



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41873 (13) C2

(51) 7 A61K9/12, A61K47/30

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

(54) КОМПОЗИЦІЯ АЕРОЗОЛЮ, ЩО ЗНАХОДИТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

(21) 94005331

(22) 23 09 1992

(24) 15 10 2001

(31) 9120396 8, 9120675 5, 9124661 1, 9203212 7

(32) 25 09 1991, 28 09 1991, 19 11 1991, 14 02 1992

(33) GB, GB, GB, GB

(86) PCT/GB92/01749, 23 09 1992

(46) 15 10 2001, Бюл. № 9, 2001 р

(72) Суреч Нагарбхай Містрі, GB, Марк Гібсон, GB

(73) ФІЗОНЗ ПЛК, GB

(56) EP, 0372777, 1990

WO, 8705211, 1987

(57) 1 Аэрозольная композиция, находящаяся под давлением, содержащая сжиженный гидрофторалкан, диспергированный в нем порошкообразный медикамент и растворимый в сжиженном гидрофторалкане полимер, отличающаяся тем, что в качестве полимера она содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из полимеров, включающих повторяющиеся амидсодержащие структурные звенья, сополимеров амидсодержащих звеньев и звеньев сложного эфира карбоновой кислоты, поливинилацетата и сополимеров сложных эфиров акриловой/метакриловой кислот

2 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что полимер содержит повторяющиеся структурные звенья, включающие амидную группу

3 Композиция по п 1 или 2, отличающаяся тем, что полимер содержит повторяющиеся 1-этиленпирролидин-2-оновые звенья

4 Композиция по одному из пп 1-3, отличающаяся тем, что в качестве полимера она содержит поливинилпирролидон

5 Композиция по одному из пп 1-3, отличающаяся тем, что в качестве полимера она содержит сополимер, включающий повторяющиеся 1-этилен-пирролидин-2-оновые звенья

6 Композиция по одному из пп 1-3 или 5, отличающаяся тем, что в качестве полимера она содержит сополимер поливинилпирролидона/винилацетата

7 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что в качестве полимера она содержит поливинилацетат или сополимер сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот

8 Композиция по одному из пп 1-7, отличающаяся тем, что концентрация полимера составляет 0,00001-10 вес %

9 Композиция по одному из пп 1-8, отличающаяся тем, что в качестве медикамента она содержит одно или несколько из следующих веществ: сульфат тербуталина, дипропионат беклометазона, сульфат сальбуматола, пропионат флутиказона, гидрохлорид репротерола, гидробромид фенотерола, хромогликат натрия, недокромил натрия, тирфен, изозтионат пентамидана, клемастин, бромид ацетил-бета-метилхолина, будесонид

10 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что полимер выбран из группы, состоящей из полимеров, включающих повторяющиеся амидсодержащие структурные звенья, сополимеров амидсодержащих звеньев и звеньев сложного эфира карбоновой кислоты и поливинилацетата

11 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, поливинилацетата, сополимеров винилпирролидона и винилацетата и сополимеров сложных эфиров акриловой/метакриловой кислот

12 Композиция по п 1, отличающаяся тем, что полимер выбран из группы, состоящей из поливинилпирролидона, поливинилацетата и сополимеров винилпирролидона и винилацетата

13 Композиция по одному из пп 1-12, отличающаяся тем, что средний диаметр частичек порошкообразного медикамента составляет 0,01-10 мкм

14 Композиция по п 13, отличающаяся тем, что средний диаметр частичек порошкообразного медикамента составляет 0,01-4 мкм

15 Композиция по одному из пп 1-14, отличающаяся тем, что в качестве гидрофторалкана она содержит CF_3CHF_2

16 Композиция по одному из пп 1-14, отличающаяся тем, что в качестве гидрофторалкана она содержит CF_3CFH_2

17 Композиция по п 16, отличающаяся тем, что она содержит менее 10 вес % наполнителей, способствующих увеличению растворимости полимера в гидрофторалкане

18 Композиция по п 17, отличающаяся тем, что она содержит менее 5 вес % наполнителей, способствующих увеличению растворимости полимера в гидрофторалкане

19 Композиция по п 16, отличающаяся тем, что она содержит менее 10 вес % этанола

20 Композиция по п 19, отличающаяся тем, что она содержит менее 5 вес % этанола

Изобретение относится к составам аэрозолей, находящимся под давлением, в частности, к медикаментам для ингаляции

Находящиеся под давлением аэрозоли, используемые для приема медикаментов, а также для других целей, обычно содержат в качестве приводящего в движение вещества один или большее количество сжиженных хлорофторуглеродов (ХФУ). Такие материалы пригодны для использования в указанных областях, поскольку они имеют необходимые величины давления пара (или они могут быть смешаны в нужных пропорциях для получения значения давления пара в требуемом диапазоне) и, в принципе, не имеют вкуса и запаха.

В последние годы все больше говорится об истощении озонового слоя в верхних слоях атмосферы. Считается, что это вызвано испусканием в атмосферу ХФУ. Это привело к поискам альтернативных активных веществ для использования во всех областях применения ХФУ. С этой целью многие аэрозоли теперь находятся под давлением с использованием газов, таких, как азот или углеводороды. Однако такие приводящие в движение вещества, в основном, непригодны для приема медикаментов с ингаляцией, поскольку они токсичны или/и давление внутри емкости недопустимо падает при каждом использовании устройства, что приводит к невоспроизводимой дозировке.

Известно также использование гидрофторуглеродов для приведения в движение аэрозолей. Однако при этом возникли значительные трудности в нахождении суспензирующих веществ, которые растворяются в гидрофтороалканах и способны стабилизировать лекарственные суспензии.

Задачей настоящего изобретения являлось создание экологически чистого состава аэрозоля, в котором поддерживается необходимое для надежной работы давление и в котором обеспечивается хорошая растворимость и стабилизация лекарственных препаратов.

Согласно настоящему изобретению обнаружены полимеры, растворимые в веществах, приводящих в движение аэрозоль, и способные стабилизировать лекарственные составы.

Таким образом, согласно изобретению получен находящийся под давлением состав аэрозоли, включающий в себя сжиженный гидрофтороалкан, диспергируемый в нем порошкообразный медикамент и полимер, растворимый в сжиженном гидрофтороалкане, при этом полимер содержит повторяющиеся структурные единицы, причем эти единицы выбираются из амидосодержащих единиц и единиц, содержащих сложный эфир карбоновой кислоты.

Полимер может быть гомополимером, т.е. состоять из одних и тех же повторяющихся структурных единиц, или он может быть сополимером, т.е. содержать повторяющиеся единицы в добавление либо к амидосодержащим единицам, либо к единицам сложного эфира карбоновой кислоты. Полимер может также быть сополимером амидосодержащих единиц и единиц сложного эфира карбоновой кислоты. Такие сополимеры могут быть либо блочными сополимерами, либо произвольными сополимерами.

Предпочтительны полимеры, включающие в себя повторяющиеся структурные единицы, содержащие амидную группу. В особенности, чтобы амидосодержащая единица представляла собой 1-этилен-пирролидин-2-один. Предпочтительно, чтобы полимер был гомополимером, содержащим повторяющийся 1-этилен-пирролидин-2-один, то есть поливинилпирролидон.

Нами обнаружено, что поливинилпирролидоны, имеющие широкий диапазон средних молекулярных весов, дают приемлемые суспензии.

Хотя полимеры можно характеризовать по их средним молекулярным весам, по вязкости при среднем молекулярном весе и индексу среднего молекулярного веса, более привычно характеризовать полимеры, в особенности такие, как поливинилпирролидон, по значениям K , где K определяется по результатам измерения вязкости с использованием уравнения Фикенчера (Х. Фикенчер, *Cellulosechemie*, 1932, 13, 58-64 и 71-74). В частности, предпочтительно, чтобы полимер имел значение K от 10 до 150, более желательно, от 15 до 120. Конкретные значения и диапазоны K , которые следует упомянуть, включают 10-14, 15-18, 29-32, 88-100 и 115-125.

Подходящие полимеры, имеющие сложный эфир карбоновой кислоты, содержащий повторяющиеся структурные единицы, включают в себя поливинилацетат и сополимеры винил ацетата и винил пирролидона, т.е. сополимер поливинилпирролидон/винилацетат. Было обнаружено, что поливинилацетат с весовым средним молекулярным весом 250 000 дает особенно стабильные суспензии.

Другие достойные упоминания полимеры включают в себя сополимеры сложного эфира акриловой кислоты/метакриловой кислоты, особенно такие, в которых метиловые и этиловые группы сложного эфира замещены низким содержанием групп триметиламмонийэтила, желательно, в отношении 1:20, особенно в отношении 1:40. Обнаружено также, что такие сополимеры, имеющие весовой средний молекулярный вес 150 000, дают стабильные суспензии.

Количество полимера в составе будет зависеть от подлежащего диспергированию активного ингредиента, его концентрации и от конкретного выбранного полимера. Однако в общем случае количество полимера составляет от 0,00001 до 10 % в/в, более желательно от 0,0001 до 5 % в/в и особенно от 0,001 до 1 % в/в.

В дополнение к полимеру составы могут содержать другие эксципиенты, в частности, эксципиенты, предназначенные для улучшения смазки клапана в емкости, и эксципиенты для создания аромата. Конкретные смазочные вещества, которые можно упомянуть, включают в себя полиэтоксифирированные составы, особенно полиэтиленгликоль. Мы предпочитаем полиэтиленгликоль, имеющий средний молекулярный вес от 200 до 3000, желательно, от 400 до 2000, например 1500. Другие полиэтоксифирированные составы, которые можно применять как смазочные вещества, включают в себя полисорбаты, например, полисорбат 80, и спирты алкил арил полиэфира, например, тилоксапол. Другие достойные упоминания смазоч-

ные эксципиенты включают в себя полностью галогенированные хлорофтороуглероды с высоким молекулярным весом и сложные эфиры жирных кислот со средней цепочкой. Количество смазочного вещества в составе будет зависеть от других компонентов состава, активного ингредиента, природы клапана и т.д. В общем случае, предпочтительно иметь концентрацию от 0,01 до 4% в/в и более желательно от 0,1 до 2% в/в.

Эксципиенты, создающие аромат, которые можно добавить к составу, включают в себя масло перечной мяты, ментол, Dentomint (Dentomint - это товарное название), сахарин и сахарин-натрий. Когда эксципиент, создающий аромат, это твердое вещество, желательно, чтобы оно было микронизировано. Концентрация будет зависеть от конкретного состава и от эксципиента. В общем случае, предпочтительно иметь концентрацию от 0,005 до 4% в/в, более желательно, от 0,01 до 1% в/в.

Под термином "гидрофтороалкан" подразумевается состав с общей формулой $C_x H_y F_z$, в которой x - это целое число от 1 до 3, $y+z = 2x+2$ и y и z оба как минимум 1.

Особенно интересные гидрофтороалканы - это $CF_3 CFH_2$ (приводящее в движение вещество 134a), $CH_3 CHF_2$ (приводящее в движение вещество 153a) и $CF_3 CHFCF_3$ (приводящее в движение вещество 227). Особенно предпочтительны составы, включающие в себя приводящее в движение вещество 227.

В общем случае, давление пара смеси приводящих в движение веществ должно находиться в диапазоне, пригодном и разрешенном для аэрозоли. Давление пара можно менять путем смешивания одного или большего числа гидрофтороалканов или/и какого-либо другого изменяющего давление пара вещества в соответствующих пропорциях.

Предпочтительно, чтобы давление пара смеси находилось в диапазоне от 20 до 100 единиц избыточного давления в фунтах на квадратный дюйм, например, около 60 единиц.

В некоторых случаях полезно добавлять эксципиенты состава, способные повышать растворимость полимера или других эксципиентов в приводящем в движение веществе. В общем случае обнаружено, что выбранные полимеры должны иметь растворимость в таком веществе как минимум 0,0001% в/в, желательно, как минимум 0,001% в/в, в особенности 0,01% в/в и в частности 0,1% в/в. Эксципиенты, способные повышать растворимость полимера, включают в себя жидкие эксципиенты, которые более полярные, чем сжиженное приводящее в движение вещество, где полярность определяется в терминах относительных бутаноловых значений Каури, как описано в заявке на европейский патент 0372777.

К числу конкретных эксципиентов, о которых можно упомянуть, относятся спирты, например, этанол и изопропанол. Однако, в отличие от описанного в ЕП 0 372 777, мы обнаружили, что требуются только очень малые количества таких эксципиентов. В частности, хорошие составы могут быть приготовлены в приводящем в движение веществе 134a с поливинилпирролидоном в качестве полимера посредством разнообразных актив-

ных ингредиентов и менее, чем 10% в/в, желательно, менее, чем 5% в/в, еще лучше менее, чем 2% в/в, например, 0,2% в/в, этанола.

Медикаменты, которые можно диспергировать в смеси приводящего в движение вещества, в соответствии с этим изобретением, представляют собой любые медикаменты, которые обычно подаются путем ингаляции в легкие или/и нос находящейся под давлением аэрозоли. Такие медикаменты включают в себя лекарства для использования при профилактическом или излечивающем лечении болезни "укачивания" в самолете, например, такие лекарства, как кромогликат натрия, недокромил натрия, вдыхаемые стероиды, например, дипропионат беклометазона, пропионат флутиказона, будесонид и типредан, и бронхорасширители, например, салбутамол, репротерол, тербуталин, формотерол, пирбутерол, изопреналин, сальметерол, фенотерол и их соли, и антихолинергические вещества, такие, как бромид ипратопия, бромид окситропия и атропин в комбинациях двух или большего числа этих веществ, например, в комбинации профилактического вещества с бронхорасширителем, например, кромогликат натрия с салбутамолом.

Другие медикаменты, которые можно упомянуть, включают в себя антигистамины, например, клемастин, пентамидин и их соли, ацетил-бета-метилхолин бромид, пептидные гормоны, такие, как инсулин и амилин, антагонисты брадикинина, ингибиторы PLA_2 , и антагонисты PAF, ингибиторы липоксигеназы, антагонисты лейкотриена, активные лекарства CNS, такие, как антагонисты NMDA, антагонисты глутамата, агонисты и антагонисты CCK, макролидные составы, включающие FK 506, рапамицин, циклоспорин и структурно родственные составы, витамины, вакцины, например, вакцина MMR и полио-вакцина и векторы для генной терапии, например, плазмиды, содержащие гены, предназначенные для коррекции генетических расстройств, таких, как пузырный фиброз.

Если медикамент предназначен для введения в легкие, желательно, чтобы он имел такое распределение размера частиц, чтобы большая часть частиц имела размер, позволяющий глубокое проникновение в легкие. В частности, желательно, чтобы медикамент имел массовый средний диаметр от 0,01 до 10 мкм, более желательно, от 0,1 до 4 мкм, например, около 2 или 3 мкм.

Количество медикамента в составе будет зависеть от природы активного ингредиента и от подлежащей лечению болезни. Однако, желательно, чтобы состав содержал от 0,01 до 15% в/в, желательно, от 0,1 до 10% в/в, еще более желательно, от 0,5 до 5% в/в медикамента.

Согласно еще одному аспекту этого изобретения, имеется способ получения описанного здесь состава находящегося под давлением аэрозоля, который включает в себя диспергирование порошкообразного медикамента и полимера в сжиженном гидрофтороалкане.

В частности, эти составы можно получить методом заполнения в холодном состоянии или методом заполнения под давлением. При холодном заполнении ингредиенты помещаются в охлажденный смеситель, добавляется охлаж-

денное сжиженное приводящее в движение вещество и при активном перемешивании получается дисперсия. В качестве альтернативы суспензию можно приготовить из ингредиентов части охлажденного жидкого приводящего в движение вещества, а оставшаяся часть этого вещества добавляется при энергичном перемешивании. Затем охлажденные емкости с аэрозолем заполняются кратными количествами диспергированного состава и запечатываются с помощью подходящего клапана, например, измерительного клапана.

При заполнении под давлением ингредиенты помещаются в сосуд высокого давления, через клапан добавляется сжиженное приводящее в движение вещество, а затем соответствующие емкости с клапанами, например, измерительными (мерными), под давлением заполняются через клапан дисперсией ингредиентов в сжиженном диспергированном составе.

Составы согласно настоящему изобретению имеют то преимущество, что полимер обладает такой растворимостью, которая обеспечивает хорошее диспергирование медикамента и ровную работу аэрозольного клапана.

Составы по настоящему изобретению могут также иметь то преимущество, что они, в основном, не имеют вкуса и запаха и обладают пригодными значениями давления паров для подачи медикаментов ингаляцией. В то же время они безопасны для окружающей среды и более приемлемы, особенно по сравнению с составами, содержащими хлорофтороуглероды.

Кроме того, предложенные составы могут обладать меньшим раздражающим действием, чем соответствующие составы, включающие обычные поверхностно-активные вещества, такие, как олеиновая кислота и сорбитан-триолеат.

Характеристики составов согласно настоящему изобретению можно оценить, используя следующие процедуры испытаний.

1. Время стабилизации (осадки)

Стеклообразная бутылка, содержащая состав, слабо встряхивается пять раз и устанавливается вертикально. Определяется временной интервал между установкой бутылки вертикально и первым появлением хлопьеобразования или отделения порошка в приводящем в движение веществе (S_1). Отсчет времени продолжается до полного разделения, когда три строки стандартного газетного текста можно прочитать через приводящее в движение вещество сверху или снизу, в зависимости от того, плавает или идет ко дну активный ингредиент (S_2). В некоторых составах полного разделения не происходит. Для таких составов определяется степень помутнения в диапазоне от 1 до 5, причем 1 означает, что суспензирована небольшая пропорция активного ингредиента, а 5 означает, что суспензирована основная часть активного ингредиента.

2. Определение дисперсии

Определение дисперсии составов, образованных в емкостях, имеющих измерительный клапан, можно произвести, используя стеклянный многоступенчатый отражатель жидкости, например, такого типа, который описан Дж. Х. Беллом и др., J. Pharm. Sci., 1971, 60 (10), 1559.

3. Смачивание

Эффект смачивания состава можно оценить путем заполнения емкости образованным составом и ее закрытия с помощью модифицированного измерительного клапана, с которого будет снята возвратная пружина. Клапанный шток подвергается силе сжатия, а показания записываются в ньютонх. Это показывает меру смазочной эффективности состава.

4. Равномерность доз

Равномерность доз оценивается путем разрядки емкости аэрозоля с измеряемой дозой, содержащей состав, в фильтрующую трубку, через которую проходит достаточное количество воздуха, чтобы увлечь с собой всю дозу. Трубка промывается подходящим растворителем и замеряется количество медикамента. Медикамент, захваченный на мундштуке, также смывается и анализируется. Изменение дозы, оцениваемое в течение всего срока службы емкости, является мерой равномерности доз. В варианте такого испытания равномерность доз можно оценить путем встряхивания емкости с аэрозолем, оценивая дозу в течение заранее определенного времени, как это было описано выше.

5. Потенциал затвердевания

Подлежащими оценке составами заполняются покрытые пластиком стеклянные бутылки. Образцам позволяют храниться в течение времени, при котором может произойти полное оседание и уплотнение порошковой массы, например, в течение 3 месяцев.

После этого периода стеклянные емкости встряхиваются осторожным вращением руки для того, чтобы полностью перевернуть емкости. Отмечается число перевертываний, требуемых для полного повторного суспензирования лекарства. Это число определяет степень уплотнения состава. Поскольку легкость повторного диспергирования частиц лекарства важна для равномерности доз, любой состав, требующий более 5 встряхиваний, предполагает возможные проблемы при долгосрочном хранении.

Это изобретение проиллюстрировано, но ни в коей мере не ограничено следующими примерами.

Примеры.

Способ

Требуемые количества микронизированного активного ингредиента, суспензирующего вещества и других эксципиентов взвешивались в покрытых пластиком стеклянных бутылках, которые обрабатывались с применением соответствующего клапана. Затем требуемое количество сжиженного приводящего в движение вещества переносилось с использованием элемента переноса, и содержимое бутылки подвергалось звуковой вибрации для обеспечения тщательного перемешивания. Если не указывалось иначе, полный объем бутылки составлял 20 мл.

Материалы

Активные ингредиенты

Все активные ингредиенты микронизировались. В общем случае, активные ингредиенты были безводными, хотя недокромил натрия и натрий-кромогликат использовались в своей равновесно-гидратированной форме,

каждая из которых содержит около 10 % в/в (процентного соотношения весов) воды при комнатной температуре

Полиэтиленгликоли (ПЭГ)

Средний молекулярный вес используемого полиэтиленгликоля составлял 200, 400 и т.д., следуя ПЭГ

Галоуглеродное масло

Галоуглеродное масло означает фирменное название, данное ряду полностью галогенированных хлорофтороуглеродов теломеров хлоротрифтороэтилена с высоким молекулярным весом, производимых фирмой Halcarbon Products Corporation, Нью-Джерси, США

Миглиолы

Myglyol нейтральные масла

Myglyol нейтральные масла представляют собой сложные эфиры жирных кислот со средней цепочкой, и их иногда называют фракционированными кокосовыми маслами. Миглиол - это товарный знак фирмы Huels AG. Использовались следующие масла

Myglyol 810

Триглицерид фракционированных жирных кислот C_8/C_{10} кокосового масла, классифицируемый по СТФА, как каприловый/капировый триглицерид. Он соответствует требованиям Британской фармакопеи 1988 для монографии "Фракционированное кокосовое масло". Это масло с низкой вязкостью с нейтральным вкусом и запахом, с точкой помутнения ниже 0°C

Myglyol 829

Глицерил-сложный эфир фракционированных жирных кислот C_8/C_{10} кокосового масла, связанный с сукциновой кислотой и классифицируемый по СТФА, как каприловый/капировый/диглицерил-сукцинат. Он имеет точку помутнения ниже -30°C , растворим в спирте, имеет вязкость примерно 250 мПа·с и плотность примерно 1

Myglyol 840

Двойной сложный эфир пропиленгликоля насыщенных растительных жирных кислот с C_8/C_{10} длинами цепочек, классифицируемый по СТФА, как пропиленгликоль двойной эфир каприловой кислоты/двойной эфир каприновой кислоты. Он соответствует требованиям Германской фармакопеи, DAR9, 1 приложение, для монографии "Пропиленгликольоктаноат/деканат". Он имеет точку помутнения ниже -30°C и растворим в 90 % этанола

Поливинилпирролидоны

Все использованные поливинилпирролидоны были в основном линейными гомополимерами, образованными трехрадикальной полимеризацией N-винилпирролидона PVP (K29/32), PVP(K90), PVP (K120), PVP (C15) и PVP (C30) относятся к поливинилпирролидонам, производимым фирмой GAF Chemical Corporation и продаваемым под товарным знаком PLASDONE. PVP/17PF относится к KOLLIDON 17PF, поливинилпирролидону, выпускаемому фирмой BASF (KOLLIDON - это зарегистрированный товарный знак)

Процессы изготовления используемых здесь поливинилпирролидона и других полимеров дают возможность получать смеси полимеров, содержащих молекулы с неравными длинами цепочек и поэтому с разными молекулярными весами. Такие полимеры обычно характеризуются своими значениями K , где K определяется по результатам измерений вязкости с использованием уравнения Фикенчера (X Фикенчер, Cellulosechemie, 1932, 13, 58-64 и 71-74). Полимеры можно также характеризовать их средними молекулярными весами (\bar{M}_w), вязкостью при среднем молекулярном весе (\bar{M}_v) и индексом его молекулярного веса (\bar{M}_n)

Данные для определения характеристик используемых поливинилпирролидонов были следующими

	K	\bar{M}_w	\bar{M}_v	\bar{M}_n
PVP 17 PF	15-18	9000	-	2500
K29/32	29-32	-	-	-
K90	94+/-6	1 280 000	63000	-
K120	120+/-5	2 800 00	1 450 000	-
C15	17+/-1	10500	7000	3000
C30	30,5+/-1	62500	3800	16500

Сополимеры поливинилпирролидона/винилацетата. Сополимеры поливинилпирролидона/винилацетата производятся фирмой GAF Chemical Corporation. Серии E и I PVP/VA сополимеров поставлялись как 50 % растворы в этаноле и изопропанолем,

соответственно S-630 относится к белому высушенному пульверизацией полимеру PVP/VA, имеющему приведенные ниже характеристики

Данные для определения характеристик используемых PVP/VA

	Значение K	Отношение VP/VA
PVP/VA S-630	30-50	60/40
E-535	30-50	50/50
I-535	25-35	50/50
E-335	25-35	30/70

Сополимеры сложного эфира акриловой кислоты/метакриловой кислоты

Используемые сополимеры сложного эфира акриловой кислоты/метакриловой кислоты являются сополимерами, синтезированными из

сложных эфиров этила и метила акриловой и метакриловой кислоты с низким содержанием четырехкомпонентных групп аммония. Молярное отношение этих групп аммония к нейтральным сложным эфирам (мет)акриловой кислоты составляет

1 40 Весовой средний молекулярный вес приблизительно 150000. Используемый полимер был EUDRAGIT RS PM, производимый фирмой Roehm Pharma GmbH (EUDRAGIT - это зарегистрированный товарный знак)

Поливинилацетат

Используемый поливинилацетат имел весовой средний молекулярный вес около 26 000

А Составы, содержащие поливинилпирролидон и приводящее в движение вещество 227

Были образованы следующие активные ингредиенты с указанной концентрацией с PVP в приводящем в движение веществе 227 PLASDONE C30 (PLASDONE - это зарегистрированный товарный знак фирмы GAF Chemicals Corporation)

а) с 0,05 % соотношением весов (в/в) PVP (C-30)

1 Сульфат тербуталина	5 мг/мл
2 Дипропинат беклометазона	5 мг/мл
3 Сульфат салбутамола	4 мг/мл
4 Пропионат флутиказона	4 мг/мл
5 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл
6 Фенотерол гидробромида	4 мг/мл
7 Кромогликат натрия	10 мг/мл
8 Кромогликат натрия	50 мг/мл
9 Ипратропий бромид	0,8 мг/мл
10 Изотионат пентамида	4 мг/мл
11 Клемастин	4 мг/мл
12 Ацетил-бета-метилхолин бромид	10 мг/мл
13 Будесонид	4 мг/мл

б) с 0,1 % соотношением веса в объеме PVP (17PF)

1 Фенотерол гидробромида	4 мг/мл
2 Сульфат тербуталина	5 мг/мл
3 Сульфат салбутамола	4 мг/мл

в) с 0,02 % соотношением веса в объеме PVP (C30)

1 Типредан	10 мг/мл
------------	----------

Б Составы, содержащие сополимер поливинилпирролидон/винилацетат в приводящем в движение веществе 227

В приводящем в движение веществе 227 были образованы следующие активные ингредиенты с указанными концентрациями

а) с 0,05 % соотношением веса в объеме PVP/VA S-630

1 Сульфат тербуталина	5 мг/мл
2 Беклометазон дипропионат	5 мг/мл
3 Сульфат салбутамола	4 мг/мл
4 Флутиказон пропионат	4 мг/мл
5 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл
6 Фенотерол гидробромида	4 мг/мл
7 Кромогликат натрия	10 мг/мл
8 Кромогликат натрия	50 мг/мл
9 Ипратропий бромид	0,8 мг/мл
10 Ацетил-мета-метилхолин бромид	10 мг/мл
11 Будесонид	4 мг/мл

б) с 0,025 % соотношением веса в объеме PVP/VA S-630

1 Типредан	10 мг/мл
------------	----------

В Составы, содержащие PVP или PVP/VA, приводящее в движение средство 227 и полиэтиленгликоль

В приводящем в движение веществе 227 были образованы следующие активные ингредиенты с указанными концентрациями с 0,5 % соотношением веса в объеме ПЭГ600

а) с 0,05 % соотношением веса в объеме PVP (C30)

1 Сульфат салбутамола	4 мг/мл
2 Кромогликат натрия	50 мг/мл
3 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл

б) с 0,05 %, соотношением веса в объеме PVP/VA S-630

1 Сульфат салбутамола	4 мг/мл
2 Кромогликат натрия	50 мг/мл
3 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл
4 Будесонид	4 мг/мл

в) с 0,1 % соотношением веса в объеме PVP (17PF)

1 Сульфат тербуталина	5 мг/мл
2 Фенотерол гидробромида	4 мг/мл

Г Составы, содержащие сополимеры сложного эфира акриловой кислоты/метакриловой кислоты и приводящее в движение вещество 227

В приводящем в движение веществе 227 были образованы следующие активные ингредиенты с указанными концентрациями с 0,1 % соотношением веса в объеме EUDRAGIT RS (EUDRAGIT - это товарный знак фирмы Roehm Pharma GmbH)

1 Тербуталин	5 мг/мл
2 Беклометазон дипропионат	5 мг/мл
3 Сульфат салбутамола	4 мг/мл
4 Флутиказон	4 мг/мл
5 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл
6 Фенотерол	4 мг/мл
7 Кромогликат натрия	10 мг/мл
8 Ипратропий бромид	0,8 мг/мл
9 Клемастин	4 мг/мл
10 Ацетил-бета-метилхолин бромид	10 мг/мл

б) составы, включающие в себя 0,5 % в/в (процентного соотношения весов) ПЭГ600

11 Бекламетазон дипропионат	5 мг/мл
12 Кромогликат натрия	50 мг/мл
13 Репротерол гидрохлорида	10 мг/мл
14 Фенотерол гидробромида	4 мг/мл

Д Составы в приводящем в движение веществе 134а В приводящем в движение веществе 134а были образованы следующие активные ингредиенты с указанными концентрациями

1 Типредан	10 мг/мл
PVP (C30)	0,1 % в/в
этанол	5,0 % в/в
2 Типредан	10 мг/мл
PVP (C30)	0,1 % в/в
этанол	10,0 % в/в
3 Недокромил натрия	20 мг/мл
PVP (C30)	0,1 % в/в
этанол	5,0 % в/в
4 Недокромил натрия	20 мг/мл
PVP (C30)	0,1 % в/в
этанол	10,0 % в/в
5 Типредан	10 мг/мл
PVP/VA S-630	0,1 % в/в
этанол	5,0 % в/в
6 Типредан	10 мг/мл
PVP (C30)	0,25 % в/в

этанол 5,0 % в/в
 7 Типредан 10 мг/мл
 PVP (C30) 0,5 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 8 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP/VA S-630 0,1 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 9 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP (C30) 0,25 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 10 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP (C30) 0,5 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 11 Типредан 10 мг/мл
 PVP (C30) 0,1 % в/в
 ПЭГ800 0,5 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 12 Типредан 10 мг/мл
 PVP (C30) 0,1 % в/в
 ПЭГ800 0,5 % в/в
 этанол 10,0 % в/в
 13 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP (C30) 0,1 % в/в
 ПЭГ800 0,5 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 14 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP (C30) 0,1 % в/в
 ПЭГ800 0,5 % в/в
 этанол 10,0 % в/в
 15 Недокромил натрия 20 мг/мл
 PVP (C30) 0,05 % в/в
 ПЭГ800 0,5 % в/в
 этанол 0,2 % в/в
 16 Беклометазон
 дипропионат 5 мг/мл
 PVP/VA S-630 0,1 % в/в
 этанол 2,0 % в/в
 17 Беклометазон
 дипропионат 5 мг/мл
 PVP/VA S-630 0,1 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 18 Беклометазон
 дипропионат 5 мг/мл
 PVP (C30) 0,1 % в/в
 этанол 5,0 % в/в
 Е Составы, содержащие поливинилацетат
 а) в приводящем в движение веществе 134а
 1 Типредан 10 мг/мл

Поливинилацетат 0,042 % в/в
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 Поливинилацетат 0,042 % в/в
 б) в приводящем в движение веществе 227
 1 Типредан 10 мг/мл
 Поливинилацетат 0,035 % в/в
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 Поливинилацетат 0,035 % в/в
 Ж Составы, использующие поливинилпир-
 ролидон с разными значениями К
 В приводящем в движение веществе 227
 были образованы следующие активные ингре-
 диенты с указанными концентрациями, с 0,1 % в/в
 (процентного соотношения весов) поливинилпир-
 ролидона, имеющего указанные значения К
 а) PVP (K29/32)
 1 Типредан 10 мг/мл
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 3 Кромогликат натрия 20 мг/мл
 4 Репротерол гидрохлорида 4 мг/мл
 5 Сульфат салбутамола 4 мг/мл
 б) PVP (K90)
 1 Типредан 10 мг/мл
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 в) PVP (K120)
 1 Типредан 10 мг/мл
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 г) PVP (C15)
 1 Типредан 10 мг/мл
 2 Недокромил натрия 20 мг/мл
 3 Составы, использующие сополимеры по-
 ливинилпирролидон/винилацетата с разными от-
 ношениями винилпирролидона/винилацетата
 В приводящем в движение веществе 227 об-
 разовывались типредан и недокромил натрия с
 указанными концентрациями, с 0,1 % в/в (процент-
 ного соотношения весов) PVP/VA, имеющими ука-
 занные отношения винилпирролидона/ви-
 нилацетата
 а) Недокромил натрия 20 мг/мл
 1 PVP/VA E-535 (50/50)
 2 PVP/VA 1-535 (50/50)
 3 PVP/VA E-335 (30/70)
 б) Типредан 10 мг/мл
 1 PVP/VA E-535 (50/50)
 2 PVP/VA 1-535 (50/50)
 3 PVP/VA E-335 (30/70)
 И Дальнейшие образования типредана

Прим.	Типредан (мг/мл)	PVP/VA S-630, % в/в	PVP/C30, % в/в	Приводящее в движение вещество
1	2	3	4	5
1	4	0,0025	-	134а
2	4	0,01	-	134а
3	4	0,025	-	134а
4	4	0,05	-	134а
5	10	0,0025	-	134а
6	10	0,01	-	134а
7	10	0,025	-	134а

1	2	3	4	5
8	10	0,05	-	134a
9	30	0,0025	-	134a
10	30	0,01	-	134a
11	30	0,025	-	134a
12	30	0,05	-	134a
13	4	0,0025	-	227
14	4	0,01	-	227
15	4	0,025	-	227
16	4	0,05	-	227
17	10	0,0025	-	227
18	10	0,01	-	227
19	10	0,025	-	227
20	10	0,05	-	227
21	30	0,0025	-	227
22	30	0,01	-	227
23	30	0,025	-	227
24	30	0,05	-	227
25	4	-	0,0025	134a
26	4	-	0,01	134a
27	4	-	0,025	134a
28	4	-	0,05	134a
29	10	-	0,0025	134a
30	10	-	0,01	134a
31	10	-	0,025	134a
32	10	-	0,05	134a
33	30	-	0,0025	134a
34	30	-	0,01	134a
35	30	-	0,025	134a
36	30	-	0,05	134a

1	2	3	4	5
37	4	-	0,0025	227
38	4	-	0,01	227
39	4	-	0,025	227
40	4	-	0,05	227
41	10	-	0,0025	227
42	10	-	0,01	227
43	10	-	0,025	227
44	10	-	0,05	227
45	30	-	0,0025	227
46	30	-	0,01	227
47	30	-	0,025	227
48	30	-	0,05	227

К Составы, содержащие ароматизирующие вещества В приводящем в движение веществе 227 приготавливались следующие составы, с 0,1 % в/в (процентного соотношения весов PVP/VA S-630

- | | | |
|---|---------------------|-------------|
| 1 | Недокромил натрия | 20 мг/мл |
| | Масло перечной мяты | 0,1 % в/в |
| 2 | Недокромил натрия | 20 мг/мл |
| | Ментол | 0,05 % в/в |
| | Сахарин | 0,003 % в/в |
| 2 | Типредан | 10 мг/мл |
| | Ментол | 0,05 % в/в |
| | Сахарин | 0,03 % в/в |

Л Составы, содержащие дополнительные эксципиенты В приводящем в движение веществе 227 приготавливался следующий состав для изучения воздействия разных эксципиентов как смазочных веществ для клапана

- | | | |
|----|---------------------------|------------|
| а) | Недокромил натрия | 20 мг/мл |
| | PVP/C30 | 0,1 % в/в |
| | Смазывающее вещество | 0,5 % в/в |
| | Ментол | 0,05 % в/в |
| | Сахарин микронизированный | 0,03 % в/в |
| | Смазывающие вещества | |
| | ПЭГ 200 | |
| | ПЭГ 400 | |
| | ПЭГ 600 | |

ПЭГ 1000

Миглиол 810

Миглиол 829

Миглиол 840

Олеиновокислый этил

Галоуглеродное масло 27

Типоксапол

Полисорбат 80

б) Недокромил натрия 20 мг/мл

PVP/C30 0,10 % в/в

ПЭГ 1500 0,20 % в/в

Ментол 0,05 % в/в

Сахарин микронизированный 0,03 % в/в

в) Типредан 10,0 мг/мл

PVP/C30 0,10 % в/в

Смазывающее вещество 0,50 % в/в

Смазывающие вещества

ПЭГ 600

ПЭГ 1000

г) Типредан 10,0 мг/мл

PVP/C30 0,10 % в/в

Смазывающее вещество 0,20 % в/в

Смазывающие вещества

ПЭГ 600

ПЭГ 1000

ПЭГ 1500

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Украина, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03