

(19) C2 (11) 62917 (13) UA

(98) ТОВ "Пахаренко і партнери", вул. Пушкінська, 9, кв. 11, м. Київ, 01034

(85) 1998-01-27

(74) Пахаренко Антоніна Павлівна, (UA)

(45) [2004-01-15]

(43) null

(24) 2004-01-15

(22) 1996-06-21

(12) null

(21) 98010415

(46) 2004-01-15

(86) 1996-06-21 PCT/EP96/02700

(30) 195 23 207.0 1995-06-27 DE

(54) ЛІКАРСЬКА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ АЕРОЗОЛІВ БЕЗ ПРОПЕЛЕНТІВ ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АЭРОЗОЛЕЙ БЕЗ ПРОПЕЛЛЕНТОВ MEDICINAL COMPOSITION FOR GENERATING PROPELLANT-FREE AEROSOLS

(56) EP 0310910, A, 12.04.1989 2 US 5047230, A, 10.09.1991 2 DE 4123663, A, 21.01.1993 2 WO 9114468, A, 03.10.1991 2 WO 9413262, A, 23.06.1994 2

(71)

(72) DE Фройнд Бернхард DE Фройнд Бернхард DE Фройнд Бернхард DE Крюгер Михаель DE Крюгер Михаель DE Krueger Michael DE Ціренберт Бернд DE Ціренберт Бернд DE Ціренберт Бернд

(73) DE БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ КГ DE БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ КГ DE BOEHRINGER INGELHEIM KG

Стабильная композиция лекарственных средств для получения аэрозолей, не содержащих газа-носителя.

Стабільна композиція лікарських засобів для одержання аерозолів, вільних від газу-носія.

Ethanol-containing medicinal compositions are disclosed for generating propellant-free aerosols.

1. Лікарська композиція у вигляді розчину, призначена для одержання здатного до інгаляції аерозолі, яка містить активну речовину, вибрану з групи, що включає бетаіметичні, антихолінергічні, протиалергічні засоби, антагоністи фактора, який активує тромбоцити, і стероїди та їх комбінації, розчинник – етанол, воду та інші необхідні компоненти, такі як смакові речовини та/або фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, яка **відрізняється** тим, що як розчинник містить етанол у кількості щонайменше 70% об. розчинника, причому вміст розчиненої активної речовини складає 0,001-5,0% мас.
2. Лікарська композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що розчинник містить щонайменше 85% об. етанолу.
3. Лікарська композиція за пп. 1 або 2, яка **відрізняється** тим, що розчинник містить щонайменше 95-96% об. етанолу.
4. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1 - 3, яка **відрізняється** тим, що містить комплексоутворювач.
5. Лікарська композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що комплексоутворювачем є етилендіамінтетраоцтова кислота або її сіль.
6. Лікарська композиція за пп. 4 або 5, яка **відрізняється** тим, що містить комплексоутворювач у кількості від 0,1 до 5 мг на 100 мл композиції.
7. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1 - 6, яка **відрізняється** тим, що додатково містить органічну або неорганічну кислоту.
8. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1 - 7, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину містить тіотропій бромід або його кислотно-адитивну сіль.
9. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1 - 7, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину містить бромід іпратропію, бромід окситропію або хлорид тропію.
10. Лікарська композиція за будь-яким з пп. 1 - 7, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину містить стероїд.
11. Лікарська композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що як стероїд містить флунізолід.
12. Лікарська композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що як стероїд містить напівгідрат флунізоліду.
13. Лікарська композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що як стероїд містить будезонід.
14. Лікарська композиція за будь-яким із пп. 10 – 13, яка **відрізняється** тим, що величина її рН становить від 3,2 до 4,5.
15. Лікарська композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що містить напівгідрат флунізоліду в кількості 1,667 г на 100 мл розчинника, який містить 96% об. етанолу, і додатково 1 мг на 100 мл розчинника динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, причому величина рН композиції становить 4,0.
16. Лікарська композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що містить напівгідрат флунізоліду в кількості 1,667 г на 100 мл розчинника, який містить 90% об. етанолу, і додатково 1 мг на 100 мл розчинника динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, причому величина рН композиції становить 4,0.
17. Лікарська композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що містить будезонід у кількості 1,333 г на 100 мл розчинника, який містить 90% об. етанолу, і додатково 1 мг на 100 мл розчинника динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, причому величина рН композиції становить 4,0.
18. Лікарська композиція за п. 13, яка **відрізняється** тим, що містить будезонід у кількості 1,333 г на 100 мл розчинника, який містить 96% об. етанолу, і додатково 1 мг на 100 мл розчинника динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, причому величина рН композиції становить 4,0.

Винахід стосується композиції лікарських засобів у вигляді стабільних етанольних розчинів для приготування аерозолів, вільного від газу-носія.

Застосування дозованих аерозолів стало за останні 20 років постійним при терапії обструктивних легеневих захворювань, зокрема астми. Як газ-носії використовували, як правило, фторхлорвуглеводні. Після того, як стало відомо про озоноруйнівну здатність цього газу-носія, були вжиті додаткові заходи щодо розвитку альтернативних рішень в цьому напрямку. Як одна з альтернатив, пропонується досягти такого туманного розпилення, при якому водний розчин фармакологічно активної речовини під високим тиском буде так розпилений, щоб утворився туман із придатних для інгаляції частинок. Перевага такого розпилення в тому, що можна буде повністю відмовитись від застосування газу-носія.

Таке розпилення до туману описується, наприклад, у міжнародній опублікованій заявці WO 91/14468, на зміст якої тут посилатимемося. При описаному там тумані, розчини активної речовини зумовленого об'єму розпилюються через маленькі сопла за допомогою високого тиску, так що утворюється аерозоль для інгаляції з розмірами частинок в основному між 1 та 10, здебільшого між 2 та 5 мкм.

Дотепер виходили з того, що при звичному вмісті газу в дозованих аерозолях оптимальна кількість частинок, що попадає в легені, знаходиться в аерозолі. Тепер несподівано було винайдено, що шляхом використання етанольних розчинів активних речовин в комбінації з вищеназваним розпиленням до туману, можна значно покращити процес утворення придатного для інгаляції спектру частинок, як це буває у випадку використання дозованих аерозолів з газом.

Як розчинник композиції лікарських засобів в розумінні даного винаходу використовуються розчини, в яких щонайменший вміст етанолу становить 70% (об/об), кращими є розчини з вмістом щонайменше 85% (об/об), найкращими є розчини з вмістом етанолу понад 95% (об/об). Дані про концентрацію приведені в об'ємних процентах, причому залишком є вода. Винятково кращим є етанол з уже найменшим вмістом води, наприклад 96%-ний етанол, так що він уже не гіроскопічний і випарюється азеотропно.

Іншими елементами розчинника, поруч з водою, при необхідності, є супутні розчинники, а до композиції лікарських засобів можуть також входити смакові речовини та інші допоміжні фармакологічні матеріали. Прикладом супутніх розчинників є такі, що мають гідроксильні групи або інші полярні групи, наприклад, спирти, особливо ізопропіловий спирт, гліколи, зокрема - пропіленгліколь, поліетиленгліколь, поліпропіленгліколь, гліколевий ефір, гліцерол, поліоксиетиленові спирти та поліоксиетиленовий ефір жирної кислоти. Для цього годяться супутні розчинники, які підвищують розчинність допоміжних речовин та, при необхідності, активної речовини.

Доля розчинних лікарських речовин в готових композиціях лікарських засобів знаходиться, у цілому, в межах між 0,001 та 5%, краще між 0,05 до 3%, найкраще - 0,01 до 2%, при цьому дані відносяться до мас.%. Максимальна концентрація лікарських речовин залежить від розчинності в розчиннику та від потрібної дози для досягнення бажаної терапевтичної дії.

Як лікарська речовина в нових композиціях можуть бути використані всі речовини, які придатні для інгаляційного використання та розчиняються в даному розчиннику. При цьому йдеться зокрема про бетаіметики, протихолінергічні і протиалергічні засоби, PAF-антагоністи та особливо про стероїди, а також про комбінацію активних речовин з них.

Зокрема, як приклад можна назвати:

Тіотропіумбромід, 3-[(гідроксиді-2-тієніацетил)окси]-8,8-диметил-, 8-азоніабіцикло[3.2.1]окт-6-ен-бромід

Як бетаіметичні засоби:

бамбутерол бітолтерол карбутерол формотерол

кленбутерол фенотерол гекспреналін прокатерол

ібутерол пірбутерол сальметерол тулобутерол

репротерол сальбутамол сульфотерол тербуталін

1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-2-[4-(1-бензімідазоліл)-2-метил-2-бутиламіно]етанол,

еритро-5'-гідрокси-8'-(1-гідрокси-2-ізопропіламінобутил)-2H-1,4-бензоксазин-3-(4H)-он,

1-(4-аміно-3-хлор-5-трифторметилфеніл)-2-трет.-бутиламіно)етанол,

1-(4-етоксикарбоніламіно-3-ціан-5-фторфеніл)-2-(трет.-бутиламіно)етанол.

Як протихолінергічні засоби:

бромід іпратропію

бромід окситропію

хромид тропію

метобромід N-β-фторетилнортропінового ефіру бензильної кислоти

Як стероїди:

будезонід

беклометазон (або 17,21-дипропіонат) дексаметазон-21-ізонікотинат

флунізолід

Як протиалергічні засоби:

динатрійхромоглікат

недохроміл епінастин

Як PAF-антагоністи:

WEB 2086 (4-(2-хлорфеніл)-9-метил-2-[3(4-морфолініл)-3-пропанон-1'-іл]-6H-тієно-[3,2-f][1,2,4]триазол[4,3-a][1,4]діазепін)

WEB2170 (6-(2-хлорфеніл)-8,9-дигідро-1-метил-8-[(4-морфолініл)карбоніл]-4H,7H-цикло-пента-[4,5]тієно-[3,2-f][1,2,4]триазол[4,3-a][1,4]діазепін)

Згідно з винаходом композиція лікарських засобів може вміщати інші допоміжні речовини, наприклад соєвий лецитин, поверхнево-активні матеріали.

Несподівано з'ясувалось, що добавка органічної або неорганічної кислоти, краще в комбінації з комплексотворювачем, веде до покращення стабільності (при зберіганні) стероїдних сполук, зокрема

композиції лікарських засобів, які містять як активну речовину флунізолід та його гідрат, а також напівгідрат або будезонід, та етанол як розчинник.

Як приклад неорганічних кислот називаються: соляна, сірчана кислота або фосфорна кислота; як приклад органічних кислот називаються: аскорбінова кислота, лимонна кислота, яблучна кислота, винна кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, оцтова кислота, мурашина кислота, пропіонова кислота та інші.

Кількість кислоти в готових композиціях лікарських засобів в кожному окремому випадку вибирається так, щоб значення рН розчину знаходилось між 2,0 та 7,0, зокрема між 3,0 та 4,0.

В кращій формі втілення винаходу композиція лікарських засобів містить ще і комплексоутворювач. Як приклад комплексоутворювача називаються: етилендіамін-тетраоцтова кислота (ЕДТК), лимонна кислота, тринітрил оцтової кислоти та їх солі. Кількість комплексоутворювача становить від 0,1 до 3мг/100мл, краще від 0,2 до 2мг/100мл, найкраще від 0,9 до 1,1мг/100 мл в розрахунку на готові композиції лікарських засобів.

Кращим комплексоутворювачем є ЕДТК або її сіль, наприклад динатрієва сіль. Краща композиція лікарських засобів згідно з винаходом містить 1,667% флунізоліду в розчиннику -96%-ному (об/об) етанолі - та 0,01% (об/об) ЕДТК в ролі комплексоутворювача; додаванням кислоти досягається значення рН між 3,0 та 4,0.

Прикладом стероїдів, що можуть використовуватись як активна речовина в композиції лікарських засобів згідно з винаходом, є:

сератродаст мікофенолат мофетил
 пранлукаст цілевтон
 бутиксокорт будезонід
 дефлазакорт
 флутиказон промедрол
 мометазон фураат типредан
 беклометазон, доуглас ікометазон енбутат
 циклометазон клопреднол
 флуокортин бутил галометазон
 дефлазакорт алклометазон
 циклометазон алізактид
 преднікарбат гідрокортизон-бутиратпропіонат
 тіксокортол-півалат алклометазон-дипрапіонат
 лотризон канестен-НС
 депродон флутиказон-пропіонат
 метилпреднізолон-ацепонат галопредон-ацетат
 мометазон мометазон-фураат
 гідрокортизон-ацепонат мометазон
 улобетазол-пропіонат аміноглютетимід
 триамцінолон гідрокортизон
 мепреднізон фторометолон
 дескаметазон бетаметазон
 медризон флуکلоролон ацетонід
 флуоціполон ацетонід параметазон-ацетат
 депродон пропіонат аристокорт-діацетат
 флуоцінонід мазипредон
 дифлупреднат бетаметазон валерат
 дексаметазонізонікотинат беклометазон-дипропіонат
 флуокортолонкапронат формокортал
 триацінолон-гексакетонід клопреднол
 формebolон клобетазон
 ендризон ^флунізолід
 галцинонід флуазакорт
 клобетазол гідрокортизон-17-бутират
 дифлоразон флуокортин
 амцинонід бетаметазон дипропіонат
 кортивазол бетаметазонадамантоат
 флуодексан трилостан
 будезонід клобетазон

9. альфа, -хлор-6. альфа, -фтор-11. бета. 17. альфа, -дигідрокси-1 б.альфа. -метил-3-оксо-1,4-андростадин-17.бета. -складний метиловий ефір карбонової кислоти-17-пропіонат.

В таблиці 1 наведено порівняння результатів досліджень наявного у торгівлі дозованого аерозолію Inhacort® (флунізолід, дихлорметан, трихлорфторметан, криофлуоран, сорбітантриолат) = MDI та композиції лікарських засобів згідно з винаходом, що містить флунізолід в 96% (об/об) етанолі, які були проведені за допомогою розпилювача як і в вищеназваній РСТ- заявці WO 91/14468 (BINEB®: технічні дані: об'єм вжитої композиції 15мкл, тиск приблизно 300 бар, 2 струмені, що вихоплюються з двох соплових отворів розміром 5х8мкм).

Таблица I

Результати досліджень

	BINEB®	MDI
--	--------	-----

легені (%)	39,7(9,9)	15,3(5,1)
мундштук (%)	39,9(9,4)	66,9(7,1)
ексгалаційна частка(%)	10,4(4,9)	1,4(1,3)
центральна легенева зона(%)	10,7(2,5)	4,5(1,8)
середня легенева зона(%)	14,9(3,6)	5,4(1,9)
периферійна легенева зона (%)	14,1(4,3)	5,4(1,4)
відношення: периферійна зона / центральна зона	1,3(0,2)	1,3(0,2)

Таблиця незаперечно свідчить про перевагу винайденої композиції лікарських засобів, яка була введена за допомогою описаного розпилювача.

Приклади:

Флунізолід напівгідрат-6а-фтор-11β, 16α, 17α, 21-тетрагідропрегна-1,4-дієн-3,20-16 ацетонід напівгідрату має молекулярну вагу від 442,5. При застосуванні в BINEB розчинюють 250мкг флунізоліду в 15мл розчинника, що відповідає концентрації 1,667% (г/100мл).

Як розчинник використовується 96%-ний етанол. Готові композиції лікарських засобів містять додатково 1мг/100мл динатрієвої солі ЕДТК. Значення рН встановлюється на рівні рН 4 за допомогою 0,1 N HCL.

За аналогією з вищезгаданим дослідом були приготовані препаративні форми, які містять будезонід як активну речовину.

Були приготовлені такі суміші із композиції лікарських засобів, які містять напівгідрат флунізоліду як активну речовину.

Таблиця II				
Дослід номер	Комбінація	Вміст етанолу в (об/об) %	Значення рН	Кількість динатрієва сіль ЕДТК в мг/100 мл
1	1	85	3.6	0
2	A	96	3.6	0
3	B	85	7.0	0
4	AB	96	7.0	0
5	C	85	3.6	1
6	AC	96	3.6	1
7	BC	85	7.0	1
8	ABC	96	7.0	1

Вміст флунізолід-напівгідрату складав 1666,7мг/100мл. Значення рН розчину досягалося за допомогою 1 N HCL і визначалося рН-метром, рН1162-Radiometer Copenhagen. Проби наливали в скляні ампули місткістю 5 мл і при 80°C зберігали у темряві. Комбінація AC відзначилась після 30-ти добового зберігання незначною кількістю продуктів розкладу. Інші приклади композиції, які додатково містять динатрієву сіль ЕДТК як комплексоутворювач, представлені в таблиці III.

Таблиця III

Компоненти	I Кількість в мг/100мл	II Кількість в мг/100мл	III Кількість в мг/100мл	IV Кількість в мг/100мл
флунізолід напівгідрат	1667	1667	1667	1667
дізодій ЕДТК	1	1	1	1
0,1 N HCl	до рН 3,6	до рН 3,2	до рН 4,0	до рН 3,6
ментол	-	-	-	667
етанол 96%	до 100мл	до 100мл	до 100мл	до 100мл

Допоміжна речовина ментол була додана, щоб при необхідності перекрити гіркий смак стероїду.

Вищеописані композиції наливали у скляні ампули місткістю 5мл і зберігали при 80°C. З урахуванням малої кількості продуктів розкладу кращою є композиція III.

В таблиці IV представлені приклади композицій для будезоніду.

Таблиця IV

Компоненти	I Кількість в мг/100мл	II Кількість в мг/100мл	III Кількість в мг/100мл	IV Кількість в мг/100мл	V Кількість в мг/100мл
будезонід	1333	1333	1333	1333	1333
дізодій ЕДТК	1	-	1	1	-
0,1 NHCL до рН	3,2	3,2	3,6	4,0	4,0
етанол 96% до	100	100	100	100	100

Після 3 місячного зберігання в запаяних скляних ампулах кількість продуктів розкладу визначалось методом вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC-методом). Композиції IV та V показали незначну кількість продуктів розкладу.