

Винахід стосується аерозольних композицій, призначених для фармацевтичного використання, зокрема, аерозольних композицій, призначених для використання з мірними дозуючими інгаляторами з підвищеним тиском (МДІТ). Винахід стосується також використання у аерозольних композиціях певних компонентів, способу їх приготування і їх використання при введенні активних інгредієнтів інгаляцією.

Інгалятори є добре відомими пристроями для введення фармацевтичних продуктів у респіраторний канал інгаляцією. Активні сполуки, які звичайно вводять інгаляцією, включають бронхолітичні засоби, наприклад, агоністи β_2 , антихолінергіки, кортикостероїди, антилейкотрієни, антиалергіки і інші сполуки, які можна ефективно вводити інгаляцією, підвищуючи цим ефективність дії і зменшуючи побічні явища.

Існують інгалятори багатьох типів. Найбільш поширеним є МДІТ, у якому використовується пропелент для введення у респіраторний канал у вигляді аерозолі краплинок фармацевтичної сполуки. Композиції, що використовуються з МДІТ (аерозольні композиції) звичайно містять активний інгредієнт, один або більше зріджених пропелентів і ПАР або розчинник.

Протягом багатьох років як пропеленти фармацевтичних аерозолів використовувались сполуки з групи хлорфторкарбонів, які звичайно називають фреонами або ХФК. Прикладами можуть бути CCl_3F (фреон 11 або ХФК-11), CCl_2F_2 (фреон 12 або ХФК-12) і $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (фреон 114 або ХФК-114). Ці сполуки мають властивості, особливо придатні для використання у аерозолях, а саме, високий тиск парів, завдяки чому створюється і виходить з інгалятора хмара краплин потрібного розміру.

Визнано, що такі пропеленти ХФК, як фреон 11 і 12 руйнують озоновий шар і тому їх виробництво припинено.

У 1987р. згідно з програмою ООН захисту довкілля був прийнятий Монреальський протокол щодо речовин, пошкоджуючих озоновий шар, який закликає до зменшення і, якщо можливо, повного припинення використання ХФК. Тимчасовий виняток було зроблено для фармацевтичних аерозолів, що використовуються для лікування астми і легеневих захворювань, але вважають, що використання ХФК у медицині буде припинене у найближчому майбутньому. Здатність ХФК руйнувати озон пропорційна вмісту хлору.

Гідрофторалкани (ГФА), відомі як гідрофторкарбони (ГФК) не містять хлору і вважаються менш руйнівними для озону і тому їх запропоновано як замітники ХФК.

ГФА, зокрема 1,1,1,2-тетрафторетан (ГФА-134а) і 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (ГФА-227) визнано найкращими кандидатами у пропеленти, і у кількох патентах описано аерозольні композиції з використанням таких ГФА пропелентів.

У багатьох заявках, де передбачено використання ГФА як пропелента, запропоновано додання одного або більше ад'ювантів, включаючи співрозчинники, ПАР (фторовані і нефторовані), диспергенти, включаючи алкілполіетоксилати, і стабілізатори.

Співрозчинниками у таких композиціях можуть бути спирти, наприклад, етанол і поліюлі, включаючи пропіленгліколь.

Медичні аерозольні композиції з такими пропелентами описано, наприклад, у EP 0372777, де передбачено використання ГФА-134а у сполученні з ПАР і ад'ювантом з вищою полярністю, ніж у пропелента.

До аерозольних суспензійних композицій часто додають ПАР, щоб поліпшити фізичну стабільність суспензії. У EP 0372777 підкреслено, що наявність ПАР полегшує приготування стабільних гомогенних суспензій і може полегшити приготування стабільних композицій у розчині. ПАР також змащують трубочасті компоненти інгаляторів.

У інших патентах згадано використання пропіленгліколя як розчинника з вищою полярністю, ніж ГФА, у інгаляторах типу МДІТ. Наприклад, у EP 504112 описано фармацевтичну аерозольну безфреонову композицію, яка містить пропелент (вуглеводень, ГФА або їх суміш), один або більше фармацевтично активних інгредієнтів, неіоногенну ПАР і, як варіант, інші звичайні фармацевтичні допоміжні агенти, придатні для застосування з аерозольними композиціями, що містять розчинники з вищою полярністю, ніж у пропелента, інші неіоногенні ПАР для змащування трубок, рослинні масла, фосфоліпіди, модифікатори смаку.

У DE 4123663 описано медичну аерозольну композицію з суспендованим або диспергованим активним агентом у сполученні з сполукою з поверхнево-активними або ліпофільними властивостями, гептафторпропаном як пропелентом і спиртом, наприклад, етанолом і/або пропіленгліколем.

У US 5 534 242 описано аерозольну фармацевтичну композицію, яка містить лідокаїнову основу, судинозвужуючий агент, розчинений у пропеленті ГФА і, як варіант, органічний розчинник.

У інших заявках запропоновано додання до композиції диспергуючих агентів. У US 5502076 описано аерозольні композиції для інгаляції, які містять ГФА, антагоністи лейкотриєнів і диспергуючий агент, який містить триестери зі зв'язками 3С, ацетат вітаміну Е, гліцерин, t-BuOH або трансестероване масло/поліетиленгліколь.

У EP 384371 описано пропелент для аерозолі, який містить зріджений під тиском ГФА 227 у суміші зі зрідженим під тиском пропаном і/або n-бутаном, і/або ізобутаном, і/або диметилефіром, і/або 1,1-дифторетаном. Описано також пінні композиції (для гоління і миття) з гліцеровою домішкою.

Ефективність аерозольного інгалятора залежить від дози, яку він вводить у належне місце легенів. На неї впливають кілька факторів, найважливішим з яких є аеродинамічний розмір часток. Тверді частки і/або краплини аерозольної композиції можна характеризувати діаметром середньої аеродинамічної маси (ДСАМ), тобто таким, навколо якого діаметри аеродинамічних мас розподіляються однаково.

Проникнення часток у легені залежить, головним чином, від трьох фізичних процесів: (1) ударного, який залежить від інерції часток, (2) осадження під дією тяжіння і (3) дифузії внаслідок Броунівського руху тонкодисперсних ($<1\text{мкм}$) часток. Від маси часток залежить, який з процесів є домінуючим. Ефективний аеродинамічний діаметр є функцією розміру, форми і щільності часток і може впливати на сили, що діють на них. Наприклад, якщо зі зростанням розміру часток інерційні і гравітаційні ефекти зростають, переміщення внаслідок дифузії зменшуються. На практиці дифузія мало впливає на проникнення фармацевтичного аерозолі. Ударне проникнення і осадження можна оцінювати, вимірюючи ДСАМ, який визначає зсув поперек потоку під впливом інерції і гравітації.

Частки аерозолію з однаковими ДСАМ і ГСВ (геометричним стандартним відхиленням) відкладаються у легенях однаковим чином незалежно від їх складу. ГСВ характеризує відхилення аеродинамічних діаметрів часток.

У інгаляційній терапії бажаними є аерозолі з діаметром часток приблизно від 0,8 до 5мкм. Частки з діаметром більше 5мкм осаджуються переважно під дією інерційного удару у мезофаринксі, частки діаметром від 0,5 до 5мкм під впливом переважно гравітації осаджуються у проходах для повітря, а частки діаметром від 0,5 до 3мкм є зручними для аерозольного введення до периферії легенів. Частки діаметром менше 0,3мкм можуть бути видалені видихом.

Придатними для вдихання частками звичайно вважаються ті, що мають аеродинамічний діаметр менше 5мкм. Такі частки, особливо діаметром приблизно 3мкм добре відкладаються у нижніх частинах респіраторного тракту.

Нещодавно на пацієнтах з середньою і сильною обструкцією проходження повітря було продемонстровано, що розмір часток агоністів β_2 або антихолінергіків у аерозолі має бути приблизно 3мкм (Zaenen P. et al., *Int. J. Phatm.*, 1994, 107:211-7; *Int. J. Pharm.*, 1995, 114:111-5; *Thorax*, 1996, 51:977-980).

Окрім терапевтичних міркувань, розмір часток є важливим з точки зору побічних явищ при лікуванні. Відомо, наприклад, що відкладення аерозольної стероїдної композиції у мезофаринксі може спричинити таке ускладнення, як кандидоз рота і глотки.

З іншого боку, систематична сильна дія аерозольних часток, що глибоко проникають у легені, може підсилити небажану системну дію ліків. Наприклад, систематична дія стероїдів може вплинути на кістковий метаболізм і ріст кісток.

Були повідомлення про те, що розміри аерозольних часток композицій з ГФА згідно з існуючими способами часто дуже відрізняються від розмірів продуктів, що підлягають заміненню.

У ЕР 0553298 описано аерозольну композицію, яка містить терапевтичну ефективну кількість 17,21-дипропінату беклометазону (ДПБ), гідрофторкарбонівий пропелент, обраний з групи, що складається з ГФА-134а, ГФА-227 і їх суміші, і етанолу у кількості достатній для розчинення ДПБ у пропеленті. Особливістю композиції є те, що увесь ДПБ розчинений у композиції і композиція містить не більше 0,0005% (мас) ПАР.

З літератури відомо, що у композиціях з ДПБ, розчиненим у ГФА-134а, частки мають ДСАМ 1,1мкм. Це означає, що відкладення малих часток на периферії легень зростає, а дуже малі частки можуть бути адсорбовані безпосередньо з альвеол у кровообіг. Швидкість і об'єм системної абсорбції значно зростає і, як наслідок, підсилюються певні небажані побічні явища. Порівняно велика частина дози виводиться з видихом. Вплив цього на клінічну ефективність і токсичні явища є досить великим. Це пояснюється тим, що принципи створення композицій з ГФА пов'язані зі зміною фізичної форми хмарини, що вдихається.

Задачею винаходу є створення композиції, призначеної для використання з аерозольним інгалятором, яка містить активну сполуку, пропелент, що містить ГФА, співрозчинник і слабколеткий компонент для збільшення ДСАМ часток аерозолі після введення у дію інгалятора.

Слабколеткий компонент і його концентрація можуть бути обрані за його впливом на розмір і/або щільність часток, від яких залежить ДСАМ.

Задачею винаходу є також створення аерозольної композиції, яка усуває або послаблює згадані вище утруднення і, зокрема, включає як пропелент ГФА, який утворює частки такого ж розміру, як і у композиціях з ХФК.

Хоча цей принцип найчастіше застосовується для активних агентів у розчині, він може бути також застосований до суспензійних композицій, а також до змішаних, у яких тільки один з компонентів присутній у розчиненій формі.

Отже винахід передбачає створення композицій з ГФА, у яких частки мають такий же розмір, що і композиції з ХФК, які композиції з ГФА призначені замінити. Це зумовлює розробку продуктів, фармацевтично і клінічно еквівалентних композиціям з ХФК.

Прикладами слабколетних компонентів, що можуть бути включені у аерозольну композицію для збільшення ДСАМ аерозольних часток, можуть бути речовини високої густини, наприклад, гліцерол і пропіленгліколь, і низької густини, наприклад, олеїнова кислота і деякі рослинні олії.

Дослідженнями була показана корисність гліцеролу і пропіленгліколю як домішок у водних системах, які сприяють розпиленню рідин струменем або ультразвуком. Вміст гліцеролу або пропіленгліколю був дуже високим (10-50%мас).

С.С. Девіс (*Int. J. Pham.*, 1(2), 71-83, 1978) встановив аерозольні характеристики двох звичайних розпилювачів з використанням пропіленгліколеводноі системи. Вихід аерозольних краплин розчину досягав максимуму при 30%-ому (за об'ємом) вмісті пропіленгліколя, причому зі зростанням виходу зростав розмір часток.

Було проведене дослідження виходу аерозольних краплин зі звичайного розпилювача з використанням системи вода-пропіленгліколь-етанол (Davis S.S. et al., *Int. J. Pharm.*, 1(2), 85-93, 1978).

Взагалі підвищення вмісту спирту викликало підвищення повного виходу з розпилювача, однак, значну частину виходу складали пари розчинника, зростання ж виходу терапевтично ефективних частин аерозолі було незначним.

Описано використання радіоаерозольного способу визначення корисності додання пропіленгліколя для підвищення аерозольного виходу струменевого розпилювача для вільно дихаючих людей (Miller W.C. and Masom J.W., *J. Aerosol. Med.*, 4(4), 293-4, 1991). Не було знайдено значної різниці у введенні або проникуванні між контрольним сольовим розчином і 20%-им розчином пропіленгліколя.

Для трьох типів струменевих і двох типів ультразвукових розпилювачів були одержані оцінки розміру часток і вихідні характеристики рідинних систем, що містили воду, етанол, гліцерол (10-50%об. розчини), розчини пропіленгліколя (10-50%об.) і силікатні рідини (200/0,65 сантискв - 200/100 сантискв). Визначались в'язкість і поверхневий натяг (McCallion et al., *Pham. Res.* 12(11), 1682-7, 1995).

Для підвищення фізичної стабільності суспензії ліків і для запобігання агломерації суспендованих часток як суспензуючий агент використовували олеїнову кислоту.

Було встановлено, що олеїнову кислоту згідно з винаходом можна використовувати як солубілізатор

і/або стабілізатор активного інгредієнта або як слабколеткий компонент.

Якщо олеїнова кислота використовується як солюбілізатор/стабілізатор, її кількість можна варіювати відповідно до концентрації і характеристик активного інгредієнта. Якщо олеїнову кислоту використовують як слабколеткий компонент, бажано, щоб її кількість була не менше 0,5% (мас).

Взагалі слабколетким компонентом може бути будь-яка сполука, безпечна і сумісна з пропелентом, передбаченим винаходом, і здатна впливати на розмір або густину аерозольних часток, впливаючи цим на ДСАМ. З результатів, наведених у таблицях, можна бачити, що вплив слабколеткого компонента на ДСАМ часток корелює зі густиною. Чим вища густина слабколеткого компонента, тим більше збільшення ДСАМ аерозольних часток після уведення у дію інгалятора.

У заявках, що стосуються аерозольних композицій з використанням нових систем пропелентів, розглядаються проблеми, пов'язані зі стабільністю композицій. Винахід шукає рішення як проблеми забезпечення стабільності композицій, так і терапевтичних проблем, пов'язаних з новим медичним аерозолем, оскільки наявність слабколеткого інгредієнта впливає на найважливіший фактор, що визначає проникнення аерозолу у легені, а саме, на аеродинамічну масу часток.

Було виявлено, що додання до композиції слабколеткого компонента може збільшити ДСАМ аерозольних часток після уведення інгалятора у дію, завдяки чому аеродинамічний розмір часток стає таким же, як і у композиціях з пропелентом ХФК.

Перевагою слабколеткого компонента є те, що тиск його парів при 25°C не перевищує 0,1кПа, бажано не більше 0,05кПа. Було виявлено, що додання компонентів з таким низьким тиском парів дозволяє контролювати ДСАМ.

Вважається, що додання компонентів з низьким тиском парів знижує розпилюючу здатність пропелента ГФА і після уведення у дію інгалятора і випаровування пропелента зумовлює утворення часток більших розмірів.

Можна порівняти низький тиск парів слабколеткого компонента з тиском парів співрозчинника, який, бажано, при 25°C дорівнює не менш, як 3кПа, більш бажано, не менш, як 5кПа.

Перевагою використання співрозчинника є те, що його полярність перевищує полярність пропелента і те, що він підвищує розчинність активного інгредієнта у пропеленті.

Бажаним співрозчинником є спирт, зокрема етанол, але він може містити і інші сполуки.

Було виявлено, що найкращими слабколеткими компонентами є гліколі, зокрема, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і гліцерол. Іншими придатними сполуками можуть бути інші спирти і гліколі, наприклад, такі алканоли, як деканол, цукрові спирти, включаючи сорбітол, манітол, лактитол і малтитол, глікофурал (тетрагідрофур фуриловий спирт) і дипропіленгліколь.

Можна сподіватись, що як слабколеткі компоненти можна використовувати інші сполуки, включаючи рослинні масла, органічні кислоти, наприклад, насичені карбонові кислоти, включаючи лауринову, міристинову і стеаринову кислоти, ненасичені карбонові кислоти, включаючи сорбінову і, зокрема, олеїнову кислоти, сахарин, аскорбінову кислоту, цикламову кислоту, амінокислоти або аспартам.

Слабколеткими компонентами можуть бути естери, наприклад, аскорбілпальмітат і токоферол; алкани, наприклад, додекан і октадекан; терпени, наприклад, ментол, евкаліптол, лімонен; сахари, наприклад, лактоза, глюкоза, сахароза; полісахариди, наприклад, етилцелюлоза, декстран; антиоксиданти, наприклад, бутилований гідрокситолуол, бутилований гідроксіанізол; полімери, наприклад, полівініловий спирт, полівінілацетат, полівінілпіролідон; аміни, наприклад, етаноламін, діетаноламін, триетаноламін; стероїди, наприклад, холестерол, холестеролові естери.

Кількість слабколеткого компонента до деякої міри залежить від його густини і кількості активного інгредієнта і співрозчинника у композиції. Композиція може містити не більше 20% (мас), слабколеткого компонента, бажано, не більше 10% (мас).

Після уведення інгалятора у дію пропелент і етанол випаровуються, але внаслідок низького тиску його парів слабколеткий компонент звичайно не випаровується.

Вважається бажаним, щоб композиція містила щонайменше 0,2%, більш бажано, 1% (мас), слабколеткого компонента. Композиція може містити від 1 до 2% (мас), слабколеткого компонента.

Бажано, щоб після уведення у дію аерозольного інгалятора утворювались частки з ДСАМ не менше 2мкм. Для деяких активних агентів бажано, щоб ДСАМ був не менше 2,5мкм, а для кількох нечисленних композицій бажано, щоб ДСАМ перевищував 3мкм і навіть 4мкм. Як показано нижче у прикладах, у композиції, що відповідає інгаляційній композиції з пропелентом ХФК, ДСАМ аерозольних часток дорівнює приблизно 2,8мкм (табл. 4).

Бажаними пропелентами ГФА є ГФА-134а і ГФА-227. Пропелент може бути сумішшю кількох компонентів.

Композиція може бути розчином або суспензією, або ультратонкою дисперсією, або колоїдним розчином. Винахід може бути застосований, головним чином, для композицій-розчинів, але стосується також суспензій, зокрема, часток малих розмірів. Бажаною формою композиції є розчин.

У деяких випадках до композиції можна додати невелику кількість води, щоб полегшити розчинення активного агента і/або слабколеткого компонента у співрозчиннику.

Активний компонент може складатись з одного або більше біологічно активних агентів, які можна уводити інгаляцією. Активні агенти, які уводять таким шляхом, включають агоністи β_2 , наприклад, сальбутамол і його солі, стероїди, наприклад, беклометазондипропіонат або антихолергіки, наприклад, іпратропійбромід.

Крім того, винахід включає спосіб використання слабколеткого компонента у композиції для аерозольного інгалятора, яка містить активний інгредієнт, пропелент, що містить ГФА, і співрозчинник, для збільшення ДСАМ часток аерозолу після уведення у дію інгалятора.

Як уже відзначалось, після уведення у дію інгалятора утворюються аерозольні частки з ДСАМ не менше 2мкм, для багатьох композицій, бажано, не менше 2,5мкм. Відзначалось також, що бажаний тиск парів слабколеткого компонента при 25°C має бути не вище 0,1кПа.

Винахід включає також інгалятор для композиції згідно з винаходом, а також спосіб заповнення інгалятора композицією у такій послідовності:

- (а) один або більше активних інгредієнтів,
 - (б) один або більше слабколетких компонентів,
 - (в) один або більше співрозчинників,
- після чого додають пропелент, що містить ГФА.

Винахід включає також створення аерозольних часток, що виходять з інгальатора, який містить композицію, що містить активний компонент, пропелент, що містить ГФА, співрозчинник і слабколеткий компонент, причому ДСАМ цих аерозольних часток не менше 2мкм. Для деяких композицій, як уже відзначалось, бажаний ДСАМ не менше 2,5мкм.

Частки звичайно являють собою краплини.

Далі на прикладах описано втілення винаходу.

Аерозольні композиції згідно з винаходом готують у спосіб, наведений нижче. Компоненти композицій додають у контейнер інгальатора у такій послідовності: ліки, слабколеткий компонент, абсолютний етанол. Після встановлення на контейнері клапану, через клапан додають пропелент. Збільшення ваги контейнера після додання кожного компонента реєструють, щоб мати змогу обчислити процентний вміст (за масою) у композиції кожного з компонентів.

Розподіл аеродинамічного розміру часток для кожної композиції визначали за допомогою Multistage Cascade Impactor за процедурою, описаною у European Pharmacopoeia, 2nd edition, 1995, part V.5.9.1, pp. 15-17. У даному випадку був використаний Andersen Cascade Impactor (ACI). Результати одержано після десяти кумулятивних активувань композиції. Відкладення ліків на кожній платі ACI визначали рідинною хроматографією високого тиску.

ДСАМ і ГСВ обчислювали з графіків кумулятивних процентних показників відкладення ліків на кожній з плат ACI (за пропорційною шкалою) відносно нижнього зрізу діаметра на відповідній платі ACI (за \log_{10} шкалою). Дозу тонких часток у кожній композиції визначали як масу ліків, одержаних на стадіях від 2 до фільтра (<5,8мкм), поділену на кількість активувань у кожному експерименті.

Табл. 1, 2 містять приклади для порівняння характеристик аерозольних композицій з ГФА-134а, різними кількостями активного компонента (беклометазондипропіонату (БДП)) і різними концентраціями етанолу. У композиціях нема слабколеткого компонента. Як можна бачити, співвідношення співрозчинника до пропелента не дуже впливає на ДСАМ.

Підвищення концентрації активного інгредієнта породжує невеликі варіювання ДСАМ, які у даному випадку корелюють з вмістом БДП.

За однакових концентрацій БДП вміст етанолу і додання води (до 0,5%) не впливають суттєво на ДСАМ.

Табл. 3 містить дані для порівняння характеристик стандартної композиції з іпратропійбромідом (ІПБ) і ХФК і композиціями, що містять ГФА-134а, етанол і розчин іпратропійброміду з вмістом гліцеролу від 0 до 1%.

Можна бачити, що ДСАМ для композицій з пропелентом ГФА значно менший, ніж для звичайних композицій з ХФК.

ДСАМ для композицій ГФА-етанол-ІПБ складає $1,2 \pm 1,9$ мкм або $1,3 \pm 0,1$ мкм залежно від вмісту етанолу ($12,9 \pm 0,1\%$ і 25% мас, відповідно) порівняно з $2,8 \pm 0,1$ мкм для композиції ХФК-ІПБ.

Додання слабколеткого компонента, наприклад, гліцеролу, збільшує ДСАМ часток для композицій з ГФА. Це збільшення корельоване з концентрацією гліцеролу.

Як можна бачити з табл. 1, 2, відношення співрозчинника до пропеленту не впливає суттєво на ДСАМ.

У інших експериментах був визначений вплив збільшення концентрацій пропіленгліколю, гліцеролу і поліетиленгліколю (ПЕГ) у композиціях з ГФА-134а, етанолу і БДП. Результати наведено у табл. 4-8. Якщо не зумовлено інше, наведені % відповідають співвідношенню за масою.

Результати показують, що існує пряме співвідношення між вмістом слабколеткого компонента і ДСАМ часток. Можна помітити невеликий вплив отвору інгальатора, але пряме співвідношення між вмістом слабколеткого компонента і ДСАМ часток зберігається. Ці результати доводять, що додання наведеної кількості слабколеткого компонента у композицію з ГФА може підвищити ДСАМ часток до значень, близьких до ДСАМ відомих композицій з ХФК, які мають бути замінені композиціями з ГФА.

Позитивним фактором є незначний вплив слабколеткого компонента на ГСВ, зокрема, з табл. 6, 7 можна бачити, що ГСВ не зазнає суттєвих змін від додання такого слабколеткого компонента, як гліцерол. Гліцерол є особливо бажаним слабколетким компонентом.

Зростання ДСАМ часток для композицій-розчинів з ГФА під впливом гліцеролу також спостерігалось з флюнізолідом (табл. 9) у присутності помірної концентрації ментолу як коригента смаку.

Подібні результати були одержані з сальбутамолом (табл. 10). До композиції було додано невелику кількість олеїнової кислоти (0,3%) для підвищення фізичної стабільності розчину. У такій концентрації олеїнова кислота майже не впливає на ДСАМ часток активного інгредієнта.

Табл. 11 містить дані для порівняння композицій з ГФА-134а, етанолу ($15,4 \pm 0,2\%$ і БДП з сальбутамолом у присутності 1,2% гліцеролу і без нього, і з вмістом олеїнової кислоти від 0 до 1,3%.

Результати показують, що:

а) ДСАМ часток для сполучення двох активних інгредієнтів у розчині без слабколеткого компонента практично такий же, як і для однієї сполуки,

б) олеїнова кислота у концентрації 1,3% діє як слабколетка сполука низької густини і викликає помітне збільшення ДСАМ часток,

в) вплив слабколеткого компонента на ДСАМ часток корелює з його густиною, олеїнова кислота у концентрації 1,3% викликає помітно менше збільшення ДСАМ, ніж 1,2% гліцеролу, який має більшу густину,

г) за наявності у композиції двох активних інгредієнтів, слабколеткого компонента і стабілізатора будь-яка взаємодія між компонентами відсутня.

Олеїнова кислота є ще одним бажаним слабколетким компонентом.

Нарешті, з табл. 12 можна бачити, що додання слабколеткого компонента дозволяє модулювати ДСАМ часток активного інгредієнта, розчиненого у ГФА/етанолі.

Таким чином, композиції згідно з винаходом поліпшують показники уведення ліків у легені шляхом

модулювання аеродинамічного розміру часток і розподілу розмірів таким чином, що відкладення часток створює еквівалентну клінічну дію.

ТАБЛИЦЯ 1

Композиції з БДП у ГФА-134а і етанолі. Отвір інгалятора - 0,25мм

	БДП: 10мг/10мл етанол: 7,9%	БДП: 10мг/10мл етанол: 12,9-13,0%	БДП: 10мг/10мл етанол: 7,9%	БДП: 10мг/10мл етанол: 13,0%
Середня повна доза (мкг)	44,7	45,1	84,8	87,6
Доза тонких часток (мкг)	31,1	24,5	63,1	46,2
ДСАМ±ГСВ	0,8±1,8	0,9±2,0	1,0±1,8	1,0±1,9
Загальна маса (мг)	59,0	58,7	59,1	57,6
Повторень	6	2	6	2

ТАБЛИЦЯ 2

Композиції з БДП у ГФА-134а. етанолі і невеликій кількості води (до0,5%). Отвір інгалятора - 0,33мм

	БДП: 10мг/10мл етанол: 13,7% H ₂ O: 0,1%	БДП: 10мг/10мл етанол: 13,6% H ₂ O: 0,5%	БДП: 10мг/10мл етанол: 14,9% H ₂ O: 0,1%	БДП: 10мг/10мл етанол: 14,9% H ₂ O: 0,5%
Середня повна доза (мкг)	43,2	42,9	222,1	215,1
Доза тонких часток (мкг)	14,9	12,7	67,4	60,2
ДСАМ±ГСВ	1,0±2,2	1,0±2,1	1,8±2,2	1,7±2,2
Загальна маса(мг)	58,1	58,0	59,0	57,5
Повторень	6	6	6	6

ТАБЛИЦЯ 3

Порівняння стандартної іпратропійбромідної (ІПБ: 4мг/10мл) композиції з ХФК і розчину ГФА-134а/етанол-ІПБ у присутності зростаючої кількості гліцеролу і без нього

Композиції:	ХФК-ІПБ	ГФА-134а ІПБ**: 25%	ГФА-134а - ІПБ*		
Вміст гліцеролу (%)		0	0	0,5	1,0
Середня повна доза (мкг)	18,8	17,1	16,1	18,7	18,8
Доза тонких часток (мкг)	6,1	2,6	3,9	6,9	5,6
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	2,8±1,8	1,3±2,0	1,2±1,9	1,9±2,0	1,2±1,9
Загальна маса (мг)	75,4	55,7	58,0	59,0	58,3
Повторень	3	4	6	6	6

* - Композиція з ГФА: ІПБ - 4мг/10мл, етанол - 12,9±0,1% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

** - ІПБ - 4мг/мл, ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгалятора - 0,33мм.

ТАБЛИЦЯ 4

Порівняння композицій БЛП з ГФА-134а/етанолом у присутності зростаючої кількості пропіленгліколя

	Вміст пропіленгліколя (% за масою)			
	0,0	1,1	3,2	6,8
Середня повна доза (мкг)	41,8	44,0	43,6	44,9
Доза тонких часток (мкг)	10,3	9,3	7,3	4,9
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	1,1±2,3	1,6±3,4	2,9±4,1	4,6±3,9
Повторень	2	6	6	6

Композиція: БДП - 10мг/10мл, етанол - 12,9±0,1% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгалятора - 0,42мм.

ТАБЛИЦЯ 5

Порівняння композити БДП з ГФА-134а і етанолом у присутності зростаючої кількості пропіленгліколя

	Вміст пропіленгліколя (% за масою)			
	0,0	0,7	2,0	6,3
Середня повна доза (мкг)	209,1	218,4	204,2	242,6
Доза тонких часток (мкг)	41,6	41,1	32,1	25,2
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	1,7±2,3	2,1±2,7	3,3±3,2	4,4±3,8
Повторень	3	3	3	3

Композиція: БДП - 50мг/10мл, етанол - 15,2±0,4% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,42мм.

ТАБЛИЦЯ 6

Порівняння композицій БДП з ГФА-134а і етанолом у присутності зростаючої кількості гліцерола

	Вміст гліцерола (% за масою)			
	0,0	1,0	1,3	1,6
Середня повна доза (мкг)	205,8	218,3	220,8	229,0
Доза тонких часток (мкг)	105,9	94,4	100,3	96,6
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	1,4±1,9	2,4±2,0	2,6±2,0	2,7±2,0
Повторень	6	3	3	2

Композиція: БДП - 50мг/10мл, етанол - 15,0±0,2% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,25мм.

ТАБЛИЦЯ 7

Порівняння композицій БДП з ГФА-134а і етанолом у присутності зростаючої кількості гліцерола

	Вміст гліцерола (% за масою)			
	0,0	1,0	1,3	1,6
Середня повна доза (мкг)	222,1	227,9	228,4	231,7
Доза тонких часток (мкг)	67,4	55,9	54,1	50,9
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	1,8±2,2	2,8±2,2	3,1±2,3	3,1±2,3
Повторень	6	4	3	2

Композиція: БДП - 50мг/10мл, етанол - 15,0±0,2% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,33мм.

ТАБЛИЦЯ 8

Порівняння композицій БДП з ГФА-134а і етанолом у присутності поліетиленгліколя (ПЕГ) 400 або 8000

	Вміст гліцерола (% за масою)		
	1,1%	1,0%	0,0%
Середня повна доза (мкг)	218,9	215,0	222,0
Доза тонких часток (мкг)	55,6	55,6	67,4
ДСАМ (мкм) ± ГСВ	2,5±2,2	2,5±2,2	1,8±2,2
Повторень	2	1	6

Композиція: БДП - 50мг/10мл, етанол - 14,9±0,1% (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,33мм.

ТАБЛИЦЯ 9

Порівняння композицій-розчинів флюнізоліда з ГФА-134а і етанолом у присутності гліцерола

Ментол	Повторень % (мас.)	Гліцерол % (мас.)	Доза тонких часток (мкг)	ДСАМ	ГСВ (мкг)	Повна доза
0	0	0	76,85	1,8	2,15	217,1
0,4	0,4	0,9	77,84	2,9	2,1	221,6

Композиція: флюнізолід - 50мг/10мл, етанол - 15,0±0,1%, ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,30 мм.

ТАБЛИЦЯ 10

Порівняння композицій-розчинів сальбутамолової основи з ГФА-134а і етанолом у присутності гліцерола

Гліцерол	Повторень % (мас.)	Олейнова кислота % (мас.)	Повна доза (мкг)	Доза тонких часток (мкг)	ДСАМ	ГСВ
0	0	0,35	85,8	29,1	1,7	2,3
1,3	1,3	0,36	92,0	25,2	2,8	2,4

Композиція: сальбутамолова основа - 20мг/10мл, етанол - 15,0 (за масою), ГФА-134а - доповнити до 12мл.

Отвір інгальатора - 0,30мм.

Таблиця 11

БДП з сальбутамоловою основою у композиції-розчині з ГФА-134а і етанолом у присутності гліцерола і

олеїнової кислоти і без них

Гліцерол % (мас.)	Олеїнова кислота% (мас.)	БДП				Сальбутамолова основа				Отвір інгальатора (мм)	п
		Повна доза (мкг)	ДТЧ* (мкг)	ДСАМ (мкм)	ГСВ	Повна доза (мкг)	ДТЧ* (мкг)	ДСАМ (мкм)	ГСВ		
0	0	208,9	67,8	1,7	2,4	82,5	26,9	1,7	2,2	0,33	2
0	0,3	212,7	60,6	2,2	2,3	84,8	24,0	2,0	2,6	0,33	2
0	1,3	212,5	58,5	2,4	2,2	85,9	23,9	2,4	2,1	0,30	1
1,2	0,3	210,8	63,3	2,9	21	85,3	25,1	3,0	2,0	0,30	1

Композиція: БДП - 50мг/10мл, сальбутамолова основа - 20мг/10мл, етанол - 15,4+0,2%, ГФА-134а - доповнити до 12мл.

* ДТЧ - доза тонких часток.

ТАБЛИЦЯ 12

Композиції з БДП (50мг/10мл) у ГФА-227 і етанолі з гліцеролом як слабколеткою добавкою. Додавати ГФА-227 до 12мл. Отвір інгальатора - 0,33мм

	ГФА-227	
	Гліцерол, 0% (мас.)	Гліцерол, 1,42% (мас.)
Доза тонких часток (мкг)	62,1	43,5
ДСАМ	2,2	4,1
ГСВ	2,6	2,4
Середня повна доза (мкг)	221,25	230,5
Повторень	2	2