



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003131676/15, 11.03.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.03.2002

(30) Конвенционный приоритет:
30.03.2001 (пп.1, 2) CH 601/01
20.08.2001 (пп.3-8) CH 1527/01

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2005

(45) Опубликовано: 10.03.2007 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6153173 A, 28.11.2000. GB 1096357
A, 29.12.1967. RU 2129424 C1, 27.04.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
30.10.2003

(86) Заявка РСТ:
CH 02/00145 (11.03.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/078671 (10.10.2002)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

МЮЛЛЕР-ВАЛЬЦ Руди (DE),
НИДЕРЛЕНДЕР Карстен (CH)

(73) Патентообладатель(и):

ЯГОТЕК АГ (CH)

(54) МЕДИЦИНСКИЕ АЭРОЗОЛЬНЫЕ СОСТАВЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической технологии и касается получения медицинских суспензионных аэрозольных составов, основанных на гидрофторалканах, содержащих дополнительно соли кальция, магния и цинка пальмитиновой

кислоты и стеариновой кислоты, в качестве твердых агентов улучшающих стабильность суспензии, механическое действие дозирующего клапана, точность дозирования и химическую стабильность активного вещества, 2 н. и 6 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/12 (2006.01)**A61K 47/06** (2006.01)**A61K 47/12** (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003131676/15, 11.03.2002**(24) Effective date for property rights: **11.03.2002**

(30) Priority:

30.03.2001 (cl.1, 2) CH 601/01**20.08.2001 (cl.3-8) CH 1527/01**(43) Application published: **10.02.2005**(45) Date of publication: **10.03.2007 Bull. 7**(85) Commencement of national phase: **30.10.2003**

(86) PCT application:

CH 02/00145 (11.03.2002)

(87) PCT publication:

WO 02/078671 (10.10.2002)

Mail address:

103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO**"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

MJuLLER-VAL'Ts Rudi (DE),**NIDERLENDER Karsten (CH)**

(73) Proprietor(s):

JaGOTEK AG (CH)(54) **MEDICINAL AEROSOL COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical technology.

SUBSTANCE: invention relates to a method for preparing medicinal suspension aerosol compositions based on hydrofluoroalkanes comprising parmitic and stearic acid calcium, magnesium and zinc salts additionally as solid

agents improving stability of suspension, mechanical effect of a dosing valve, dosing precision and chemical stability of active substance.

EFFECT: improved and valuable properties of compositions.

8 cl, 6 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к медицинским суспензионным аэрозольным составам и к применению некоторых солей в качестве наполнителей в таких составах.

Уровень техники

5 Для получения медицинских аэрозолей с измеряемой дозой, как правило, подходят только пропелленты, которые могут быть превращены в жидкость при комнатной температуре. В прошлом применялись общепринятые хлорфторуглероды (ФХУ), такие как трихлормонофторметан (F11), дихлордифторметан (F12) и 1,2-дихлор-1,1,2,2-тетрафторметан (F114), и иногда также короткоцепочечные алканы, такие как, например, 10 пропан, бутан и изобутан.

Учитывая озоновую проблему, вызванную расщеплением свободными радикалами атомов хлора, происходящими из ФХУ, в Монреальском соглашении многие страны отказались далее применять ФХУ в качестве пропеллентов в будущем. Подходящими 15 заменами ФХУ в медицине являются фторированные алканы, в частности, гидрофторалканы (в контексте настоящего изобретения также обозначенные как "ГФА"), такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан (ГФА 134а) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (ГФА 227), так как они инертны и имеют очень низкую токсичность. Благодаря их физическим свойствам, таким как давление, плотность и т.д., последние особенно подходят для замены ФХУ, таких как F11, F12 и F114, в качестве пропеллентов в аэрозолях с 20 измеряемой дозой.

Общеизвестно, что в случае суспензионных составов в легкие способны проникнуть только активные составные частицы с размером менее чем, приблизительно, 6 мкм. В 25 целях необходимого (по величине) накопления активных соединений в легких, они должны распыляться или очень тонко измельчаться перед окончательной переработкой в средство с помощью специальных процессов, таких как, например, применяющих закрепленный диск, шаровую или воздушно-струйную дробилку. Однако процесс размельчения приводит к 30 расширению площади поверхности, которое, как правило, сопровождается увеличением электростатического заряда очень тонко измельченного активного соединения, что обычно мешает поведению потока и дисперсии активного соединения. В результате смежного действия часто происходит накопление частиц активного соединения или, альтернативно, адсорбция активных соединений на поверхностях, например, накапливание на 35 поверхностях оборудования для переработки или контейнера.

В случае аэрозольных составов, в которых активное соединение суспендировано в сжиженном пропелленте, может происходить отложение или образование кольца в 40 контейнере на участке, где жидкая фаза превращается в газовую фазу. Без увлажнения очень тонко измельченных частиц активного соединения или отвода заряда, или без изменения их поверхностных свойств суспензии могут неадекватно стабилизироваться или храниться в диспергированном состоянии. Во многих случаях неполное смачивание или диспергирование частиц активного соединения также приводит к этому, так как имеет 45 место высокая склонность к адсорбции и адгезии на поверхностях, таких как внутренние стенки емкости или клапана, и это приводит к снижению дозы и к снижению выделения от одного распылительного импульса (хлопка) к другому. Поэтому к суспензионным составам, как правило, следует добавлять поверхностно-активный наполнитель для понижения адсорбции на поверхностях и для достижения приемлемой точности выделения.

Изменение, происходящее в процессе хранения, является особенно проблематичным, 50 особенно понижение пропорции ингалируемых частиц, которые способны проникать в легкие, "точная доза частиц" (ТДЧ), что приводит к уменьшению эффективности аэрозольного состава.

Для того, чтобы преодолеть эти проблемы, как правило, добавляют поверхностно-активные вещества, что уже прежде применялось в ФХУ-содержащих составах, и 55 растворяют в жидкой фазе. Однако, показано, что общепринятые наполнители, используемые в ФХУ-содержащих аэрозолях с измеряемой дозой, такие как лецитин, триолеат сорбита и олеиновая кислота, являются неадекватно растворимыми только в

гидрофторалканах, таких как ГФА 134 и ГФА 227. В JP 55-361 В были также описаны ФХУ-содержащие аэрозольные составы, которые в качестве суспендированного наполнителя содержали соль металла жирной кислоты, например, стеарат кальция или алюминия, олеат магния или изостеарат цинка, вместе с растворимым в масле растворителем, таким как

5 изостеариновая кислота, 2-октилдодеканол, 2-гексадеканол, изопропилмиристан, триолеил фосфат, диэтиленгликоль, диэтиловый эфир и т.п., для растворения соли металла. Такие составы, однако, не имеют успеха при практическом применении.

Поэтому было предложено исключить поверхностно-активные наполнители из ГФА-содержащих составов, если это возможно, или - если они необходимы по технологическим

10 причинам - добавлять известным способом полярный соразтворитель, такой, например, как этанол, для улучшения растворимости известным способом и растворения поверхностно-активных агентов. Другие предложенные решения включают покрытие частиц активного соединения поверхностно-активным агентом или применение специальных растворимых в пропелленте поверхностно-активных агентов. Такие решения раскрыты, например, в US-A-

15 2868691, US-A-3014844, DE-A-2736500, EP-A-0372777, WO-A-91/11495, EP-A-0504112, EP-B-0550031, WO-A-91/04011, EP-A-0504112 и WO-A-92/00061. В US-A-5676931 для составов аналогов LHRH или ингибиторов 5-липоксигеназы было предложено добавлять к смеси активное соединение/пропеллент наполнитель, обозначенный как "защитное коллоидное вещество", предпочтительно холестерин, лаурил сульфат натрия, стеариновую кислоту,

20 каприловую кислоту или таурохолиевую кислоту. В WO-A-96/19198 также описаны фармацевтические аэрозольные составы, которые, в дополнение к наполнителю и активному соединению, подходящему для ингаляции, содержат поверхностно-активный агент, выбранный из C₈-C₁₆-жирных кислот или их солей, солей желчных кислот, фосфолипидов и алкилсахаров, и, необязательно, до 30% по весу этанола, где соли желчных кислот являются предпочтительными и примеры представлены только для таурохолата натрия.

Однако, если соразтворители, такие как этанол, добавляются в более высоких концентрациях, плотность пропеллентной смеси уменьшается, что может привести к нежелательному расслаиванию, особенно в случае суспензий. Более того, нежелательно

30 может быть получен "мокрый спрей" из-за того, что пропеллент испаряется намного быстрее, чем этанол. Особенно это является невыгодным из-за того, что при концентрациях этанола, например, 10% или больше, из-за совершенно различных характеристик испарения этанола и пропеллента, частицы, имеющие большие аэродинамические диаметры, накапливаются в большей степени и пропорция

35 ингалируемых частиц (<6 мкм) снижается. В результате этого происходит снижение точной дозы частиц (ТДЧ), которая является критической с точки зрения эффективности.

Кроме того, вследствие повышения растворимости при хранении могут также происходить частичные эффекты растворения, которые приводят к росту кристаллов и в свою очередь к снижению количества ингалируемых частиц, которые способны проникать в

40 легкие, "точной дозы частиц" (ТДЧ). Кроме того, в случае аэрозолей, содержащих этанол, могут иногда возникнуть проблемы стабильности активного соединения, особенно если активное соединение присутствует в растворимой форме.

Это все может объяснить тот факт, что большинство коммерчески доступных аэрозолей с измеряемой дозой готовят в виде суспензий.

45 Для измерения аэродинамического распределения размера частиц или ТДЧ или точной фракции частиц (ТФЧ) подходят инерционные сепараторы, такие как, например, многостадийный жидкостной соударитель с 5 стадиями (MSLI) или каскадный инерционный сепаратор Андерсена с 8 стадиями (ACI), которые описаны в главе <601> Фармакопеи Соединенных Штатов (ФСША) или в монографии Европейской Фармакопеи применяемых

50 для вдыхания веществ (ЕФ). При помощи аэродинамического распределения частиц с помощью "логарифмического графика вероятности" (логарифмическое представление распределения вероятности) возможно вычислить средний аэродинамический диаметр частиц (массовый средний аэродинамический диаметр MMAD) аэрозольных составов. Зная

распределение частиц, можно получить информацию о том, в верхней или более низкой области легких будет наиболее вероятно откладываться активное соединение.

Как следует из вышеизложенного, обеспечение соответственно хорошей точности измерения, то есть постоянного выпуска активного соединения от распылительного импульса к распылительному импульсу, является фундаментальной проблемой аэрозольных суспензий с измеряемой дозой, которая дополнительно усложняется замещением ФХУ. В дополнение к клапану и адаптеру, точность измерения зависит по существу от свойств суспензии, то есть от того, насколько хорошо и гомогенно активное соединение диспергируется в пропелленте и насколько долго суспензия остается в этом лабильном состоянии равновесия без изменения ее физических свойств. Обеспечение приемлемой точности измерения, оказывается, является особенно трудным в случае сильнодействующих активных соединений с низкой дозой. Например, необходим состав для долго действующего бета-агониста фумарата формотерола, который является активным уже при очень низких дозах (6 мкг/впрыск), причем состав допускает соответственно стабильную суспензию, которая не прилипает к поверхностям и не изменяется при хранении при различных температурах и условиях влажности. Общий обзор доступных на рынке продуктов показывает, что до настоящего времени не существует никакого аэрозоля с измеряемой дозой, который мог бы отмерять активные соединения в количествах менее чем 10 мкг за один раз (то есть за один распылительный импульс) с рассеиванием лучше $\pm 25\%$.

Сущность изобретения

Изобретение поэтому имеет цель устранить насколько возможно проблемы упомянутых аэрозольных суспензий с измеряемой дозой и получение доступных медицинских суспензионных аэрозольных составов, которые улучшают суспензию и свойства хранения и обеспечивают хорошую точность измерения - даже в случае активных соединений с низкой дозой.

Согласно изобретению цель достигается при помощи применения соли карбоновой кислоты, выбираемой из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислот в качестве твердого наполнителя в медицинских суспензионных аэрозольных составах. Фактически, неожиданно было обнаружено, что эти соли пригодны в качестве суспендирующих наполнителей для медицинских аэрозольных составов, хотя они плохо растворимы в обычных пропеллентах. Кроме того, было неожиданно обнаружено, что эти соли в то же время улучшают функцию клапана, то есть действуют в качестве смазки клапана. В этой функции, упомянутые соли вызывают более гладкое, более плавное действие клапанов без чрезмерного шума и повышают точность измерения. Неожиданно было также обнаружено, что они могут улучшать химическую стабильность фармацевтически активного соединения, в частности, устойчивость активных соединений, чувствительных к влажности, к влаге. Применение этих солей, таким образом, позволяет получить улучшенные суспензионные аэрозольные составы.

Таким образом, изобретение относится к применению соли карбоновой кислоты, выбранной из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислот в качестве твердого наполнителя в медицинских суспензионных аэрозольных составах для ингаляции, включая сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент общей формулы

$$C_x H_y F_z \quad (1)$$

в которой x имеет значение 1, 2 или 3, y и z каждый представляет собой целое число ≥ 1 и $y+z=2x+2$,

и тонко размельченное фармацевтически активное соединение, суспендированное в пропелленте, и, в частности, применение такой соли для улучшения стабильности суспензии медицинских суспензионных аэрозольных составов, для улучшения точности измерения сжатых газовых баллонов медицинских суспензионных аэрозольных составов, для улучшения действия измерительного клапана баллонов с газом под давлением и/или для улучшения химической стабильности, в частности, устойчивости к влаге фармацевтических активных соединений в медицинских суспензионных аэрозольных

составах. Особенно выгодным является применение солей пальмитиновой и стеариновой кислоты, полученных согласно изобретению в аэрозольных составах, которые содержат тонко измельченное фармацевтически активное соединение, вводимое ингаляцией и, в качестве гидрофторалкана, (I) 1,1,1,2-тетрафторэтан (ГФА 134a) и/или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (ГФА 227). С помощью этого - как описано ниже - могут в частности

5 быть получены улучшенные суспензионные аэрозольные составы для активных соединений, таких как формотерол, салметерол, фенотерол, кленбутерол, левалбутерол, ипратропиум, окситропиум, гликопиррониум, тиотропиум, будесонид, циклесонид, мометазон, флутиказон, беклометазон, флунизолид, лотепреднол, триамкинолон,

10 амилорид, рофлепонид, салбутамол, тербуталин и их фармацевтически приемлемые соли и производные.

Изобретение далее относится к медицинскому аэрозольному составу для ингаляции, включающему сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент общей формулы

$$C_x H_y F_z \quad (1)$$

15 в которой x является 1, 2 или 3, y и z являются целым числом ≥ 1 и $y+z=2x+2$, эффективное количество тонко размельченного фармацевтически активного соединения, суспендированного в пропелленте и твердый наполнитель, выбранный из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислоты. Согласно предпочтительному

20 аспекту, изобретение относится в частности к медицинскому аэрозольному составу, включающему

(а) сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент, выбранный из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и их смеси,

(b) эффективное количество тонко размельченного фармацевтически активного соединения, суспендированного в наполнителе, выбранного из формотерола,

25 салметерола, фенотерола, кленбутерола, левалбутерола, ипратропиума, окситропиума, гликопиррониума, тиотропиума, будесонида, циклесонида, мометазона, флутиказона, беклометазона, флунизолида, лотепреднола, триамкинолона, амилорида, рофлепонида, салбутамола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых солей и производных, и

(c) твердый наполнитель, выбранный из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и

30 стеариновой кислоты. Состав подходит, в частности, в качестве аэрозоля с измеряемой дозой для баллонов с газом под давлением.

Изобретение, кроме того, относится к получению аэрозольного состава согласно изобретению и к баллону с газом под давлением, включающему аэрозольный состав

35 согласно изобретению в устойчивой к давлению емкости, снабженной измерительным клапаном.

Соли кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислоты представляют собой мылоподобные соединения, которые являются плохо растворимыми и, как правило, фактически нерастворимыми в сжижаемых под давлением гидрофторалканах или других пропеллентах даже с добавлением общепринятых сорастворителей, таких как этанол.

40 Неожиданно было обнаружено, что применение этих солей в твердой форме облегчает суспендирование фармацевтических активных соединений в гидрофторалканах и других пропеллентах и что благодаря этому могут быть в частности получены медицинские аэрозоли с измеряемой дозой, имеющие улучшенное качество, такие как улучшенная стабильность суспензии, более высокая точность измерения и т.д. Для растворения

45 наполнителя в композиции маслорастворимый растворитель не является необходимым и даже нежелателен согласно изобретению. Это открытие тем более является неожиданным потому, что в GB 837465 B и US 3014844 описано применение дисперсионных поверхностно-активных наполнителей в ФХУ пропеллентах, но в связи с блокировкой клапана и адаптера они были признаны неподходящими, и в JP 55-361 B должны были

50 добавлять маслорастворимый растворитель для растворения солей жирных кислот.

Если фармацевтически активное соединение, такое как фумарат формотерола, сульфат левалбутерола и т.п., смешать с одним из суспендированных наполнителей, применяемых согласно изобретению, получится порошковая смесь, которая может быть легко

супспендирована в обычных пропеллентах, как правило также в отсутствии растворимых поверхностно-активных агентов. Полученные суспензии могут, кроме того, точно измеряться даже в случае очень низких концентраций активного соединения, которые возможно могли бы обуславливать формирование ассоциатов наполнитель - активное
5 соединение. Следовательно благодаря этим свойствам наполнители, применимые согласно изобретению, следовательно подходят, в частности, для улучшения точности измерения суспензионных составов и в частности в качестве связующего вещества для растворения активных соединений с низкой дозой с целью улучшения точности измерения.

Кроме того, было обнаружено, что тенденция к прилипанию электростатически
10 заряженных частиц активных соединений уменьшается при добавлении наполнителей, применимых согласно изобретению, благодаря чему улучшается их диспергируемость.

Далее, неожиданно было обнаружено, что применение наполнителей, пригодных согласно изобретению, улучшает механическое действие измерительных клапанов. Хотя эти наполнители, как правило, являются фактически нерастворимыми в пропеллентах и
15 поэтому присутствуют в супспендированной форме, благодаря их поверхностно-активным свойствам, они очевидно действуют в качестве смазки и, таким образом, улучшают действие клапана. Более однородное механическое действие клапанов приводит в результате к более последовательному измерению аэрозоля с измеряемой дозой, который требуется ввести, и таким образом к повышению точности измерения.

Кроме того было обнаружено, что применение наполнителей, пригодных согласно изобретению, улучшает химическую стабильность, в частности устойчивость к влаге, фармацевтически активных соединений, присутствующих в составе, таких как фумарат
20 формотерола, тартрат формотерола, гидробромид фенотерола, сульфат салбутамола, ацетат салбутамола, сульфат левалбутерола, сульфат тербуталина, бромид тиотропиума, будесонид, мометазон, флутиказон и т.п., а также, следовательно, химическую стабильность аэрозольного состава.

Наполнители стеарат магния, пальмитат магния, стеарат кальция, пальмитат кальция, стеарат цинка и пальмитат цинка, применяемые согласно изобретению, позволяют
30 получить улучшенные суспензионные аэрозольные составы и, при необходимости, не включать обычно используемые поверхностно-активные агенты (олеиновую кислоту, сорбит триолеат и лецитин), которые также применяются в гидрофторалканах только с использованием сорастворителя. Подходящими стеаратами также, применяемыми согласно изобретению, являются в частности коммерчески доступные стеараты, которые могут содержать приблизительно до одной трети соответствующего пальмитата. Особенно
35 предпочтительными являются стеарат магния и смеси стеарата магния и пальмитата магния.

Аэрозольный состав согласно изобретению может содержать фармацевтически активное соединение, при необходимости в форме фармацевтически приемлемой соли или производного, такое как, например, фумарат формотерола, тартрат формотерола,
40 ксинафоат салметерола, гидробромид фенотерола, гидрохлорид кленбутерола, сульфат левалбутерола, бромид ипратропиума, бромид окситропиума, бромид гликопиррониума, бромид тиотропиума, фууроат мометазона, дипропионат флутиказона, дипропионат беклометазона, ацетат флунизолида, сульфат салбутамола, ацетат салбутамола или сульфат тербуталина. Активные соединения, имеющие хиральные центры, могут
45 применяться в форме их активного энантиомера или как смесь энантиомеров (например, рацемат). При необходимости, аэрозольные составы согласно изобретению могут также содержать два или более фармацевтически активных соединения, предпочтительно комбинации флутиказона, ипратропиума, окситропиума, гликопиррониума, тиотропиума, будесонида, мометазона, циклесонида, рофлепонида или их фармацевтически приемлемой
50 соли или производного с салбутамолом, левалбутеролом, фенотеролом, тербуталином, формотеролом и/или салметеролом или с их фармацевтически приемлемой солью или производным. При необходимости, аэрозольные составы согласно изобретению могут также содержать, в дополнение к одному или более супспендированному активному

соединению, растворенные фармацевтически активные соединения.

Содержание фармацевтически активного соединения в аэрозольных составах согласно изобретению не является критическим и, как правило, зависит от желательной терапевтически или профилактически активной дозы и, следовательно, от активности

5 соответствующего активного соединения. Например, содержание суспендированного фармацевтически активного соединения может быть приблизительно от 0.0001 до 5% по весу или больше, предпочтительно приблизительно от 0.001 до 2% по весу, основываясь на полном составе. Так как преимущества аэрозольного состава согласно изобретению являются особенно заметными в случае высокоактивных соединений, то есть активных соединений с низкой дозой, изобретение особенно подходит для составов, имеющих сравнительно низкую концентрацию активного соединения, например, приблизительно от 0.0001 до 0.4% по весу, от 0.001 до 0.1% по весу или от 0.001 до 0.04% по весу. Так как полезный объем коммерчески доступных ИИД (ингаляторы с измеряемой дозой) находится в диапазоне приблизительно от 30 до 130 мг (с клапанами, соответствующими 10 приблизительно от 25 до 100 мкл) и обычно приблизительно 70 мг, составы по изобретению позволяют вводить фармацевтически активное соединение с помощью спрея в дозе приблизительно от 0.1 до 100 мкг, от 0.1 до 50 мкг или от 0.1 до 20 мкг.

Суспендируемое активное соединение или суспендируемые активные соединения могут быть получены известными способами, например, с помощью закрепленного диска, шаровой или воздушно-струйной дробилки, очень тонкого измельчения или с помощью управляемой микрокристаллизации или осаждения, и суспендирования в пропелленте. Для того чтобы гарантировать ингалирование, которое должно быть как можно более полным, и для устранения маленьких частиц, которые снова выдыхаются, суспендированные частицы активного соединения, предпочтительно, имеют средний аэродинамический диаметр САДЧ 25 (массовый средний аэродинамический диаметр, среднее значение массы) в диапазоне, приблизительно, от 1 до 6 мкм, например, приблизительно от 2 до 5 мкм.

Наполнители, применяемые согласно изобретению, известны специалисту в данной области техники и являются коммерчески доступными или могут быть получены из карбоновых кислот известным способом; например, в качестве наполнителей при 30 получении эмульсий "вода-масло" иногда используются соли щелочноземельных металлов, алюминия, цинка и длинноцепочечных карбоновых кислот. Выражение "твердая соль" или "твердый наполнитель" в контексте настоящего изобретения в частности включает те соли или наполнители, которые могут существовать при 20°C в кристаллической или аморфной форме; предпочтительными являются те, которые могут существовать в кристаллической 35 или аморфной форме приблизительно при 50°C или 60°C. Конечно, подходят также наполнители, которые содержат и кристаллические и аморфные фракции. Подходящими формами согласно изобретению, как указано выше, являются в частности также коммерчески доступные формы наполнителей, такие как, например, коммерчески доступный стеарат магния, который может обычно содержать приблизительно до трети 40 пальмитата магния.

Размер частицы наполнителя, используемого согласно изобретению, не является критическим. При необходимости, наполнитель может применяться в очень тонко измельченной форме, со средним аэродинамическим диаметром частиц САДЧ приблизительно от 1 до 6 мкм, предпочтительно, приблизительно от 2 до 5 мкм, если 45 желательна одновременная ингаляция наполнителя. Очень тонкое измельчение может выполняться известными способами согласно описанным выше методам относительно активного соединения. Однако, если требуется, чтобы наполнитель не достиг легкого, используется наполнитель со средним аэродинамическим диаметром частицы САДЧ более 6 мкм, например, приблизительно от 10 до 100 мкм.

50 Доля твердого суспендированного наполнителя в составах согласно изобретению может изменяться в относительно широком диапазоне, как правило, даже малое его количество является достаточным для достижения желаемых усовершенствований. Обычно отношение веса суспендированного фармацевтически активного соединения и

наполнителя может составлять приблизительно от 50:1 до приблизительно 1:10, предпочтительным является диапазон приблизительно от 10:1 до приблизительно 1:5. Основываясь на полном составе, доля твердого наполнителя может обычно составлять приблизительно 1% по весу или меньше, например, приблизительно от 0.0001 до 1% по

5 весу; большие количества, как правило, являются невыгодными. В целом, однако, предпочтительными являются количества приблизительно от 0.005 до 0.5% по весу, в частности приблизительно от 0.01 до 0.2% по весу, от полного состава, в частности, если активное соединение также присутствует в низкой концентрации. Содержание наполнителя при распылении, следовательно, вообще является не большим, чем
10 приблизительно 500 мкг и обычно находится в диапазоне приблизительно от 5 до 250 мкг или от 10 до 100 мкг.

Предпочтительно, наполнитель, в зависимости от активного соединения и используемого пропеллента, может отбираться так, что плотность суспендированных материалов является как можно более близкой к плотности пропеллента. Например, очень
15 тонко измельченный фумарат формотерола, который склонен к флотации в ГФА 227, может объединяться со стеаратом магния, который склонен к седиментации, для лучшего сохранения суспендированного материала в суспензии и для уменьшения флотации или седиментации, с помощью чего далее улучшается физическая стабильность суспензии.

ГФА 134а и ГФА 227 имеют при 20°C давление пара приблизительно 6 бар и
20 приблизительно 4.2 бар соответственно. Эти два пропеллента отличаются по их плотности (приблизительно 1.2 г/мл для ГФА 134а и приблизительно 1.4 г/мл для ГФА 227), что важно, поскольку с помощью подходящего выбора пропеллента или смеси пропеллентов его плотность может лучше регулироваться относительно плотности суспендированных веществ и таким образом лучше сохраняться в суспензии. При необходимости, плотность
25 пропеллента понижается с помощью добавления соразтворителей или других пропеллентов, таких, например, как этанол, диэтиловый эфир, пропан, н-бутан, изобутан и т.п. Однако из-за озоновой проблемы предпочтительно не использовать ФХУ или использовать их только в небольших количествах.

В аэрозольных составах согласно изобретению доля 1,1,1,2-тетрафторэтана (ГФА 134а)
30 и/или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана (ГФА 227), основываясь на полном составе, может предпочтительно составлять по крайней мере приблизительно 50% по весу и особенно предпочтительно по крайней мере приблизительно 80% по весу. Как правило, желательно, чтобы пропеллент состоял исключительно из ГФА 134а и/или ГФА 227 или их доля в полном составе составляла 90% по весу или больше.

35 При необходимости, аэрозольные составы согласно изобретению могут содержать в качестве дополнительного пропеллента азот или в частности монооксид диазота (азотистый оксид) и/или диоксид углерода в количестве приблизительно от 0.0001 до 10% по весу. Вообще предпочтительны концентрации приблизительно от 0.01 до 3% по весу, и особенно предпочтительны концентрации приблизительно от 0.1 до 1.0% по весу; более
40 высокие концентрации, как правило, являются полезными только если состав содержит сравнительно высокую долю соразтворителя. Как описано в WO 98/34595 A и WO 00/06121 A, фактически могут быть получены пропелленты, имеющие более полезные свойства, если добавить небольшое количество азотистого оксида и/или диоксида углерода к обычным пропеллентам, в частности к упомянутым гидрофторалканам. Смеси
45 пропеллентов этого типа проявляют (в отличие от отдельного азотистого оксида и диоксида углерода) при увеличении высвобождения лишь небольшое уменьшение внутреннего давления в емкости, что делает возможным их применение в качестве пропеллентов для аэрозолей с измеряемой дозой. Кроме того, обнаружено, что добавление азотистого оксида и/или диоксида углерода облегчает получение суспензии
50 фармацевтических активных соединений, благодаря чему более вероятно, что добавление поверхностно-активных веществ и/или соразтворителей может быть устранено или по крайней мере их доля может быть понижена. Кроме того, было обнаружено, что с помощью добавления монооксида диазота и/или диоксида углерода может быть понижено

нежелательное смещение активного соединения в ротовой части глотки и одновременно может быть увеличена точная доза частиц. Кроме того, с помощью добавления этих пропеллентов кислород может быть вытеснен из гидрофторалканов или других пропеллентов, что улучшает стабильность при хранении чувствительных к окислению

5 активных соединений, и, в зависимости от количества монооксида диазота и/или диоксида углерода, может регулироваться внутреннее давление в емкости аэрозольного баллона, что наиболее полезно для соответствующего применения.

При 20°C аэрозольные составы согласно изобретению предпочтительно имеют давление приблизительно от 3 до 10 бар, в частности приблизительно от 3.5 до 6 бар.

10 При необходимости, низкое давление может соответственно увеличиваться с помощью добавления монооксида диазота и/или диоксида углерода.

Настоящее изобретение, как правило, позволяет полностью отказаться от сорастворителей и обычных поверхностно-активных агентов, которые являются растворимыми в пропелленте или смеси пропеллент/сорастворитель. В частности,

15 аэрозольные составы согласно изобретению по существу могут не содержать поверхностно-активных агентов, которые являются растворимыми, то есть полностью растворенными, в пропелленте или смеси пропеллент/сорастворитель, где выражение "по существу не содержит" обозначает содержание меньше чем 0.0001% по весу от полного состава. При необходимости, однако, не исключено дополнительное применение

20 общепринятых поверхностно-активных агентов, таких как олеиновая кислота, лецитин, сорбит триолеат и т.п.

Однако иногда добавление небольшого количества сорастворителя может быть выгодно. Подходящими сорастворителями являются, например, вода, спирты, имеющие от 1 до 3 атомов углерода, алканы, имеющие от 3 до 6 атомов углерода, диалкильные эфиры,

25 имеющие от 2 до 4 атомов углерода и т.п. Примерами подходящих сорастворителей являются этанол, пропанол, изопропанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин, пропан, бутан, изобутан, пентан, диметиловый эфир и диэтиловый эфир, как правило, предпочтительными являются этанол, этиленгликоль, глицерин, пропиленгликоль и диэтиловый эфир или их смеси, и особенно этанол. Однако доля сорастворителей, таких

30 как этанол, если они присутствуют, составляет не более приблизительно 15% по весу, например, в диапазоне приблизительно от 0.1 до 15% по весу, но предпочтительно не более приблизительно 10% по весу и обычно не выше приблизительно 5% по весу от полного состава.

Кроме того, аэрозольные составы согласно изобретению могут при необходимости

35 содержать буферные вещества или стабилизаторы, такие как лимонная кислота, аскорбиновая кислота, натрия EDTA, витамин Е, N-ацетилцистеин и т.п. В целом, если такие вещества присутствуют, они используются в количествах не более чем приблизительно 1% по весу, например, в количестве приблизительно от 0.0001 до 1% по весу от полного состава.

40 Вообще, предпочтительными аэрозольными составами являются те, которые состоят из вышеупомянутых компонентов (а), (b) и (с) или дополнительно содержат этанол в качестве сорастворителя и/или дополнительно содержат монооксид диазота и/или диоксид углерода в качестве дополнительного пропеллента. Предпочтительный аспект изобретения поэтому относится к медицинским аэрозольным составам, состоящим из

45 (а) сжижаемого под давлением, нетоксичного пропеллента, выбранного из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и их смеси,

(b) эффективного количества по крайней мере одного тонко размельченного фармацевтически активного соединения, суспендированного в пропелленте, выбранного из

50 формотерола, салметерола, фенотерола, кленбутерола, левалбутерола, ипратропиума, окситропиума, гликопиррониума, тиотропиума, будесонида, циклесонида, мометазона, флутиказона, беклометазона, флунизолида, лотепреднола, триамкинолона, амилорида, рофлепонида, салбутамола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых солей и производных,

(с) твердого наполнителя, выбранного из солей кальция, магния и цинка и пальмитиновой и стеариновой кислоты,

(d) необязательно, азотистого оксида и/или диоксида углерода в количестве от 0.0001 до 10% по весу, предпочтительно от 0.01 до 3% по весу от общего состава и

5 (e) необязательно, этанола.

Согласно предпочтительному аспекту этот состав может содержать в качестве активного соединения формотерол, салметерол, фенотерол, кленбутерол, левалбутерол, ипратропиум, окситропиум, гликопиррониум, тиотропиум, будесонид, циклесонид, мометазон, флутиказон, беклометазон, флунизолид, лотепреднол, триамкинолон, амилорид, рофлепонид или фармацевтически приемлемую соль или производное одного из этих активных соединений, особенно предпочтительными являются составы с формотеролом, салметеролом, фенотеролом, левалбутеролом, окситропиумом, тиотропиумом, будесонидом, мометазоном, флутиказоном и фармацевтически приемлемыми солями или производными этих активных соединений. Согласно следующему предпочтительному аспекту указанный выше состав может содержать в качестве активного соединения салбутамол, тербуталин или фармацевтически приемлемую соль или производное одного из этих активных соединений.

Примерами особенно предпочтительных аэрозольных составов согласно изобретению, о которых следует упомянуть, являются следующие составы, в которых компоненты в каждом случае могут присутствовать в количествах, обозначенных выше, и в которых, однако, было доказано, что особенно выгодными являются следующие компоненты и количества, упомянутые ниже как предпочтительные:

- аэрозольный состав, состоящий из будесонида, по крайней мере одного пропеллента, выбранного из ГФА 134а и ГФА 227, по крайней мере одного наполнителя, выбранного из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка, необязательно дополнительного пропеллента, выбранного из монооксида диазота и диоксида углерода, и необязательно до 0.5% по весу этанола; предпочтительно, состав может состоять из 0.1-1.0% по весу будесонида, 0.005-0.2% по весу наполнителя, 0-1% по весу монооксида диазота и/или диоксида углерода, 0-0.5% по весу этанола и ГФА 134а и/или ГФА 227 (остаток); предпочтительно наполнителем может быть стеарат магния или смесь стеарата магния и пальмитата магния; пропеллент - предпочтительно ГФА 134а или смесь ГФА 134а и ГФА 227; особенно предпочтительными являются составы, которые состоят из будесонида, ГФА 134а и наполнителя согласно изобретению, включая стеарат магния;

- аэрозольный состав, состоящий из бета-агониста, выбранного из формотерола, фенотерола, салбутамола, салметерола, левалбутерола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых производных и солей, по крайней мере одного пропеллента, выбранного из ГФА 134а и ГФА 227, по крайней мере одного наполнителя, выбранного из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка, необязательно дополнительного пропеллента, выбранного из монооксида диазота и диоксида углерода, и необязательно этанола; предпочтительно, состав может состоять из 0.001-0.1% по весу бета-агониста, 0.0001-0.2% по весу наполнителя, 0-1% по весу монооксида диазота и/или диоксида углерода, 0.1-10% по весу этанола и ГФА 134а и/или ГФА 227 (остаток); предпочтительно наполнителем может быть стеарат магния или смесь стеарата магния и пальмитата магния; пропеллентом предпочтительно является ГФА 227 или смесь ГФА 134а и ГФА 227; особенно предпочтительными являются составы, которые содержат в качестве активного соединения формотерол или его фармацевтически приемлемую соль или производное, в частности, фумарат формотерола или тартрат формотерола; также особенно предпочтительными являются составы, которые в качестве активного соединения содержат салбутамол или его фармацевтически приемлемую соль или производное, в частности, сульфат салбутамола или ацетат салбутамола;

- аэрозольный состав, состоящий из будесонида, бета-агониста, выбранного из

формотерола, фенотерола, салбутамола, салметерола, левалбутерола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых производных и солей, по крайней мере одного пропеллента, выбранного из ГФА 134а и ГФА 227, по крайней мере одного наполнителя, выбранного из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка, необязательно дополнительного пропеллента, выбранного из монооксида диазота и диоксида углерода, и необязательно до 0.5% по весу этанола; предпочтительно, соединения могут состоять из 0.1-1.0% по весу будесонида, 0.001-2% по весу (в частности 0.001-0.04% по весу) бета-агониста, 0.005-0.2% по весу наполнителя, 0-1% по весу монооксида диазота и/или диоксида углерода, 0-0.5% по весу этанола и ГФА 134а и/или ГФА 227 (остаток); предпочтительно, наполнителем может быть стеарат магния или смесь стеарата магния и пальмитата магния; предпочтительно, состав не содержит этанола; особенно предпочтительны составы, в которых бета-агонистом является формотерол или его фармацевтически приемлемая соль или производное, в частности, фумарат формотерола или тартрат формотерола, и пропеллентом является ГФА 134а или смесь ГФА 134а и ГФА 227, например, смесь в весовом соотношении приблизительно 70:30;

- аэрозольный состав, состоящий из флутиказона или его фармацевтически приемлемой соли или производного (предпочтительно, дипропионат флутиказона), бета-агониста, выбранного из формотерола, фенотерола, салбутамола, салметерола, левалбутерола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых производных и солей, по крайней мере одного пропеллента, выбранного из ГФА 134а и ГФА 227, по крайней мере одного наполнителя, выбранного из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка, необязательно дополнительного пропеллента, выбранного из монооксида диазота и диоксида углерода, и необязательно до 10% по весу этанола; предпочтительно, состав может состоять из 0.1-1.0% по весу флутиказона или его соли или производного, 0.001-2% по весу (в частности, 0.001-0.04% по весу) бета-агониста, 0.005-0.2% по весу наполнителя, 0-1% по весу монооксида диазота и/или диоксида углерода, 0.1-10% по весу этанола и ГФА 134а и/или ГФА 227 (остаток); предпочтительно, наполнителем может быть стеарат магния или смесь стеарата магния и пальмитата магния;

- аэрозольный состав, состоящий из флутиказона или его фармацевтически приемлемой соли или производного (предпочтительно, дипропионат флутиказона), по крайней мере одного пропеллента, выбранного из ГФА 134а и ГФА 227, по крайней мере одного наполнителя, выбранного из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка, и, необязательно, дополнительного пропеллента, выбранного из монооксида диазота и диоксида углерода; предпочтительно, состав может состоять из 0.1-1.0% по весу флутиказона или его производного, 0.005-0.5% по весу наполнителя, 0-1% по весу (например 0.1-1.0% по весу) монооксида диазота и/или диоксида углерода и ГФА 134а и/или ГФА 227 (остаток); предпочтительно, наполнителем может быть стеарат цинка или смесь стеарата цинка и пальмитата цинка; пропеллентом предпочтительно является ГФА 227 или смесь ГФА 134а и ГФА 227.

Получение аэрозольных составов согласно изобретению может выполняться известным способом путем введения очень тонко измельченного фармацевтически активного соединения и наполнителя в превращающийся в жидкость под давлением пропеллент. Составы могут быть приготовлены используя обычные мешалки и гомогенизаторы. Для заполнения могут применяться известные способы, такие как технологии заполнения на холоде или под давлением или модификации этих методов. Подходящие емкости, например, устойчивые к давлению, изготавливают из стекла, пластмассы или алюминия, которые могут быть оборудованы измерительными клапанами, например, от 10 до 140 мкл, и могут быть снабжены также коммерчески доступными дыхательными ротовыми трубочными адаптерами.

Настоящее изобретение таким образом позволяет получить аэрозоли с измеряемой дозой, имеющие улучшенные свойства, что далее иллюстрируется с помощью следующих

примеров. Выражение "очень тонко измельченный" в примерах в каждом случае означает, что использующийся материал имеет средний аэродинамический диаметр частицы менее 6 мкм.

Пример 1

5 24.96 г очень тонко измельченного будесонида и 3.12 г стеарата магния взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона при перемешивании добавляют 7.8 кг ГФА 134а. После гомогенизации полученной суспензией заполняют алюминиевые баллоны, закрытые измерительными клапанами посредством технологии заполнения под давлением.

10 Заполненная суспензия отличается от суспензии, приготовленной с такими же количествами будесонида и ГФА 134а, но без добавления стеарата магния, большим объемом накопления и более длительным временем образования суспензии суспендированных элементов. При применении коммерчески доступных клапанов измерения, суспензия согласно изобретению обеспечивает лучшую точность измерения от нажатия до нажатия. Кроме того, суспензия согласно изобретению проявляет заметно

15 улучшенное действие клапана, в то время как клапан в сравнительном составе без стеарата магния заметно больше подвергается активации (шумы от трения), что в ряде случаев приводит к протечке клапана.

Пример 2

20 1.09 г очень тонко измельченного фумарата формотерола и 0.182 г стеарата магния взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона добавляют 12.4 кг ГФА 227, который заранее в другом загрузочном баллоне под давлением обрабатывают 0.4 кг этанола. После гомогенизации этой смеси полученной суспензией наполняют алюминиевые баллоны, закрытые

25 измерительными клапанами посредством технологии заполнения под давлением.

Пример 3

21.22 г очень тонко измельченного будесонида и 0.54 г стеарата магния взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона добавляют 6.24 кг смеси пропеллента ГФА 227 и ГФА 134а

30 (отношение по весу 30:70), которую заранее обрабатывают 0.002% по весу этанолом в другом загрузочном баллоне под давлением. После гомогенизации этой смеси полученную суспензию переносят в другой загрузочный баллон под давлением, в котором заранее взвешивают 0.64 г фумарата формотерола. Суспензию снова гомогенизируют и наполняют алюминиевые баллоны, закрытые измерительными клапанами посредством технологии

35 заполнения под давлением.

Пример 4

11.2 г очень тонко измельченного гликопиррониум бромид и 1.1 г стеарата магния взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона при перемешивании добавляют 14 кг смеси пропеллента ГФА 227

40 и ГФА 134а (отношение по весу 50:50), которую заранее обрабатывают 1.4% по весу этанолом в другом загрузочном баллоне под давлением. После гомогенизации полученной суспензией заполняют алюминиевые баллоны, закрытые измерительными клапанами посредством технологии заполнения под давлением.

Пример 5

45 32 г очень тонко измельченного дипропионата флутиказона и 3.9 г стеарата цинка взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона при перемешивании добавляют 9.75 кг ГФА 227, который заранее продувают оксидом диазота в другом загрузочном сосуде под давлением и доводят давление до 5 бар при 20°C. После гомогенизации полученной суспензией заполняют

50 алюминиевые баллоны, закрытые измерительными клапанами посредством технологии заполнения под давлением.

Пример 6

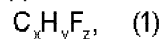
14.4 г очень тонко измельченного бромид ипратропиума и 21.6 г стеарата кальция

взвешивают в загрузочный баллон под давлением. После закрытия и откачивания воздуха из загрузочного баллона при перемешивании добавляют 50.4 кг ГФА 227, который заранее продувают оксидом азота в другом загрузочном баллоне под давлением и доводят давление до 5 бар при 20°C. После гомогенизации полученной суспензией заполняют

5 алюминиевые баллоны, закрытые измерительными клапанами посредством технологии заполнения под давлением.

Формула изобретения

1. Медицинский аэрозольный состав для ингаляции, включающий сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент общей формулы



в которой x является 1, 2 или 3; y и z - каждый является целым числом ≥ 1 и $y+z=2x+2$, эффективное количество тонко размельченного фармацевтически активного соединения, применяемого путем ингаляции, суспендированного в пропелленте, и твердый

15 наполнитель, выбранный из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислоты.

2. Аэрозольный состав по п.1, в котором пропеллент включает 1,1,1,2-тетрафторэтан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан или смесь обоих.

3. Аэрозольный состав по п.1 или 2, включающий

(а) сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент, выбранный из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и их смеси,

(б) эффективное количество тонко размельченного фармацевтически активного соединения, суспендированного в пропелленте, выбранного из формотерола, салметерола, фенотерола, кленбутерола, левалбутерола, ипратропиума, окситропиума, гликопиррониума, тиотропиума, будесонида, циклесонида, мометазона, флутиказона, беклометазона, флунизолида, лотепреднола, триамкинолона, амилорида, рофлепонида, салбутамола, тербуталина и их фармацевтически приемлемых солей и производных и

(с) твердый наполнитель, выбранный из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислоты.

4. Аэрозольный состав по одному из п.1 или 2, содержащий

(а) сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент, выбранный из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и их смеси,

(б) эффективное количество будесонида,

(с) твердый наполнитель, выбранный из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка,

(d) при необходимости пропеллент, выбранный из монооксида азота и диоксида углерода, в количестве от 0,0001 до 10% по весу от общего веса состава, и

(е) при необходимости, этанол в количестве до 0,5% по весу от общего веса состава.

5. Аэрозольный состав по п.3, содержащий

(а) сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент, выбранный из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана и их смеси,

(б) эффективное количество будесонида,

(с) твердый наполнитель, выбранный из пальмитата кальция, стеарата кальция, пальмитата магния, стеарата магния, пальмитата цинка и стеарата цинка,

(d) при необходимости пропеллент, выбранный из монооксида азота и диоксида углерода, в количестве от 0,0001 до 10% по весу от общего веса состава, и

(е) при необходимости, этанол в количестве до 0,5% по весу от общего веса состава.

6. Аэрозольный состав по п.4, характеризующийся тем, что будесонид присутствует в количестве от 0,1 до 1% по весу и наполнитель присутствует в количестве от 0,005 до 0,2% по весу, в каждом случае от общего веса состава.

7. Аэрозольный состав по п.5, характеризующийся тем, что будесонид присутствует в количестве от 0,1 до 1% по весу и наполнитель присутствует в количестве от 0,005 до 0,2% по весу, в каждом случае от общего веса состава.

8. Применение соли карбоновой кислоты, выбранной из солей кальция, магния и цинка пальмитиновой и стеариновой кислоты, в качестве твердого наполнителя в медицинских суспензионных аэрозольных составах для ингаляции, включающих сжижаемый под давлением нетоксичный пропеллент общей формулы

5 $C_xH_yF_z$, (1)

в которой x является 1, 2 или 3; y и z являются целыми числами ≥ 1 и $y+z=2x+2$, и тонко размельченное, применяемое путем ингаляции фармацевтически активное соединение, суспендированное в пропелленте.

Приоритет по пунктам:

10 30.03.2001 по пп.1 и 2;
20.08.2001 по пп.3 - 8.

15

20

25

30

35

40

45

50