

Изобретение относится к стабильному фармацевтическому раствору для применения в дозированных ингаляторах под давлением (ДИ), подходящему для аэрозольного введения. В частности, изобретение относится к раствору для применения в дозированных ингаляторах под давлением (ДИ), подходящему для аэрозольного введения, в котором содержатся β_2 -агонисты и который стабилен при комнатной температуре в течение фармацевтически приемлемого срока хранения.

Дозированные ингаляторы под давлением являются хорошо известными устройствами для введения фармацевтических продуктов в дыхательные пути посредством ингаляции.

Лекарственные средства, обычно доставляемые посредством ингаляции, включают бронходилататоры, такие как β_2 -агонисты и антихолинергические агенты, кортикостероиды, антилейкотриены, антиаллергические агенты и другие вещества, которые могут эффективно вводиться посредством ингаляции, таким образом увеличивая терапевтический индекс и снижая побочные эффекты активного вещества.

ДИ использует пропеллент, чтобы вытолкнуть капли, содержащие фармацевтический продукт, в дыхательные пути в виде аэрозоля. Препараты для аэрозольного введения посредством ДИ могут быть растворами или суспензиями. Препараты в виде растворов дают преимущество, так как являются гомогенными, с активным ингредиентом и эксципиентами, полностью растворенными в носителе-пропелленте или его смеси с подходящими соразработчиками, такими как этанол. Препараты в виде растворов также устраняют проблемы физической стабильности, связанные с препаратами в виде суспензий, таким образом обеспечивая введение более совместимых однородных доз.

В течение многих лет предпочтительные пропелленты, используемые в аэрозолях для фармацевтического применения, представляют собой группу хлорфторуглеродов, которые обычно называют фреонами или CFCs, таких как CCl_3F (фреон 11 или CFC-11), CCl_2F_2 (фреон 12 или CFC-12) и $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (фреон 114 или CFC-114).

В последнее время хлорфторуглеродные пропелленты (CFC), такие как фреон 11 и фреон 12, связывают с разрушением озонового слоя, и их производство постепенно прекращается.

Гидрофторалканы ((HFA), известные также как гидрофторуглероды (HFCs)) не содержат хлор и считаются менее пагубными для озона, и их предлагают в качестве заменителей CFCs.

Было признано, что HFAs, и в частности 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134a) и 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227), являются лучшими вариантами для пропеллентов, не содержащих CFC, и описан ряд медицинских аэрозольных препаратов, использующих такие HFA пропеллентные системы.

Благодаря более высокой полярности HFA пропеллентов, в частности HFA 134a (диэлектрическая постоянная $D > 9,5$), по отношению к CFC носителям ($D < 2,3$) препараты в виде HFA растворов могут в большей степени создавать трудности, связанные с химической стабильностью, по отношению к соответствующим CFC препаратам.

Получение препаратов в виде стабильных HFA растворов является даже более важным, когда речь идет о бронходилататорах β_2 -агонистах, принадлежащих к классу производных фенилалкиламинов; указанные лекарственные средства, подобные формотеролу и сальбутамолу (альбутеролу), могут создавать трудности, связанные с их собственной химической стабильностью из-за своей чувствительности к окислительным условиям; более того, ввиду присутствия некоторых функциональных групп, подобных формамиду, более высокая полярность носителя может увеличивать скорость реакций сольволиза.

Что касается формотерола, имеющийся сейчас в продаже препарат в виде CFC раствора (Форадил (Foradil®)) действительно демонстрирует ограниченный срок хранения, то есть 12 месяцев при температуре холодильника $4 \pm 2^\circ\text{C}$ и только 3 месяца при комнатной температуре.

Что касается сальбутамола, никакого препарата в виде HFA раствора для аэрозольного введения сейчас на рынке не имеется.

Принимая во внимание все изложенные проблемы, было бы весьма полезно обеспечить препарат в виде HFA раствора для введения посредством ДИ предназначенных для обеспечения фармацевтических доз β_2 -агонистов, который характеризуется достаточным сроком хранения.

Задача изобретения

Задача изобретения заключается в том, чтобы предложить препарат в виде HFA раствора для введения посредством ДИ для обеспечения фармацевтических доз β_2 -агонистов в нижних дыхательных путях пациентов, страдающих от заболеваний легких, таких как астма, который характеризуется достаточным сроком хранения. В частности, задача изобретения заключается в том, чтобы предложить препарат в виде HFA раствора для введения посредством ДИ для обеспечения фармацевтических доз формотерола с более длительным сроком хранения, чем у препарата, который имеется сейчас в продаже.

Согласно изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая β_2 -агонист, принадлежащий к классу производных фенилалкиламинов, в растворе сжиженного HFA пропеллента, соразработитель, выбранный из фармацевтически приемлемых спиртов, раствор, кажущийся рН которого отрегулирован между 2,5 и 5,0 посредством добавления небольших количеств неорганической кислоты. Композиция по изобретению будет содержаться в ДИ под давлением, у которого вся его внутренняя металлическая поверхность или ее часть изготовлена из

нержавеющей стали, анодированного алюминия или покрыта инертным органическим слоем.

Фактически было установлено, что в случае определенных активных ингредиентов, таких как β_2 -агонисты, их химическая стабильность в препаратах в виде HFA растворов может быть резко повышена посредством правильного и совокупного выбора вида баллонов, а также области кажущегося рН. Используют определение «кажущийся», так как рН действительно является характеристикой водных жидкостей, в которых вода является основным компонентом (молярная доля $>0,95$). В относительно апротонных растворителях, таких как носители HFA-этанол, используемых в этих исследованиях, протоны негидратированы; их коэффициенты активности значительно отличаются от коэффициентов активности в водных растворах. Хотя уравнение Нернста применимо по отношению к эдс (электродвижущая сила) и система стеклянных электродов рН-метра будет генерировать переменный выходной сигнал в милливольтках в соответствии с протонной концентрацией и полярностью носителя, показания рН-метра не представляют истинного значения рН. Показания прибора представляют собой кажущийся рН или функцию кислотности (рН').

При титровании активного ингредиента сильной кислотой в серийно выпускаемой модельной системе носителей (HFA 43-10MEE, Vertel XF, Dupont) профиль рН' проявляет небольшое отклонение до примерно рН'=5,5; соответственно, функция кислотности резко снижается. Неожиданно соответствующие HFA препараты оказались гораздо более стабильными при рН' ниже 5,5.

С другой стороны, применение инертных контейнеров позволяет избежать вымывания ионов металлов или щелочи как последствия действия кислоты, содержащейся в препарате, на внутренние стенки баллонов. Ионы металлов, такие как Al^{3+} , или щелочь, которые соответственно извлекаются путем замещения из стандартных алюминиевых или стеклянных баллонов, могут, в свою очередь, катализировать радикальные окислительные или другие химические реакции активных ингредиентов, которые приводят к образованию продуктов деструкции.

Согласно особому воплощению изобретения также предложена фармацевтическая композиция, дополнительно содержащая низколетучий компонент, таким образом, помимо увеличения массового срединного аэродинамического диаметра (MMAD) частиц аэрозоля при нажатии на ингалятор, как объясняется в дальнейшем, дополнительно повышающая стабильность препарата. Фактически, добавление низколетучего компонента с пониженной полярностью по отношению к соразвителю, такому как сложный эфир, позволяет или сократить количество кислоты, которую добавляют для регулирования рН, или уменьшить полярность

среды, таким образом ограничивая возможное поглощение воды из окружающей среды. В случае активного ингредиента, такого как формотерол, хорошо известно, что последняя (например, влажность) может быть вредна для стабильности активного ингредиента во время хранения. Поэтому также предложен ДИ под давлением для введения фармацевтических доз, состоящий из контейнера из анодированного алюминия, наполненного фармацевтической композицией, содержащей раствор формотерола фумарата в HFA 134a в качестве пропеллента, который, в свою очередь, содержит 12% мас./мас. этанола в качестве соразвителя и 1,0% мас./мас. изопропилмиристата в качестве низколетучего компонента, причем кажущийся рН указанного раствора отрегулирован между 3,0 и 3,5 посредством добавления небольшого количества соляной кислоты. Выражение «% мас./мас.» означает массовую процентную концентрацию компонента по отношению к общей массе композиции.

Можно предположить, что срок хранения препарата, помещенного в устройство по изобретению, составит больше 2 лет при температуре холодильника (4-10°C) и 3 месяца при комнатной температуре.

Специалист в данной области техники может легко применить теорию по настоящему изобретению для получения препаратов в виде HFA растворов, которые содержат другие активные ингредиенты, несущие функциональные группы, чувствительные к гидролитическим и/или окислительным реакциям, такие как формамид и катехол соответственно.

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 и WO 00/07567 описывают HFA препараты в виде суспензий, в которых β_2 -агонисты, такие как формотерол и салбутамол, или приведены в качестве примеров, и/или заявлены.

WO 99/65464 относится к HFA препаратам, содержащим два или более чем два активных ингредиента, в которых по меньшей мере один находится в суспензии. Предпочтительные препараты включают в себя салбутамол сульфат в суспензии.

В WO 98/34596 заявитель описал композицию в виде растворов для применения в аэрозольном ингаляторе, включающие активное вещество, пропеллент, который содержит гидрофторалкан (HFA), соразвитель, и, кроме того, включающие низколетучий компонент для увеличения массового срединного аэродинамического диаметра (MMAD) аэрозольных частиц при нажатии на ингалятор. Указанная заявка не касается технических проблем химической стабильности активного ингредиента, но в значительной степени относится к доставке лекарственного средства в легкие.

В международной заявке № PCT/EP99/09002, поданной 23/11/99, заявитель описывает ДИ под давлением для дозирования раствора активного ингредиента в гидрофторуглеродном пропелленте, соразстворителя и возможно низколетучего компонента, отличающиеся тем, что вся внутренняя поверхность или ее часть указанных ингаляторов состоит из нержавеющей стали, анодированного алюминия или футерована инертным органическим покрытием. Примеры относятся только к стероидам и антихолинергическим агентам, и не представлены никакие подкисленные растворы. Как показано в примере 1 настоящей заявки, применения контейнеров с покрытием даже в присутствии органической кислоты недостаточно для обеспечения стабильных препаратов производного фенилалкиламинов, такого как салбутамол, в виде растворов.

EP 673240 предлагает применение кислот в качестве стабилизаторов, предотвращающих химическую деструкцию активного ингредиента в аэрозольных препаратах в виде растворов, включающих в себя HFAs. Большинство примеров относится к ипратропия бромиду, антихолинергическому лекарственному средству, и только один пример представлен для β_2 -агониста, то есть фенотерола. Никаких примеров препаратов для салбутамола не предложено. Из данных, представленных в примере 1 настоящей заявки, очевидно, что салбутамол вообще не может быть стабилизирован посредством добавления органических кислот, даже когда хранится в баллонах с покрытием. Более того, кроме ипратропия бромида в EP 673240 не дано никакого руководства в отношении количества кислоты, которое нужно добавлять, для того чтобы стабилизировать лекарства, не ставя под угрозу стабильность всей композиции в баллоне. Единственное указание можно найти на странице 5, строки с 15 по 16, где сказано, что следует добавлять некое количество неорганической кислоты, чтобы получить значение pH в пределах от 1 до 7, в такой очень широкой и общей области.

WO 98/34596 относится к препаратам в виде растворов, содержащим пропеллент и физиологически приемлемый полимер, способствующий растворению и стабильности, а также активный ингредиент.

WO 00/06121 относится к смесям пропеллентов закиси азота и гидрофторалкана при получении аэрозолей в виде суспензий и растворов. Применение закиси азота может повысить стабильность при хранении чувствительных к окислению активных ингредиентов. Что касается β_2 -агониста, такого как левосалбутамола сульфат, формотерола фумарат и салметерола ксинафоат, сообщалось только о примерах, относящихся к суспензиям.

В WO 99/65460 заявлены ДИ под давлением, содержащие стабильные препараты β_2 -

агонистического лекарственного средства в суспензии или растворе. Примеры относятся к растворам формотерола фумарата, содержащим HFA пропеллент и этанол в качестве соразстворителя, помещаемым в стандартные стеклянные баллоны, покрытые алюминием или пластиком.

Образцы, сохраняемые в ускоренных условиях (40°C, 75% относительной влажности) в течение очень короткого периода времени в 1 месяц, демонстрировали около 10% потери лекарственного средства. Согласно фармацевтическим нормам стабильности потеря 10% активного ингредиента не соответствует критериям приемлемости. Более того, как следует из данных, представленных в примере 2 настоящей заявки, следуя указаниям WO 99/65460, нельзя обеспечить стабильные препараты в виде растворов формотерола. Заявитель действительно продемонстрировал, что присутствие низколетучих компонентов существенно не влияет на химическую стабильность композиций. В некоторых случаях они могут даже повышать ее.

Согласно еще одному аспекту изобретения предложен способ заполнения аэрозольного ингалятора композицией по изобретению, при котором

- а) готовят раствор одного или более чем одного активного ингредиента в одном или более чем одном соразстворителе, возможно, содержащем соответствующее количество низколетучего компонента;
- б) заполняют устройство указанным раствором;
- в) добавляют ранее определенное количество сильной неорганической кислоты;
- г) добавляют пропеллент, содержащий гидрофторалкан (HFA);
- д) завальцовывают клапаны и проводят газирование.

Активными ингредиентами, которые можно применять в аэрозольных композициях по изобретению, являются β_2 -адренергические агонисты короткого и длительного действия, такие как салбутамол, формотерол, салметерол, TA 2005, их соли и их комбинации со стероидами, такими как беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид и его 22R-эпимер. Можно использовать другие лекарственные средства группы аминов, несущие функциональные группы, чувствительные к окислительным и/или гидролитическим реакциям.

Предпочтительно композиция будет сохраняться в баллонах из анодированного алюминия. Можно также использовать подходящее устройство с покрытием.

Дозирующие клапаны, снабженные прокладками, сделанными из каучуков на хлоропреновой основе, можно предпочтительно использовать для уменьшения попадания влаги, которая, как упомянуто выше, может неблагоприятно влиять на стабильность лекарственного средства во время хранения. Возможно, допол-

нительная защита может быть обеспечена посредством упаковки продукта в герметичный алюминиевый пакет.

Гидрофторуглеродный пропеллент предпочтительно выбран из группы HFA 134a, HFA 227 и их смесей.

Соразтворитель обычно представляет собой спирт, предпочтительно этанол.

Низколетучий компонент, когда он присутствует, имеет давление паров при 25°C ниже чем 0,1 кПа, предпочтительно ниже чем 0,05 кПа. Он может быть выбран из группы гликолей, особенно пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и глицерина, сложных эфиров, например аскорбилпальмитата, изопропилмиристата и эфиров токоферола.

Композиции по изобретению могут содержать от 0,2 до 10% мас./мас. указанного низколетучего компонента, предпочтительно между 0,5 и 2,0% мас./мас.

Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и сложные эфиры представляют собой предпочтительные низколетучие компоненты.

Функция низколетучего компонента состоит в том, чтобы регулировать MMAD аэрозольных частиц, и предпочтительно в том, чтобы дополнительно повышать стабильность препарата. По отношению к последнему аспекту особенно предпочтительным является применение изопропилмиристата.

Область кажущегося рН преимущественно находится в пределах между 2,5 и 5,0, предпочтительно между 3,0 и 4,5, даже более предпочтительно между 3,0 и 3,5. Сильные неорганические кислоты, такие как соляная, азотная, фосфорная, предпочтительно используются для регулирования кажущегося рН.

Количество кислоты, которую добавляют для достижения желаемого кажущегося рН, будет заранее определено в модельном носителе, представленном ранее, и будет зависеть от вида и концентрации активного ингредиента. В случае формотерола, следует предпочтительно добавлять количество 1,0 М соляной кислоты, находящееся в пределах между 3 и 3,5 мкл.

Следующие примеры далее иллюстрируют изобретение.

Пример 1. Стабильность раствора сальбутамол (100 мкг на дозу) - HFA 134a как такового и в присутствии различных органических кислот.

Композиции, содержащие 24 мг сальбутамола (100 мкг на дозу), 10-20% (мас./мас.) этанола в HFA 134a, помещенные в лакированные эпоксифенольной смолой баллоны по 12 мл, с добавлением или без добавления различных органических кислот, хранили при 40-50°C.

Результаты по стабильности, выраженные в виде процентной концентрации остаточного лекарственного средства, определенные посредством ВЭЖХ, представлены в табл. 1.

Таблица 1

% САЛЬБУТАМОЛА		
Кислота	t = 42 дня	t = 1,5 месяца при 4°C
Без кислоты	69%	-
Олеиновая	69-70%	-
Ксинофеновая (Xinafoic)	70%	-
Лимонная (0,41 мас./мас.)	-	40,0
Лимонная (0,02 мас./мас.)	-	55,1
30%-ная уксусная кислота (0,4% мас./мас.)	-	49,6
30%-ная уксусная кислота (0,14% мас./мас.)	-	73,8

Результаты показывают, что добавление органических кислот не повышает стабильность сальбутамола, даже когда используют баллоны с покрытием.

Пример 2. Стабильность композиций формотерол (12 мкг/100 мкл) - HFA 134a в лакированных эпоксифенольной смолой баллонах.

Препараты в виде растворов получали посредством растворения 1,44 мг формотерола фумарата в HFA 134a, в свою очередь содержащем 15% мас./мас. этанола и 1,3% мас./мас. глицерина. ДИ хранили в вертикальном положении в диапазоне 4-50°C в течение промежутка времени до 28 дней. Содержание формотерола определяли посредством ВЭЖХ, а процент остаточной концентрации подсчитывали относительно 12 мкг на впрыскиваемую номинальную дозу. Процент остаточной концентрации формотерола представлен в табл. 2. Производные параметров Аррениуса использовали для оценки констант скорости при температуре окружающей среды (18-25°C) и растворы хранили в бытовом холодильнике (4-10°C); эти константы скорости использовали для подсчета прогнозируемого срока хранения для 5 и 10% деструкции формотерола (табл. 3).

Подсчитанные данные о сроке хранения в табл. 3 показывают, что формотерол не стабилен в этом HFA-134a-этанолглицериновом носителе.

Таблица 2

Данные скорости деструкции растворов формотерол - HFA 134a для ДИ (12 мкг/100 мкл).

Носитель: HFA 134a с 1,3% мас./мас. глицерина, 15,0% мас./мас. этанола.

Лакированные эпоксифенольной смолой баллоны, хранящиеся в вертикальном положении.

Время (дни)	Процент остаточной концентрации формотерола				
	50°C	43°C	40°C	25°C	4°C
Начальный 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 скорости (день ⁻¹ × 10 ²)	2,53	1,49	1,17	0,51	0,11

Параметры кривой Аррениуса: $K = Ae^{E/T}$
 $A = 2,28 \times 10^6 \text{ дней}^{-1}$; $E = 49,4 \text{ кДж} \times \text{моль}^{-1}$; $g = 0,9985$

Таблица 3

Данные о прогнозируемом сроке хранения для растворов формотерол - HFA 134a для ДИ (12 мкг/100 мкл).

Носитель: HFA 134a с 1,3% мас./мас. глицерина, 15,0% мас./мас. этанола.

Лакированные эпоксифенольной смолой баллоны, хранящиеся в вертикальном положении.

Температура	Константа скорости (день ⁻¹ × 10 ³)	Срок хранения (дни)	
		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

Пример 3. Влияние соляной кислоты на рН' раствора (функцию кислотности).

а) 1,0 М соляную кислоту добавляли по возрастающей к 50 мл HFA 43-10МЕЕ (Vertrel XF), содержащим 20% мас./мас. этанола, и измеряли рН' после добавления каждой аликвоты кислоты. Фиг. 1 показывает итоговую кривую титрования, нормированную на обычный объем заполнения баллона ДИ (12 мл). Профиль рН' проявляет небольшое отклонение до примерно рН'=5,5; соответственно, функция кислотности резко снижается.

б) Эксперимент (а) повторяли с препаратами формотерола, содержащими более низкую концентрацию этанола (12% мас./мас.), и с добавлением 1,0% изопропилмиристата. Итоговый профиль рН' для основной массы дополнительных растворов, представленный на фиг. 2, сходен по форме с резким падением рН' на единичное приращение кислоты, которое опять начинается примерно при рН'=5,5. Однако требуется только лишь примерно половина кислоты для достижения такого же снижения рН'. Это объясняется, главным образом, снижением содержания этанола; фиг. 2 также показывает сходство в профилях, полученных с изопропилмиристатом или без него.

Пример 4. Влияние рН' на стабильность растворов формотерола в HFA 43-10МЕЕ, содержащих 20% мас./мас. этанола.

Аликвоты 1,0 М соляной кислоты добавляли к 12 мл раствора формотерола в стеклянных флаконах. После измерения рН' клапаны завальцовывали и флаконы хранили в вертикальном положении при 50°C. Образцы из флаконов, содержащие различные концентрации кислоты, анализировали на остаточный формотерол после 10 и 20 дней хранения. рН' третьего флакона определяли после 40 дней хранения. Результаты представлены в табл. 4. Табл. 4 показывает изменения рН' при хранении; это, возможно, главным образом, связано с вымыванием щелочи из легкоплавкого стекла флаконов. Однако общий анализ рН' и данные по содержанию формотерола означают, что стабильность препарата в виде раствора лекарственного средства в HFA можно повысить посредством добав-

ления неорганической кислоты для обеспечения препарата со значением рН' между 2,5-5,0.

Таблица 4

рН' и содержание формотерола в растворах формотерол-Vertrel XF/HFA (12 мкг/100 мкл).

Носитель: Vertrel XF/HFA с 20% этанола и соляной кислоты.

Стеклянные флаконы St Gobain, хранящиеся в вертикальном положении.

Функция кислотности (рН')		Процент остаточной концентрации формотерола		
Начальная	40 дней	Начальный	10 дней	20 дней
1,8	2,8	100	4,8	Сведений нет
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

Пример 5. Стабильность подкисленных растворов формотерол - HFA 134a в анодированных баллонах.

Препараты формотерола (12 мкг/100 мкл) получали посредством растворения 1,44 мг формотерола fumarата в HFA 134a, содержащем 12% мас./мас. этанола, с 1,0% мас./мас. изопропилмиристата и без него. Последний включали в качестве нелетучего эксципиента с возможностью увеличения MMAD, если такое необходимо. Он также повышает стабильность формотерола в носителе и уменьшает полярность носителя по сравнению с добавлением глицерина.

Баллоны ДИ, содержащие 3,1-3,4 мкл 1,0 М соляной кислоты, помещали на хранение в вертикальном положении и вверх дном при температуре от 4 до 50°C и образцы брали на анализ содержания формотерола с соответствующими интервалами.

Данные по стабильности, полученные после 70 дней хранения, приведены в табл. 5.

Матрицу препаратов, содержащих 1,44 мг (12 мкг/100 мкл) формотерола fumarата, получали в HFA 134a, содержащем 12% мас./мас. этанола с 1,0% мас./мас. изопропилмиристата в качестве нелетучего эксципиента или без него. Аликвоты концентрата лекарственного средства переносили в анодированные баллоны и добавляли 3,15-3,35 мкл 1,0 М соляной кислоты перед завальцовкой клапанов на 50 мкл и газированием; получали от 22 до 28 повторов при каждой концентрации кислоты.

Для того чтобы определить остаточный формотерол, 30x50 мкл впрысков выпускали в трубки DUSA. Ожидали, что выбранный диапазон кислоты даст значения рН' 3,0-3,5 и определит чувствительность препарата к небольшим изменениям концентрации кислоты. Баллоны помещали на хранение в вертикальном положении и вверх дном (клапаном вверх и вниз соответственно) при 25-50°C.

Табл. 5 представляет результаты, полученные при 40 и 50°C после 11-40 дней хранения. Каждое значение (выраженное как процент но-

минальной концентрации лекарственного средства) получали из нового баллона.

Исходные значения получали для двух баллонов каждой концентрации кислоты. Проверка данных показывает, что все значения проб находятся в пределах воспроизводимости анализа ВЭЖХ и не зависят от концентрации кислоты. Сходный вывод был сделан для повторов моментов времени хранения, то есть они тоже не зависят от концентрации кислоты (3,2-3,3 мкл) или от того, хранятся ли баллоны в вертикальном положении или вверх дном. Поэтому для подсчета кинетики использовали среднее значение для начального ($n=10$) и последующего моментов времени ($n=6$).

В табл. 6 представлены параметры Аррениуса вместе с предполагаемыми сроками хранения при 4, 10 и 25°C. Ожидается, что $t_{5\%}$ составит больше 3 месяцев при температуре окружающей среды и приблизительно 2 года при 4°C.

Таблица 5

Данные по стабильности растворов формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) в HFA 134a, содержащем 12% мас./мас. этанола \pm 1,0% мас./мас. изопропилмиристата (значения выражены в виде номинального процента).

Анодированные баллоны, снабженные клапанами по 50 мкл, по 30 доз на баллон.

Разные баллоны, оцениваемые при каждом условии.

Баллоны, хранящиеся в вертикальном положении (*вверх дном).

1,0 М НСИ мкл на баллон	Условия хранения/Без изопропилмиристата							
	Начальные		40°C; 40 дней		50°C; 11 дней		50°C; 33 дня	
	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон
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	-	-	-	-	-	-
Среднее значение	99,1		94,1		95,4		91,0	
С.V. (коэффициент изменчивости)	1,1%		1,0%		3,2%		1,8%	

1,0 М НСИ мкл на баллон	Условия хранения/1,0% изопропилмиристата							
	Начальные		40°C; 33 дней		50°C; 11 дней		50°C; 31 дней	
	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон	1-й бал- лон	2-й бал- лон
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	-	-	-	-	-	-
Среднее значение	99,6		94,9		95,1		90,7	
С.V. (коэффициент изменчивости)	1,5%		2,2%		1,2%		1,4%	

Таблица 6

Прогнозирование сроков хранения для подкисленного раствора формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) в HFA 134a, содержащем 12% мас./мас. этанола \pm 1,0% мас./мас. изопропилмиристата (IPM).

Анодированные алюминиевые баллоны.

Время (дни)	Формотерола фумарат (номинальный процент)					
	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 скорости (день ⁻¹ × 10 ³)	2,52	2,94	1,29	1,46		
Параметры Аррениуса	Фактор частоты (день ⁻¹)		Энергия активации (кДж × моль ⁻¹)			
Без IPM	3,19 × 10 ⁶		56,3			
1% масс./масс. IPM	9,63 × 10 ⁶		58,9			
Температура	Без IPM			1% масс./масс. IPM		
	Константа скорости (день ⁻¹)	t _{10%} (дни)	t _{5%} (дни)	Константа скорости (день ⁻¹)	t _{10%} (дни)	t _{5%} (дни)
4°C	7,8 × 10 ⁻⁵	1344	657	7,8 × 10 ⁻⁵	1360	664
10°C	1,3 × 10 ⁻⁴	802	392	1,3 × 10 ⁻⁴	789	386
25°C	4,4 × 10 ⁻⁴	240	117	4,4 × 10 ⁻⁴	225	110

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аэрозольная композиция, которая включает в себя в качестве активного ингредиента β_2 -агонист класса фенилалкиламинов, несущий функциональную группу, чувствительную к окислительной и/или гидролитической реакции, в растворе сжиженного HFA (гидрофторалканового) пропеллента, соразтворитель, выбранный из фармацевтически приемлемых спиртов, причем pH раствора отрегулирован между 2,5 и 5,0 посредством добавления небольших количеств неорганической кислоты, такой как соляная, азотная или фосфорная кислота.

2. Композиция по п.1, где pH раствора отрегулирован между 3,0 и 3,5.

3. Композиция по пп.1-2, где раствор включает в себя низколетучий компонент с давлением паров при 25°C не более чем 0,1 кПа, предпочтительно не более чем 0,05 кПа.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где раствор включает в себя от 0,2 до 10% по массе низколетучего компонента.

5. Композиция по пп.1-4, где соразтворитель представляет собой спирт, предпочтительно этанол.

6. Композиция по пп.3-5, где низколетучий компонент выбран из гликоля или эфира.

7. Композиция по п.6, где низколетучий компонент представляет собой изопропилмиристал.

8. Композиция по любому из пп.1-7, где пропеллент включает в себя один или более чем один HFA, выбранный из группы, включающей в себя HFA 134a и HFA 227.

9. Композиция по любому из пп.1-8, где активный ингредиент представляет собой β_2 -агонист, выбранный из сальбутамола, формотерола, сальметерола и ТА-2005, их солей, или их

комбинацию со стероидами, такими как беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, будесонид и его 22R-эпимер.

10. Дозированный ингалятор под давлением для аэрозольного введения, включающий в себя контейнер, у которого вся его внутренняя металлическая поверхность или ее часть изготовлена из нержавеющей стали, анодированного алюминия или покрыта инертным органическим слоем, содержащий композицию по пп.1-9.

11. Способ заполнения ингалятора по п.10, при котором

а) готовят раствор активного ингредиента, представляющего собой β_2 -агонист класса фенилалкиламинов, несущий функциональную группу, чувствительную к окислительной и/или гидролитической реакции, в соразвителе, выбранном из фармацевтически приемлемых спиртов, в котором может присутствовать низколетучий компонент;

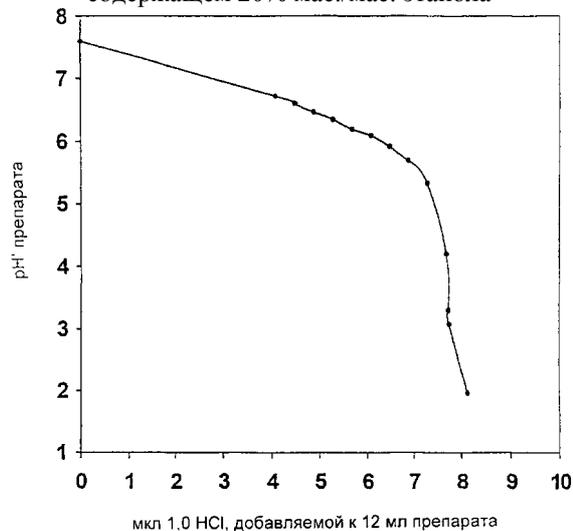
б) заполняют ингалятор указанным раствором;

в) добавляют ранее определенное количество сильной неорганической кислоты, такой как соляная, азотная или фосфорная кислота, для регуляции pH раствора между 2,5 и 5,0;

г) добавляют сжиженный гидрофторалкановый (HFA) пропеллент;

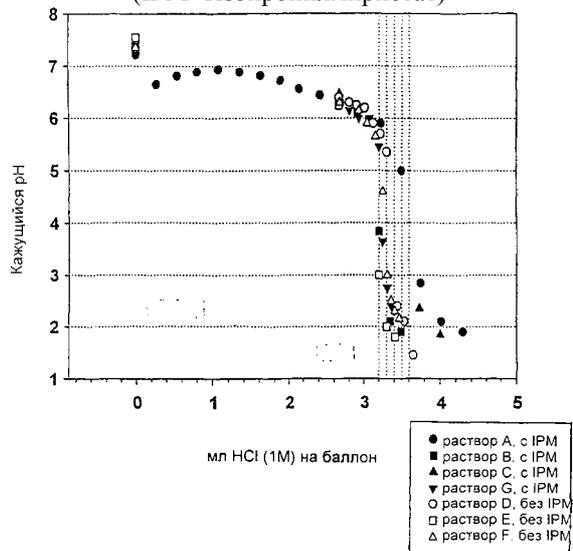
д) завальцовывают клапаны и проводят газирование.

Влияние соляной кислоты на функцию кислотности (pH) раствора формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) в Vertrel XF/HFA, содержащем 20% мас./мас. этанола



Фиг. 1

Влияние соляной кислоты на функцию кислотности (pH) раствора формотерола фумарата (12 мкг/100 мкл) в Vertrel XF/HFA, содержащем 12% мас./мас. этанола (IPM=Изопропилмиририлат)



Фиг. 2

