діючі речовини, які містять антихолінергічні засоби, у вигляді монопрепаратів або у вигляді комбінованих препаратів.

Нижче наведені конкретні приклади біологічно активних компонентів або їх солей.

Застосовувані антихолінергічні засоби краще вибирати із групи, яка включає тіотропійбромід, окситропійбромід, флутропійбромід, іпратропійбромід, солі глікопіронію, тропііхлорид, толтеродин, метобромід тропенолового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 2-фтор-2,2-дифенілоцтової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 2-фтор-2,2-дифенілоцтової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 3,3',4,4'-тетрафторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 3,3',4,4'-тетрафторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 3,3'-дифторбензилової кислоти, метобромід скопінового ефіру 3,3'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-фторфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-фторфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру бензилової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 2,2-дифенілпропіонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтро-

пінового ефіру 9-метилфлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-метилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру 9-гідроксифлуорен-9-карбонової кислоти, метобромід циклопропілтропінового ефіру метилового ефіру 4,4'-дифторбензилової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід скопінового ефіру 9-гідроксиксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-метилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-етилксантен-9-карбонової кислоти, метобромід тропенолового ефіру 9-диформетилксантен-9-карбонової кислоти та метобромід скопінового ефіру 9-гідроксиметилксантен-9-карбонової кислоти, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх сольватів і/або гідратів.

Застосовувані бетаміметики краще вибирати із групи, яка включає албутерол, бамбутерол, бітолерол, бромксерол, карбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, гексопреналін, ібутерол, ізотарин, ізопреналін, левосалбутамол, мабутерол, мелуадрин, метапротеренол, оркипреналін, пірбутерол, прокатерол, репротерол, римітерол, ритодрин, салметерол, салмефамол, сотеренот, сульфотерол, тіарамід, тербуталин, толубутерол, CHF-1035 HOKU-81, KUL-1248, 3-(4-{6-[2-гідрокси-2-(4-гідрокси-3-гідроксиметилфеніл)етиламіно]гексилокси}бутил)бензолсульфонамід, 5-[2-(5,6-діетиліндан-2-іламіно)-1-гідроксietил]-8-гідрокси-1Н-хінолін-2-он, 4-гідрокси-7-[2-{[3-(2-фенілетокси)пропіл] сульфоніл}етил]аміноетил-2(3Н)-бензотіазолон, 1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[3-(4-метоксибензиламіно)-4-гідроксифеніл]-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-метоксибензил)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-метоксибензил)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксибензил)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксибензил)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідрокси-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксибензил)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-трет-бутиламіноетанол і 1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціано-5-фторфеніл)-2-(трет-бутиламіно)етанол, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів і/або гідратів.

Застосовувані стероїди краще вибирати із групи, яка включає преднізолон, преднизон, бутиксокортизон, RPR-106541, флунісолід, беклометазон, триамцинолон, будесонід, флутиказон, мометазон, циклесонід, рофлепонід, ST-126, дексаметазон, (S)-фторметиловий ефір 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-17 $\alpha$ -[(2-фуранілкарбоніл)окси]-11 $\beta$ -гідрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 $\beta$ -

карботіонової кислоти, (S)-(2-оксотетрагідрофуран-3S-іловий) ефір 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -дифтор-11 $\beta$ -гідрокси-16 $\alpha$ -метил-3-оксо-17 $\beta$ -пропіонілоксандроста-1,4-дієн-17 $\beta$ -карботіонової кислоти та етілпреднол-дихлорацетат (BNP-166), необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх солей і похідних, їх сольватів і/або гідратів.

Застосовувані інгібітори PDE IV краще вибирати із групи, яка включає енпрофілін, теофілін, рофлуміласт, арифло (циломіласт), CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), AWD-12-281 (GW-842470), N-(3,5-дихлор-1-оксопіридин-4-іл)-4-диформетокси-3-циклопропілметоксибензамід, NCS-613, пумафентин, (-)-n-[(4aR\*,10bS\*)-9-етокси-1,2,3,4,4a, 10b-гексагідро-8-метокси-2-метилбензо[s][1,6]нафтиридин-6-іл]-N,N-діізопропілбензамід, (R)-(+)-1-(4-бромбензил)-4-[(3-циклопентилокси)-4-метоксибензил]-2-піролідон, 3-(циклопентилокси-4-метоксибензил)-1-(4-N'-[N-2-ціано-S-метилізотіоуреїдо]бензил)-2-піролідон, цис-[4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибензил)циклогексан-1-карбоніву кислоту], 2-карбометокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-диформетоксибензил)циклогексан-1-он, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-диформетоксибензил)циклогексан-1-ол], (R)-(+)-етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксибензил)піролідин-2-іліден]ацетат, (S)-(-)-етил[4-(3-циклопентилокси-4-метоксибензил)піролідин-2-іліден]ацетат, CDP840, Bay-198004, D-4418, PD-168787, T-440, T-2585, арофілін, атизорам, V-11294A, CI-1018, CDC-801, CDC-3052, D-22888, YM-58997, Z-15370, 9-циклопентил-5,6-дігідро-7-етил-3-(2-тієніл)-9Н-піразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло [4,3-а]піридин і 9-циклопентил-5,6-дигідро-7-етил-3-(трет-бутил)-9Н-піразоло[3,4-с]-1,2,4-триазоло [4,3-а]піридин, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, сольватів і/або гідратів.

Застосовувані антагоністи LTD4 краще вибирати із групи, яка включає монтелукаст, 1-(((R)-3-(2-(6,7-дифтор-2-хінолініл)етеніл)феніл)-3-(2-(2-гідрокси-2-пропіл)феніл)тіо)метилциклопропанову кислоту, 1-(((1(R)-3-(3-(2-(2,3-дихлортієно[3,2-b]піридин-5-іл)-(E)-етеніл)феніл)-3-(2-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл)пропіл)тіо)метил)циклопропанову кислоту, пранлукаст, зафірлукаст, [2-[[2-(4-трет-бутил-2-тіазоліл)-5-бензофураніл]оксиметил]феніл]оцтову кислоту, MCC-847 (ZD-3523), MN-001, MEN-91507 (LM-1507), VUF-5078, VUF-K-8707 і L-733321, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів, необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, а також необов'язково у вигляді їх солей і похідних, їх сольватів і/або гідратів.

Застосовувані інгібітори EGFR-кінази краще вибирати із групи, яка включає цетуксимаб, трастуумаб, ABX-EGF, Mab ICR-62, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопропілметоксифіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[[4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл]-аміно]-7-циклопентилоксифіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[[4-((R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-

іл)аміно]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-3-іл)окси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-((S)-метил-2-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[(4-[N-(тетрагідропіран-4-іл)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-циклопропілметоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(4-[N-(2-метоксіетил)-N-метиламіно]-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-циклопентилоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-[(R)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6,7-біс-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-(4-гідроксифеніл)-7Н-піроло[2,3-d]піримідин, 3-ціано-4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(4-(N,N-диметиламіно)-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-етоксихінолін, 4-[(R)-(1-фенілетил)аміно]-6-[(4-(R)-6-метил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[(4-(морфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]-7-[(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-[(4-(5,5-диметил-2-оксоморфолін-4-іл)-1-оксо-2-бутен-1-іл)аміно]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-[4-(2-оксоморфолін-4-іл)піперидин-1-іл)-етокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-аміноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-метансульфоніламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-3-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(піперидин-3-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-(2-ацетиламіноетил)піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-етоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{транс-4-[(морфолін-4-іл)карбоніламіно]циклогексан-1-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[(піперидин-1-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[(2-метоксіацетил)піперидин-4-ілокси]-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(тетрагідропіран-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(цис-4-[N-[(піперидин-1-іл)карбоніл]-N-метиламіно]циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-{цис-4-[(морфолін-4-іл)карбоніламіно]циклогексан-1-ілокси}-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[2-(2-оксопіролідин-1-іл)етил]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-ацетилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіна-

золін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-(1-метансульфонілпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метилпіперидин-4-ілокси)-7-(2-метоксіетокси)хіназолін, 4-[(3-етинілфеніл)аміно]-6-1-[(морфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[(N-метил-N-2-метоксіетиламіно)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-етилпіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[цис-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[цис-4-(N-ацетил-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-метиламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[транс-4-(N-метансульфоніл-N-метиламіно)циклогексан-1-ілокси]-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-диметиламіноциклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(транс-4-{N-[(морфолін-4-іл)карбоніл]-N-метиламіно} циклогексан-1-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-[2-(2,2-диметил-6-оксоморфолін-4-іл)етокси]-7-[(S)-(тетрагідрофуран-2-іл)метокси]хіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-метансульфоніл-піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-(1-ціанопіперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін і 4-[(3-хлор-4-фторфеніл)аміно]-6-1-[(2-метоксіетил)карбоніл]піперидин-4-ілокси)-7-метоксихіназолін, необов'язково у вигляді їх рацематів, енантіомерів або діастереомерів і необов'язково у вигляді їх фармакологічно прийнятних кислотно-адитивних солей, їх сольватів і/або гідратів.

Під кислотно-адитивними солями, які перераховані вище сполуки здатні за певних умов утворювати з фармакологічно сумісними кислотами, маються на увазі, наприклад, солі із групи, яка включає гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідросульфат, гідрофосфат, гідрометансульфонат, гідронітрат, гідромалеат, гідроацетат, гідробензоат, гідрокитрат, гідрофумарат, гідротартрат, гідроксалат, гідросукцинат, гідробензоат і гідроптолуолсульфонат, кращі серед яких гідрохлорид, гідробромід, гідросульфат, гідрофосфат, гідрофумарат і гідрометансульфонат.

Як протиалергічні засоби можуть використатися динамічні кромоглікати і недокромілі.

Як похідні алкалоїдів ріжків можуть використовуватися дигідроерготамін і ерготамін.

Для інгаляції використовуються лікарські засоби із зазначеними вище діючими речовинами, а також їх солями, складними ефірами та комбінаціями з таких діючих речовин, солей і складних ефірів.

На частку суспендованої лікарської речовини в готовій лікарській формі припадає від 0,001 до 5%, переважно від 0,005 до 3%, насамперед від 0,01 до 2%. Поверхнево-активні речовини додають у кількостях від 0,01 до 10%, переважно від 0,05 до

5%, насамперед від 0,05 до 3% (зазначені у відсотках дані являють собою масові відсотки (мас. %)).

При використанні моногідрату іпратропійброміду вміст іпратропію в пропонованих у винаході суспензіях бажано повинен становити від 0,001 до 1%, насамперед від 0,005 до 0,5%. Особливо кращі відповідно до винаходу суспензії з вмістом іпратропію від 0,01 до 0,1%.

При використанні салбутамолу і його солей вміст салбутамолу в пропонованих у винаході суспензіях бажано повинен становити від 0,005 до 5%, насамперед від 0,025 до 2,5%. Особливо кращі відповідно до винаходу суспензії з вмістом салбутамолу від 0,05 до 1%.

При використанні моногідрату тіотропійброміду вміст тіотропію в пропонованих у винаході суспензіях бажано повинен становити від 0,001 до 1%, насамперед від 0,0012 до 0,8%. Особливо кращі відповідно до винаходу суспензії з вмістом тіотропію від 0,002 до 0,5%, найбільш краще від 0,008 до 0,4%.

Під всіма діючими речовинами, наприклад, тіотропієм або іпратропієм, у кожному випадку маєтись на увазі вільний амонієвий катіон. Пропоновані у винаході суспензії, що містять пропелент, в одному з варіантів відрізняються тим, що вони містять тіотропій або іпратропій у вигляді кристалічних моногідратів. Відповідно до цього даний винахід у кращому варіанті стосується суспензій, які містять кристалічний моногідрат тіотропійброміду або моногідрат іпратропійброміду. При використанні моногідрату тіотропійброміду особливий інтерес становлять суспензії, які містять кристалічний моногідрат тіотропійброміду в кількості від 0,001 до 0,62%, більш краще від 0,002 до 0,5%, особливо краще від 0,002 до 0,06%.

Відповідно до даного винаходу наведені у відсотках дані завжди являють собою масові відсотки (мас. %). При зазначенні масових часток тіотропію в масових відсотках відповідні значення для кристалічного моногідрату тіотропійброміду, застосування якого краще згідно з даним винаходом, одержують множенням на коефіцієнт перерахунку, який дорівнює 1,2495. Сказане аналогічним чином стосується й іпратропію.

При використанні безводних пропелентів до них відповідно до винаходу домішують невелику кількість води. Разом з тим відповідно до винаходу можливе використання й пропелентів, що містять воду, які при цьому при їх застосуванні повинні містити певну кількість води. Така додана, відповідно присутня вода відмінна в готовій суспензійній композиції від води, яка є присутньою в одній з діючих речовин або в допоміжних речовинах у хімічно зв'язаному вигляді. Подібна не зв'язана хімічно вода згідно з даним винаходом позначається також як вільна вода для її відмежування від молекулярно, відповідно хімічно зв'язаної з діючою речовиною води.

При створенні винаходу було встановлено, що при занадто малому відносному вмісті води відбувається зміна суспендованих частинок діючої речовини. З іншого боку було встановлено також, що й при занадто високому вмісті води відбувається зміна розмірів частинок діючої речовини. Оптима-

льний же вміст води можна визначати індивідуально для кожної діючої речовини. При цьому було встановлено, що в загальному випадку кількість води у пропеленті TG 227ea або в його суміші із пропелентами із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізопентан і неопентан, бажано повинна становити від 10 до 1000 част./млн, більш краще від 50 до 500 част./млн, найбільш краще від 100 до 450 част./млн.

У випадку композицій, які містять моногідрат іпратропійброміду, із пропелентом TG 227ea найбільш кращий вміст води в композиції становить від 20 до 500 част./млн, насамперед від 50 до 350 част./млн.

При використанні моногідрату тіотропійброміду кращий вміст води в композиції порівнянний за величиною з вмістом води в композиції з моногідратом іпратропійброміду. При цьому найбільш кращий вміст води в композиції з моногідратом тіотропійброміду становить від 50 до 230 част./млн.

При створенні винаходу було встановлено далі, що кількість води у пропеленті TG 134a або в його суміші із пропелентами із групи, яка включає пропан, бутан, пентан, диметиловий ефір,  $\text{CHClF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3\text{CH}_3$ , ізобутан, ізопентан і неопентан, бажано повинен становити від 30 до 4000 част./млн, більш краще від 150 до 2000 част./млн, найбільш краще від 350 до 1700 част./млн.

У випадку композицій, які містять моногідрат іпратропійброміду, із пропелентом TG 134a найбільш кращий вміст води в композиції становить від 70 до 1800 част./млн, насамперед від 180 до 1300 част./млн.

При використанні моногідрату тіотропійброміду кращий вміст води в композиції порівнянний за величиною з вмістом води в композиції з іпратропійбромідом. При цьому найбільш кращий вміст води в композиції з моногідратом тіотропійброміду становить від 180 до 900 част./млн.

При використанні ж сумішей із пропелентів TG 134a і TG 227ea кращий вміст води визначається співвідношенням між обома цими пропелентами в їх суміші.

Відповідно до винаходу до пропелентів або до готових суспензій для аерозольного розпилення воду краще додавати в зазначених кількостях у тих випадках, коли пропелент, суміш пропелентів або композиція не містить ніяку іншу воду (вільну воду), крім як хімічно зв'язану з діючою речовиною воду. При цьому з технологічної точки зору або спочатку можна додавати воду до пропеленту ще до приготування лікарської суспензії, або спочатку можна приготувати лікарську суспензію з безводним пропелентом або сумішшю пропелентів, а потім домішувати до неї воду у відповідній кількості.

Дані в част./млн являють собою значення, які вказуються у перерахунку на зріджений пропелент.

У деяких випадках у даному описі замість поняття "суспензія" використовується також поняття "суспензійна композиція". Обидва ці поняття відповідно до винаходу є рівнозначними та взаємо-

замінними.

До складу пропонованих у винаході композицій, які містять пропелент, для аерозольної інгаляції, відповідно суспензійних композицій, можуть входити й інші компоненти, такі як поверхнево-активні речовини (ПАР), ад'юванти, антиокисники або смакові речовини.

Поверхнево-активні речовини, які включають у деяких випадках у склад пропонованих у винаході суспензій, краще вибирати із групи, яка включає полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет (Myvacet) 9-45, мівацет 9-08, ізопропілміристант, олеїнову кислоту, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, бридж (Brij), етилолеат, гліцерилтриолеат, гліцерилмонолаурат, гліцерилмоноолеат, гліцерилмоностеарат, гліцерилмонорицинолеат, цетиловий спирт, олеїлолеат, стеариловий спирт, цетилпіридинійхлорид, блокспівполімери, природне масло, етанол і ізопропанол. Із числа вищевказаних допоміжних речовин у суспензіях краще використовувати полісорбат 20, полісорбат 80, мівацет 9-45, мівацет 9-08 або ізопропілміристант. Найбільш краще застосування мівацету 9-45 або ізопропілміристанту.

При включенні до складу пропонованих у винаході суспензій поверхнево-активних речовин їх вміст бажано повинен становити від 0,0005 до 1%, найбільш краще від 0,005 до 0,5%.

Ад'юванти, які включають у деяких випадках у склад пропонованих у винаході суспензій, краще вибирати із групи, яка включає аланін, альбумін, аскорбінову кислоту, аспартам, бетаїн, цистеїн, фосфорну кислоту, азотну кислоту, соляну кислоту, сірчану кислоту та лимонну кислоту. Більш краще при цьому використовувати аскорбінову кислоту, фосфорну кислоту, соляну кислоту або лимонну кислоту, серед яких найбільш краща соляна кислота або лимонна кислота.

При включенні до складу пропонованих у винаході суспензій ад'ювантів їх вміст бажано повинен становити від 0,0001 до 1,0%, більш краще до 0,0005 до 0,1%, особливо краще від 0,001 до 0,01%, а найбільш кращий відповідно до винаходу інтервал значень вмісту ад'ювантів становить від 0,001 до 0,005%.

Антиокисники, які включають у деяких випадках у склад пропонованих у винаході суспензій, краще вибирати із групи, яка включає аскорбінову кислоту, лимонну кислоту, едетат натрію, едитинову кислоту, токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол і аскорбілпальмітат, із числа яких найбільш краще використовувати токоферолі, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол або аскорбілпальмітат.

Смакові речовини або добавки, які включають у деяких випадках у склад пропонованих у винаході суспензій, краще вибирати із групи, яка включає м'яту перцеву, сахарин, Dentomint®, аспартам і ефірні олії (наприклад, корична, ганусова, ментолова, камфорна), із числа яких найбільш краще використовувати, наприклад, м'яту перцеву або Dentomint®.

З огляду на, що пропоновані у винаході суспензії передбачається вводити в організм шляхом інгаляції, діюча речовина, яка міститься в них, повинна бути представлена у високодисперсній

формі. Для цього діючу речовину або піддають розмелу (мікронізують), або безпосередньо одержують у високодисперсній формі іншими технологічними, у принципі відомими з рівня техніки методами (наприклад, осадженням, розпилювальним сушінням). Методи мікронізації діючих речовин відомі з рівня техніки. Середній розмір частинок діючої речовини після її мікронізації бажано повинен становити від 0,5 до 10мкм, більш краще від 1 до 6мкм, найбільш краще від 1,5 до 5мкм. У кращому варіанті розміри принаймні 50%, більш краще принаймні 60%, найбільш краще принаймні 70%, частинок діючої речовини повинні знаходитися в зазначеному вище інтервалі значень. У найбільш кращому варіанті розміри принаймні 80%, особливо краще принаймні 90%, частинок діючої речовини повинні знаходитися в зазначених вище інтервалах значень.

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що можливо також приготувати суспензії, які поряд із зазначеними пропелентами містять тільки діючу речовину, відповідно діючі речовини та не містять ніяких інших добавок. Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є суспензії, які містять тільки діючу речовину, відповідно діючі речовини без яких-небудь додаткових добавок.

Пропоновані у винаході суспензії можна приготувати відомими з рівня техніки методами. Відповідно до них компоненти суспензійної композиції змішують із пропелентом або пропелентами (при необхідності при низьких температурах) і потім одержану суспензію розфасовують у відповідні ємності (змінні балончики).

Для введення описаних вище пропонованих у винаході суспензій із пропелентом в організм можуть використовуватися відомі з рівня техніки інгалятори (інгалятори, які знаходяться під тиском, з дозувальною шкалою, тІДШ). Відповідно до цього ще одним об'єктом даного винаходу є лікарські засоби у вигляді описаних вище суспензій у сполученні з одним або декількома придатними для їх введення в організм інгаляторами. Ще одним об'єктом даного винаходу є інгалятори, які відрізняються тим, що вони містять описані вище пропоновані у винаході суспензії із пропелентом.

Даний винахід стосується також ємностей (наприклад, змінних балончиків), що оснащені відповідним клапаном, який перед застосуванням кондиціонують для приведення до норми вмісту в ньому води. Такі ємності можуть використовуватися у відповідному інгаляторі та містять одну з описаних вище пропонованих у винаході суспензій із пропелентом. Подібні ємності (наприклад, змінні балончики) і способи їх заповнення пропонованими у винаході суспензіями із пропелентом відомі з рівня техніки.

З урахуванням фармацевтичної ефективності антихолінергічних засобів даний винахід стосується далі до застосування пропонованих у ньому суспензій для приготування лікарського засобу, що вводиться в організм шляхом інгаляції або назально, переважно для приготування лікарського засобу, призначеного для інгаляційного або назального лікування захворювань, при яких антихолі-

нергічні засоби здатні проявляти терапевтичний ефект.

У найбільш кращому варіанті даний винахід стосується далі застосування пропонуваного у ньому суспензій для приготування лікарського засобу, призначеного для інгаляційного лікування захворювань дихальних шляхів, насамперед астми, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидозу, кістозного фіброзу, а також системних захворювань, таких як біль, мігрень, артеріальна гіпертонія, порушення ерекції.

Нижче даний винахід більше докладно розглянутий на прикладах, які лише ілюструють винахід і не обмежують його обсяг.

Приклади композицій

Приклад 1

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Мівацет 9-08 (ацетилований моногліцерид)	0,4мас.%
TG 227ea	99,5мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 2

Моногідрат іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Ізопропілміристан	0,4мас.%
TG 227ea	99,5мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 3

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Твін 20	0,4мас.%
TG 227ea	99,5мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 4

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Твін 80	0,4мас.%

TG 227ea 99,5мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 5

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Ізопропілміристан	10,00мас.%
TG 227ea	89,90мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 6

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Гідробромід фенотеролу	0,07мас.%
Ізопропілміристан	10,00мас.%
Соєвий лецитин	0,004мас.%
TG 227ea	89,9мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 7

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Сульфат салбутамолу	0,19мас.%
Твін 20	0,4мас.%
TG 227ea	99,38мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Приклад 8

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,03мас.%
Сульфат салбутамолу	0,19мас.%
TG 227ea	99,78мас.%

Всього 100мас. % (15,9г)

Композиції із прикладів 1-8 містять воду в кількості переважно від 50 до 300част./млн.

Приклад 9

Моногідрат	
іпратропійброміду	0,04мас.%
Сульфат салбутамолу	0,21мас.%
TG 134a	99,75мас.%

Всього 100мас. % (14,8г)

Композиція із прикладу 9 може містити воду в кількості від 200 до 1000част./млн.