

Винахід стосується стабільного фармацевтичного розчину для застосування в дозованих інгаляторах під тиском (ДІ), який підходить для аерозольного введення. Зокрема, винахід стосується розчину для застосування в дозованих інгаляторах під тиском (ДІ), який підходить для аерозольного введення, який містить β_2 -агоністи і який стабільний при кімнатній температурі протягом фармацевтично прийнятного терміну зберігання.

Дозовані інгалятори під тиском є добре відомими пристроями для введення фармацевтичних продуктів у дихальні шляхи за допомогою інгаляції.

Лікарські засоби, які звичайно доставляються за допомогою інгаляції, включають бронходилататори, такі як β_2 -агоністи та антихолінергічні агенти, кортикостероїди, антилейкотрієни, антиалергічні агенти та інші речовини, які можуть ефективно вводитися за допомогою інгаляції, у такий спосіб збільшуючи терапевтичний індекс і знижуючи побічні ефекти активної речовини.

ДІ використовує пропелент, щоб виштовхнути краплі, що містять фармацевтичний продукт, у дихальні шляхи у виді аерозолі. Препарати для аерозольного введення за допомогою ДІ можуть бути розчинами або суспензіями. Препарати у виді розчинів дають перевагу, тому що є гомогенними, з активним інгредієнтом та ексципієнтами цілком розчиненими в носії пропеленті або його суміші з придатними співрозчинниками, такими як етанол. Препарати у виді розчинів також усувають проблеми фізичної стабільності, пов'язані з препаратами у виді суспензій, у . такий спосіб забезпечуючи введення більш сумісних однорідних доз.

Протягом багатьох років бажаними пропелентами, які використовують в аерозолях для фармацевтичного застосування, є група хлорфторвуглеводів, які звичайно називають фреонами або CFCs, таких як CCl_3F (фреон 11 або CFC-11), CCl_2F_2 (фреон 12 або CFC-12) та $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (фреон 114 або CFC-114).

Останнім часом хлорфторвуглеродні пропеленти (CFC), такі як фреон 11 і фреон 12, пов'язують з руйнуванням озонового шару, і їхнє виробництво поступове припиняється.

Грофторалкани (HFAs), відомі також як гідрофторвуглероди (HFCs) не містять хлор і вважаються менш пагубними для озону, та їх пропонують як заміники CFCs.

Було визнано, що HFAs і, зокрема, 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134a) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227), є кращими варіантами для пропелентів, які не містять CFC, і описаний ряд медичних аерозольних препаратів, що використовують такі HFAs пропелентні системи.

Завдяки більш високій полярності HFA пропелентів, зокрема, HFA 134a (діелектрична постійна $D > 9,5$) стосовно CFC носіїв ($D < 2,3$), препарати у виді HFA розчинів можуть у більшому ступені створювати труднощі, пов'язані з хімічною стабільністю, стосовно відповідних CFC препаратів.

Отримання препаратів у виді стабільних HFA розчинів є навіть більш важливим, коли мова йде про бронходилататори (β_2 -агоністах, що належать до класу похідних фенілалкіламінів; зазначені лікарські засоби, подібні формотеролу і салбутамолу (альбутеролу), можуть створювати труднощі, пов'язані з їх власною хімічною стабільністю через свою чутливість до окисних умов; більш того, через присутність деяких функціональних груп, подібних формаміду, більш висока полярність носія може збільшувати швидкість реакцій сольволізу.

Що стосується формотеролу, наявний зараз у продажу препарат у виді CFC розчину (Фораділ (Foradil®)) дійсно демонструє обмежений термін зберігання, тобто 12 місяців при температурі холодильника $4 \pm 2^\circ\text{C}$ і тільки 3 місяці при кімнатній температурі.

Що стосується салбутамолу, ніякого препарату у виді HFA розчину для аерозольного введення зараз на ринку не має.

Беручи до уваги усі зазначені проблеми, було б досить корисно забезпечити препарат у виді HFA розчину для введення за допомогою ДІ, призначених для забезпечення фармацевтичних доз β_2 -агоністів, який характеризується достатнім терміном зберігання.

Задача винаходу полягає у тому, щоб запропонувати препарат у виді HFA розчину для введення за допомогою ДІ для забезпечення фармацевтичних доз β_2 -агоністів у нижніх дихальних шляхах пацієнтів, що страждають від захворювань легень, таких як астма, який характеризується достатнім терміном зберігання. Зокрема, задача винаходу полягає у тому, щоб запропонувати препарат, у виді HFA розчину для введення за допомогою ДІ для забезпечення фармацевтичних доз формотеролу, з більш тривалим терміном зберігання, чим у препараті, який є зараз у продажу.

Відповідно до винаходу, запропонована фармацевтична композиція, що містить β_2 -агоніст, що належить до класу похідних фенілалкіламінів, у розчині зрідженого HFA пропелента, співрозчинник, обраний з фармацевтично прийнятних спиртів, розчин, уявний рН якого відрегульований між 2,5 і 5,0 за допомогою додавання невеликих кількостей неорганічної кислоти. Композиція за винаходом буде міститися в ДІ під тиском, у якого вся його внутрішня металева поверхня або її частина виготовлена з нержавіючої сталі, анодованого алюмінію або покрита інертним органічним шаром.

Фактично було встановлено, що у випадку визначених активних інгредієнтів, таких як рг-агоністи, їхня хімічна стабільність у препаратах у виді HFA розчинів може бути різко підвищена за допомогою правильного і сукупного вибору виду балонів, а також області уявного рН. Використовують визначення «уявний», тому що рН дійсно є характеристикою водних рідин, у яких вода є основним компонентом (мольна частка $> 0,95$). У відносно апротонних розчинниках, таких як носії HFA-етанол, які використовують у цих дослідженнях, протони негідратовані; їхні коефіцієнти активності значно відрізняються від коефіцієнтів активності у водних розчинах. Хоча рівняння Нернста застосовне стосовно едс (електрорушійна сила), і система скляних електродів рН-метра буде генерувати перемінний вихідний сигнал у мілівольтах відповідно до протонної концентрації і полярністю носія, показання рН-метра не представляють дійсного значення рН. Показаннями приладу є уявний рН або функція кислотності (PH').

При титруванні активного інгредієнта сильною кислотою в модельній системі носіїв, що випускається серійно (HFA43-10MEE, Vertel XF, Dupont) профіль рН' виявляє невелике відхилення до приблизно $\text{pH}' = 5,5$; відповідно, функція кислотності різко знижується. Несподівано відповідні HFA препарати виявилися набагато більш стабільними при рН' нижче 5,5.

З іншого боку, застосування інертних контейнерів дозволяє уникнути вимивання іонів металів або лугу як наслідок дії кислоти, яка міститься в препараті, на внутрішні стінки балонів. Іони металів, такі як Al^{3+} , або луг, які відповідно витягаються шляхом заміщення зі стандартних алюмінієвих або скляних балонів, можуть, у свою чергу, каталізувати радикальні окисні або інші хімічні реакції активних інгредієнтів, які призводять до утворення продуктів деструкції.

Відповідно до особливого втілення винаходу також запропонована фармацевтична композиція, що додатково містить низьколетючий компонент, таким чином, крім збільшення масового середнього аеродинамічного діаметра (MMAD) часток аерозолі при натисканні на інгалятор, як пояснюється надалі, додатково підвищується стабільність препарату. Фактично, додавання низьколетючого компонента зі зниженою полярністю стосовно співрозчинника, такого як складний ефір, дозволяє або скоротити кількість кислоти, що додають для регулювання pH, або зменшити полярність середовища, у який спосіб обмежуючи можливе поглинання води з навколишнього середовища. У випадку активного інгредієнта, такого як формотерол, добре відомо, що остання (наприклад, вологість) може бути шкідлива для стабільності активного інгредієнта під час зберігання. Тому також запропонований ДІ під тиском для введення фармацевтичних доз, який складається з контейнера з анодованого алюмінію, наповненого фармацевтичною композицією, що містить розчин формотерола фумарата в HFA 134a як пропелент, який у свою чергу містить 12% мас./мас, етанолу як співрозчинника і 1,0% мас./мас. ізопропілміристату як низьколетючого компонента, причому уявний pH зазначеного розчину відрегульований між 3,0 і 3,5 за допомогою додавання невеликої кількості соляної кислоти. Вираження «% мас./мас.» означає масову процентну концентрацію компонента до загальної маси композиції.

Можна припустити, що термін зберігання препарату, який поміщено в пристрій за винаходом, складе більше двох років при температурі холодильника (4 - 10°C) і три місяці при кімнатній температурі.

Фахівець у даній галузі техніки може легко застосувати теорію за цим винаходом для отримання препаратів у виді HFA розчинів, які містять інші активні інгредієнти, що несуть функціональні групи, чуттєві до гідролітичних і/або окисних реакцій, такі як формамід і катехол відповідно.

WO 97/47286, EP 513127, EP 504112, WO 93/11747, WO 94/21228, WO 94/21229, WO 96/18384, WO 96/19198, WO 96/19968, WO 98/05302, WO 98/34595 і WO 00/07567 описують HFA препарати у виді суспензій, у яких р₂-агоністи, такі як формотерол і сальбутамол, або наведені як приклади, і/або заявлені.

WO 99/65464 стосується HFA препаратів, які містять два або більш ніж два активних інгредієнти, у яких щонайменше один знаходиться в суспензії. Бажані препарати містять сальбутамол сульфат у суспензії.

У WO 98/34596 заявник описав композиції у виді розчинів для застосування в аерозольному інгаляторі, які включають активну речовину, пропелент, який містить гідрофторалкан (HFA), співрозчинник і, крім того, включають низьколетючий компонент для збільшення масового середнього аеродинамічного діаметра (MMAD) аерозольних часток при натисканні на інгалятор. Зазначена заявка не стосується технічних проблем хімічної стабільності активного інгредієнта, але в значній мірі стосується доставки лікарського засобу в легені.

У міжнародній заявці № PCT/EP99/09002, поданої 23/11/99, заявник описує ДІ під тиском для дозування розчину активного інгредієнта в гідрофторвуглеродним пропеленті, співрозчинника і можливо низьколетючого компонента, який відрізняється тим, що вся внутрішня поверхня або її частина зазначених інгаляторів складається з нержавіючої сталі, анодованого алюмінію або футерована інертним органічним покриттям. Приклади стосуються лише стероїдів і антихолінергічних агентів, і не представлені ніякі підкислені розчини. Як показано в прикладі 1 цієї заявки, застосування контейнерів з покриттям навіть у присутності органічної кислоти недостатньо для забезпечення стабільних препаратів похідного фенілалкамінів, такого як сальбутамол, у виді розчинів.

EP 673240 пропонує застосування кислот як стабілізаторів, що запобігають хімічній деструкції активного інгредієнта в аерозольних препаратах у виді розчинів, що мають HFAs. Більшість прикладів стосується іпратропію броміду, антихолінергічному лікарському засобу, і тільки один приклад представлений для β₂-агоніста, тобто фенотерола. Ніяких прикладів препаратів для сальбутамолу не запропоновано. З даних, наведених у прикладі 1 цієї заявки, очевидно, що сальбутамол взагалі не може бути стабілізований за допомогою додавання органічних кислот, навіть коли зберігається в балонах з покриттям. Більш того, крім іпратропію броміду в EP 673240 не дано ніякого розпорядження стосовно кількості кислоти, яку потрібно додавати, для того щоб стабілізувати ліки, не ставлячи під загрозу стабільність усієї композиції в балоні. Єдину вказівку можна знайти на сторінці 5, рядка з 15 по 16, де сказано, що треба додавати деяку кількість неорганічної кислоти, щоб отримати значення pH у межах від 1 до 7, у такій дуже широкій і загальній області.

WO 98/34596 стосується препаратів у виді розчинів, що містять пропелент і фізіологічно прийнятний полімер, що сприяє розчиненню і стабільності, а також активний інгредієнт.

WO 00/06121 стосується сумішей пропелентів закису азоту і гідрофторалкана при отриманні аерозолей у виді суспензій і розчинів. Використання закису азоту може підвищити стабільність при збереженні чуттєвих до окислювання активних інгредієнтів. Що стосується Рг-агоніста, такого як левосальбутамол сульфат, формотерола фумарат і сальметерола ксинафоат, повідомлялося тільки про приклади, що відносяться до суспензій.

У WO 99/65460 заявлені ДІ під тиском, що містять стабільні препарати β₂-агоністичного лікарського засобу в суспензії або розчині. Приклади стосуються розчинів формотерола фумарата, що містять HFA пропелент і етанол як співрозчинник, які поміщаються в стандартні скляні балони, покриті алюмінієм або пластиком.

Зразки, що зберігаються в прискорених умовах (40°C, 75% відносної вологості) протягом дуже короткого періоду часу в один місяць, демонстрували близько 10% втрати лікарського засобу. Відповідно до фармацевтичних норм стабільності, втрата 10% активного інгредієнта не відповідає критеріям прийнятності. Більш того, як випливає з даних, представлених у прикладі 2 цієї заявки, дотримуючись вказівок WO 99/65460, не можна забезпечити стабільні препарати у виді розчинів формотерола.

Заявник дійсно продемонстрував, що присутність низьколетючих компонентів істотно не впливає на

хімічну стабільність композицій. У деяких випадках вони можуть навіть підвищувати її.

Згідно ще одному аспектові винаходу запропонований спосіб заповнення аерозольного інгалятора композицією за винаходом, при якому:

а) Готують розчин одного або більш ніж одного активного інгредієнта в одному або більш ніж одному співрозчиннику, можливо таким що містить відповідну кількість низьколетючого компонента.

б) Заповнюють пристрій зазначеним розчином.

в) Додають раніше визначену кількість сильної неорганічної кислоти.

г) Додають пропеллент, який містить гідрофторалкан (HFA).

д) Завальцовують клапани і проводять газування.

Активними інгредієнтами, які можна застосовувати в аерозольних композиціях за винаходом, є β 2-адренергічні агоністи короткої і тривалої дії, такі як сальбутамол формотерол, сальметерол, ТА 2005, їхні солі і їхні комбінації зі стероїдами, такими як беклометазон діпропіонат, флутиказон пропіонат, будезонід та його 22R-епімер. Можна використовувати інші лікарські засоби групи амінів, які несуть функціональні групи, чутливі до окисних і/або гідролітичних реакцій.

Бажано композиція буде утримуватися в балонах з анодованого алюмінію. Можна також використовувати підходящий пристрій з покриттям.

Дозуючі клапани, постачені прокладками, зробленими з каучуків на хлоропреновій основі, можна бажано використовувати для зменшення попадання вологи, яка, як згадано вище, може несприятливо впливати на стабільність лікарського засобу під час зберігання. Можливо, додатковий захист може бути забезпечений за допомогою упакування продукту в герметичний алюмінієвий пакет.

Гідрофторвуглеродний пропелент бажано вибраний із групи HFA 134a, HFA 227 і їхніх сумішей.

Співрозчинник звичайно є спиртом, бажано етанол.

Низьколетючий компонент, коли він присутній, має тиск пар при 25°C нижче ніж 0,1 кПа, бажано нижче ніж 0,05 кПа. Він може бути вибраний із групи гліколей, особливо пропіленгліколя, поліетиленгліколя і гліцерину, складних ефірів, наприклад, аскорбілпальмітат, ізопропілміристат та ефірів токоферолу.

Композиції за винаходом можуть містити від 0,2 до 10% мас/мас, зазначеного низьколетючого компонента, бажано між 0,5 і 2,0% мас./мас.

Пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і складні ефіри є бажаними низьколетючими компонентами.

Функція низьколетючого компоненту полягає в тому, щоб регулювати MMAD (масовий серединно-аеродинамічний діаметр) часток аерозолю, і бажано в тім, щоб додатково підвищувати стабільність препарату. Стосовно останнього аспекту, найбільш бажаним є застосування ізопропілміристата.

Область уявного рН бажано знаходиться в межах між 2,5 і 5,0, бажано між 3,0 і 4,5, навіть більш бажано між 3,0 і 3,5. Сильні неорганічні кислоти, такі як соляна, азотна, фосфорна, бажано використовуються для регулювання уявного рН.

Кількість кислоти, яку додають для досягнення бажаного уявного рН, буде заздалегідь визначено в модельному носії, представленому раніше, і буде залежати від виду і концентрації активного інгредієнта. У випадку формотерола, варто бажано додавати кількість 1,0 М соляної кислоти, що знаходиться в межах між 3 і 3,5 мкл.

Нижченаведені приклади ілюструють винахід.

Приклад 1

Стабільність розчину сальбутамол (100мкг на дозу) - HFA 134a як такого та у присутності різних органічних кислот

Композиції, яка містять 24 мг сальбутамол (100мкг на дозу), 10-20% (мас./мас.) етанолу в HFA 134a, які поміщені в лаковані епоксифенольною смолою балони по 12 мол, з додаванням або без додавання різних органічних кислот, зберігали при 40-50°C.

Результати по стабільності, виражені у виді процентної концентрації залишкового лікарського засобу, визначені за допомогою ВЕЖХ, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

% САЛЬБУТАМОЛА		
Кислота	t = 42 дня	t = 1,5 місяця при 4°C
Без кислоти	69%	-
Олейнова	69-70%	-
Ксинафоева (Xinafoic)	70%	-
Лимонна (0,41 мас/мас.)	-	40,0
Лимонна (0,02 мас/мас.)	-	55,1
30%-на оцтова кислота (0,4% мас/мас.)	-	49,6
30%-на оцтова кислота (0,14% мас/мас.)	-	73,8

Результати показують, що додавання органічних кислот не підвищує стабільність сальбутамолу, навіть коли використовують балони з покриттям.

Приклад 2

Стабільність композицій сальбутамол (12мкг/100ікл) - HFA 134a в лакованих епоксифенольною смолою балонах

Препарати у виді розчинів отримували за допомогою розчинення 1,44 мг формотерола fumarata в HFA 134a, у свою чергу утримуючому 15% мас./мас. етанолу і 1,3% мас./мас. гліцерину. Ді зберігали у вертикальному положенні в діапазоні 4-50°C протягом проміжку часу до 28 днів. Вміст формотерола визначали за допомогою ВЕЖХ, а відсоток залишкової концентрації підраховували відносно 12мкг на номінальну дозу, що впорскується. Відсоток залишкової концентрації формотерола представлений у таблиці 2. Похідні параметрів Ареніуса використовували для оцінки констант швидкості при температурі навколишнього середовища (18-25°C), і розчини зберігали в побутовому холодильнику (4-10°C); ці константи швидкості використовували для підрахунку прогнозованого терміну зберігання для 5% і 10% деструкції формотерола (таблиця 3).

Підраховані дані про термін зберігання в Таблиці 3 показують, що формотерол не стабільний в цьому HFA-134a-етанол-гліцериновому носії.

Таблиця 2

Дані швидкості деструкції розчинів формотерол - HFA 134a для ДІ (12мкг/100мкл).

Носій: HFA 134a з 1,3% мас/мас, гліцерину, 15,0% мас/мас, етанолу.

Лаковані епоксифенольною смолою балони, що зберігаються у вертикальному положенні.

Час (дні)	Відсоток залишкової концентрації формотерола				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Початковий момент	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7
2	92,5	-	-	-	-
4	87,2	89,4	-	-	-
6	80,6	-	-	-	-
7	-	-	89,0	-	-
10	74,9	-	-	-	-
12	72,1	79,4	-	-	-
14	67,0	-	81,7	92,0	-
16	64,4	75,7	-	-	-
18	59,5	-	-	-	-
20	59,5	74,5	-	-	-
24	54,6	68,6	-	-	-
28	47,2	63,3	71,3	86,6	96,7
г	0,995	0,989	0,993	0,997	-
Константа швидкості (день ⁻¹ x 10 ²)	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11
Параметри кривої Ареніуса: $K = Ae^{E/RT}$ $A = 2,28 \times 10^6 \text{ днів}^{-1}$; $E = 49,4 \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}$; $г = 0,9985$					

Таблиця 3

Дані про прогнозований термін зберігання для розчинів формотерол - HFA 134a для ДІ (12мкг/100мкл).

Носій: HFA 134a з 1,3% мас/мас, гліцерину, 15,0% мас/мас, етанолу.

Лаковані епоксифенольною смолою балони, що зберігаються у вертикальному положенні.

Температура	Константа швидкості (день ⁻¹ x 10 ³)	Термін зберігання (дні)	
		T _{10%}	T _{5%}
4°C	1,10	95	47

10°C	1,74	60	29
20°C	3,51	30	15
25°C	4,93	21	10

Приклад 3

Вплив соляної кислоти на рН' розчину (функцію кислотності)

а) 1,0 М соляну кислоту додавали по зростаючий до 50 мол HFA 43 - 10MEE (Vertel XF), що містить 20% мас./мас. етанолу, і вимірювали рН' після додавання кожної аліквоти кислоти. Фігура 1 показує підсумкову криву титрування, нормовану на звичайний об'єм заповнення балона ДІ (12мол). Профіль рН' виявляє невелике відхилення до приблизно рН' = 5,5; відповідно, функція кислотності різко знижується.

б) Експеримент (а) повторювали з препаратами формотерола, який містять більш низьку концентрацію етанолу (12% мас./мас.), і з додаванням 1,0% ізопропілміристату. Підсумковий профіль рН для основної маси додаткових розчинів, представлений на Фігурі 2, подібний за формою з різким падінням рН' на одиничний приріст кислоти, яке знову починається приблизно при рН' = 5,5. Однак, потрібно тільки лише приблизно половина кислоти для досягнення такого ж зниження рН'. Це пояснюється головним чином зниженням вмісту етанолу; Фігура 2 також показує подібність у профілях, отриманих з ізопропілміристату або без нього.

Приклад 4

Вплив рН' на стабільність розчинів формотерола в HFA 43-10MEE, які містять 20% мас/мас, етанолу

Аліквоти 1,0 М соляної кислоти додавали до 12 мол розчину формотерола в скляних флаконах. Після виміру рН клапани завальцовували, і флакони зберігали у вертикальному положенні при 50°C. Зразки з флаконів, які містять різні концентрації кислоти, аналізували на залишковий формотерол після 10 і 20 днів зберігання. рН' третього флакона визначали після 40 днів зберігання. Результати представлені в Таблиці 4. Таблиця 4 показує зміни рН при зберіганні; це можливо головним чином пов'язано з вимиванням луку з легкоплавкого скла флаконів. Однак, загальний аналіз рН' і дані по вмісту формотерола означають, що стабільність препарату у виді розчину лікарського засобу в HFA можна підвищити за допомогою додавання неорганічної кислоти для забезпечення препарату зі значенням рН' між 2,5 - 5,0.

Таблиця 4

рН¹ і вміст формотерола в розчинах формотерол-Vertrel XF/HFA (12 мкг/100 мкл).

Носій: Vertrel XF/HFA з 20% етанолу і соляної кислоти.

Скляні флакони St Gobain, що зберігаються у вертикальному положенні.

Функція кислотності (рН')		Відсоток залишкової концентрації формотерола		
Початкова	40 днів	Початковий	10 днів	20 днів
1,8	2,8	100	4,8	Відомостей немає
2,1	4,4	100	75,1	70,7
2,6	4,2	100	97,2	86,7
3,3	4,2	100	97,1	89,9
5,6	6,6	100	95,8	92,1
7,4	6,7	100	85,4	67,2

Приклад 5

Стабільність підкислених розчинів формотерол - HFA 134a в анодованих балонах

Препарати формотерола (12 мкг/100 мкл) отримували за допомогою розчинення 1,44 мг формотерола фумарата в HFA 134a, який містить 12% мас/мас, етанолу, з 1,0% мас/мас, ізопропілміристата і без нього. Останній включали як нелетучий експіцієнт з можливістю збільшення MMAD, якщо таке необхідно. Він також підвищує стабільність формотерола в носії і зменшує полярність носія в порівнянні з додаванням гліцерину.

Балони ДІ, які містять 3,1-3,4 мкл 1,0 М соляної кислоти, поміщали на зберігання у вертикальному положенні і нагору дном при температурі від 4°C до 50°C, і зразки брали на аналіз вмісту формотерола з відповідними інтервалами.

Дані по стабільності, отримані після 70 днів зберігання, приведені в Таблиці 5.

Матрицю препаратів, що містять 1,44 мг (12 мкг/100 мкл) формотерола фумарата отримували в HFA 134a, що містить 12% мас/мас, етанолу з 1,0% мас/мас, ізопропілміристату як нелетучого експіцієнта або без нього. Аліквоти концентрату лікарського засобу переносили в анодовані балони, і додавали 3,15-3,35 мкл 1,0 М соляної кислоти перед завальцюванням клапанів на 50 мкл і газуванням; отримували від 22 до 28 повторів при кожній концентрації кислоти.

Для того, щоб визначити залишковий формотерол, 30x50 мкл впорскувань випускали в трубки DUSA. Очікували, що обраний діапазон кислоти дасть значення рН' 3,0-3,5 і визначить чутливість препарату до невеликих змін концентрації кислоти. Балони поміщали на зберігання у вертикальному положенні і нагору дном (клапаном нагору і униз відповідно) при 25 - 50°C.

Таблиця 5 представляє результати, отримані при 40°C і 50°C після 11 - 40 днів зберігання. Кожне

значення (виражене як відсоток номінальної концентрації лікарського засобу) отримували з нового балона.

Вихідні значення отримували для двох балонів кожної концентрації кислоти. Перевірка даних показує, що всі значення проб знаходяться в межах відтворюваності аналізу ВЕЖХ і не залежать від концентрації кислоти. Подібний висновок був зроблений для повторів моментів часу зберігання, тобто вони теж не залежать від концентрації кислоти (3,2-3,3 мкл) або від того, чи зберігаються балони у вертикальному положенні або нагору дном. Тому для підрахунку кінетики використовували середнє значення для початкового (n = 10) і наступного моментів часу (n = 6).

У Таблиці 6 представлені параметри Ареніуса разом з передбачуваними термінами зберігання при 4, 10 і 25°C. Очікується, що t₅% складе більше 3 місяців при температурі навколишнього середовища і приблизно 2 роки при 4°C.

Таблиця 5

Дані по стабільності розчинів формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) у HFA 134a, що містить 12% мас/мас, етанолу (1,0% мас/мас, ізопропілміристата (значення виражені у вигляді номінального відсотка).

Анодовані балони, які мають клапани по 50 мкл, по 30 доз на балон.

Різні балони, оцінювані при кожній умові.

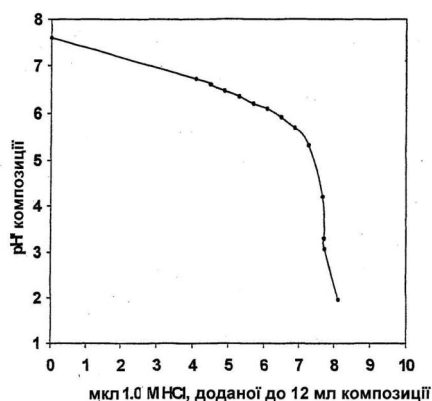
Балони, що зберігаються у вертикальному положенні ("нагору дном).

1,0 М НСІ мкл на балон	Умови зберігання/Без ізопропілміристата							
	Початкові		40°C; 40 днів		50°C; 11 днів		50°C; 33 днів	
	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон
3,15	99,8	99,6	-	-	-	-	-	-
3,20	100,8	99,7	96,0	93,2*	96,7	96,5	88,5	89,9*
3,25	97,9	98,8	93,9	94,3*	96,4	96,5	92,2	91,5*
3,30	97,3	98,9	93,7	93,7*	97,0	89,1	90,9	92,8*
3,35	100,0	98,3	-	-	-	-	-	-
Середнє значення С.V. (коефіцієнт мінливості)	99,1 1,1%		94,1 1,0%		95,4 3,2%		91,6 1,6%	,0 1%

1,0 М НСІ мкл на балон	Умови зберігання/1,0% ізопропілміристата							
	Початкові		40 °C; 33 днів		50 °C; 11 днів		50 °C; 31 днів	
	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон	1-й балон	2-й балон
3,15	101,1	99,3	-	-	-	-	-	-
3,20	97,0	100,2	94,4	93,2*	93,8	93,6	90,6	92,7*
3,25	101,4	100,2	98,6	95,0*	96,1	95,9	91,6	89,7*
3,30	99,9	100,8	92,8	95,3*	95,6	95,7	90,0	89,6*
3,35	99,2	97,2	-	-	-	-	-	-
Середнє значення С.V. (коефіцієнт мінливості)	99,6 1,5%	,6 >%	94,9 2,2%		95,1 1,2%		90,7 1,4%	

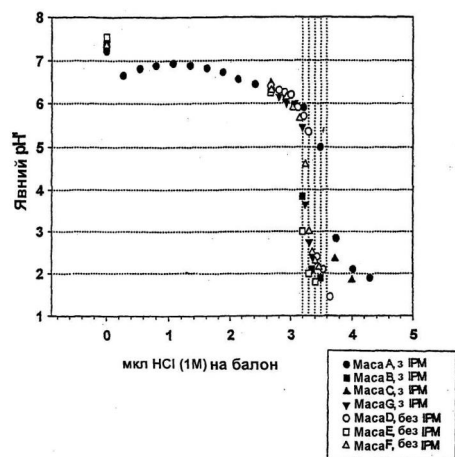
Таблиця 6
 Прогнозування термінів зберігання для підкисленого розчину формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) у HFA 134a, що містить 12% мас/мас, етанолу (1,0% мас/мас, ізопропілміристата (IPM)).
 Анодовані алюмінієві балони.

Час (дні)		Формотерола фумарат (номінальний відсоток)					
		Без IPM		1% IPM	Без IPM		1% IPM
0		99,1		99,6	99,1		99,6
11		95,4		95,1	-		-
31		-		90,7	-		-
33		91,0		-	-		94,9
40		-		-	94,1		-
Константа швидкості (день ⁻¹ x 10 ³)		2,52		2,94	1,29		1,46
Параметри Ареніуса		Фактор частоти (день ⁻¹)			Енергія активації		
					(кДж x мол ⁻¹)		
Без IPM		3,19 x 10 ⁶			56,3		
1% мас./мас. IPM		9,63 x 10 ⁶			58,9		
Температура	Без IPM				1% масс./мас. IPM		
	Константа швидкості (день ⁻¹)	T _{10%} t _{5%}		Константа швидкості (день ⁻¹)	T _{10%} t _{5%}		
		(дні)			(дні)		
4°C	7,8 x 10 ⁻⁵	1344	657	7,8 x 10 ⁻⁵	1360	664	
10°C	1,3 x 10 ⁻⁴	802	392	1,3 x 10 ⁻⁴	789	386	
25°C	4,4 x10 ⁻⁴	240	117	4,4 x 10 ⁻⁴	225	110	



Вплив соляної Кислоти на Функцію Кислотності (pH)
 розчину Формотеролу Фумарату (12 мкг/100 мкл)
 в Vertrel XF/HFA, що містить 20% мас/мас Етанолу

ФІГ.1



Вплив соляної Кислоти на Функцію Кислотності (рН')
розчину Формотеролу Фумарату (12 мкг/100 мкл)
в Vertrel XF/HFA, що містить 20% мас/мас Етанолу
(IPM = Ізопропілміристат)

ФІГ.2