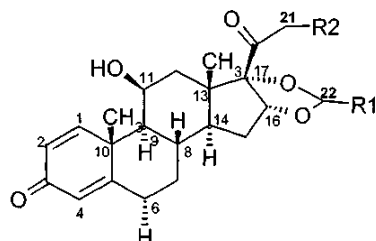


Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу получения стерильных водных суспензий циклесонида путем стерилизации пропариванием. Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, в частности к водным суспензиям циклесонида, предназначенным для введения в организм путем аэрозольного распыления для профилактики и/или лечения респираторных заболеваний.

Предпосылки создания изобретения

В патенте US 5482934 описаны сложные эфиры прегна-1,4-диен-3,20-дион-16-17-ацеталей-21 и их применение при лечении воспалительных состояний. Эти соединения имеют следующую общую структуру:



Формула I,

где R1 обозначает 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, циклогексил или фенил;

R2 обозначает ацетил или изобутаноил.

Циклесонид представляет собой международное непатентованное название (МНН) соединения формулы I, в котором R1 обозначает циклогексил, а R2 обозначает изобутаноил и полное химическое название которого звучит как [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион.

По результатам фармакокинетических исследований этого соединения, которое испытывалось на эффективность в качестве противоастматического средства, было установлено, что его можно использовать в составе лекарственной формы, вводимой в организм с помощью ингалятора. Циклесонид после его приема внутрь лишь умеренно всасывается в желудочно-кишечном тракте и обладает низкой системной активностью. После перорального приема концентрация этого лекарственного вещества в печени достигает высокого уровня, и оно исключительно быстро метаболизируется печеночными оксидазами, чем обусловлен короткий период его полувыведения из плазмы. Циклесонид обладает в три раза более низкой системной активностью, чем будесонид, но обладает по сравнению с ним более высокой противовоспалительной активностью.

Лекарственные формы, пригодные для введения в организм в их составе циклесонида путем ингаляции с помощью находящихся под давлением ингаляторов с дозировочной шкалой (ИДШ), описаны, например, в US 6264923 и US 6120752.

Помимо порошковых ингаляторов (ПИ) и находящихся под давлением ингаляторов с дозировочной шкалой (ИДШ) другой класс устройств, позволяющих вводить в организм лекарственные средства путем ингаляции, образуют аэрозольные распылители. Аэрозольное распыление жидких лекарственных форм является предпочтительным методом введения лекарственных веществ в легкие, прежде всего, детей и пожилых людей, не способных правильно управляться с порошковыми ингаляторами и ингаляторами с дозировочной шкалой. По этой причине циклесонид целесообразно перерабатывать в лекарственные формы, пригодные для их введения в организм путем аэрозольного распыления. В отличие от растворимых в воде лекарственных веществ, на основе которых можно легко приготовить их пригодные для аэрозольного распыления водные растворы, приготовление таких растворов на основе не растворимых в воде лекарственных веществ, таких как циклесонид, невозможно. Поэтому подобные лекарственные вещества должны вводиться в организм в виде суспензий. Размер образующихся после аэрозольного распыления суспензии аэрозольных капелек для возможности их беспрепятственного прохождения в легкие и оседания на них должен составлять порядка 1-7 мкм. С учетом этого при необходимости введения в организм лекарственных веществ в составе суспензий важное значение имеет размер суспендированных частиц лекарственного вещества, поскольку, как очевидно, распылять в виде аэрозоля возможно только частицы, размеры которых меньше размеров самих капелек аэрозоля. Так, например, для приготовления таких суспензий пригодны микронизированные лекарственные вещества со средним размером частиц от 2 до 6 мкм.

Другое требование, предъявляемое к суспензии для аэрозольного распыления, состоит в том, что подобные суспензии должны быть изотоническими (изоосмотическими) во избежание раздражения ткани, контактирующей с фармацевтическим препаратом.

Помимо этого лекарственные формы, предназначенные для введения в организм путем аэрозольного распыления, должны быть стерильными. В отличие от растворов, которые уже в готовом виде можно подвергать стерилизации пропариванием или фильтрованием через бактериальный фильтр, получение стерильных суспензий, частицы твердой фазы которых имеют определенные размеры, является более сложной задачей. Суспензии микронизированного лекарственного вещества, средний размер частиц которого составляет от 2 до 6 мкм, невозможно стерилизовать фильтрованием, поскольку твердые частицы

таких размеров просто не могут проходить через фильтр.

Другой метод получения стерильных суспензий заключается в стерилизации (порошкового) лекарственного вещества сухим жаром с последующим приготовлением суспензии в асептических условиях. Однако переработке этим методом можно подвергать только те лекарственные вещества, которые обладают достаточной стабильностью для того, чтобы выдерживать высокие температуры в процессе такой стерилизации (согласно европейской фармакопее 4.07, глава 5.1.1, лекарственное вещество требуется выдерживать при температуре 160°C в течение по меньшей мере 2 ч). В публикации WO 99/25359 описан способ стерилизации порошкового глюкокортикостероида. Согласно этой публикации WO 99/25359 процесс стерилизации глюкокортикостероидов сухим жаром можно проводить при значительно меньшей температуре по сравнению с температурой, которая считается минимально необходимой для термической стерилизации других веществ. При этом лекарственное вещество выдерживают при температуре 110-120°C в течение менее 10 ч. В указанной публикации WO 99/25359 описаны далее стерильные фармацевтические композиции (лекарственные формы), содержащие глюкокортикостероид и одну или несколько фармацевтически приемлемых добавок, один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей или один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. В качестве примера таких добавок в этой публикации упоминаются поверхностно-активные вещества, регуляторы pH, хелатообразователи, агенты для придания суспензии изотоничности и загустители. Подобные стерильные фармацевтические композиции можно получать смешением стерилизованного глюкокортикостероида с любыми приемлемыми дополнительными ингредиентами, например с поверхностно-активным веществом, регулятором pH или хелатообразователем, агентом для придания суспензии изотоничности и загустителем. Все эти компоненты, отличные от собственно действующего вещества - глюкокортикостероида, можно стерилизовать фильтрованием их водных растворов. В примерах 4 и 5 указанной публикации описаны стерильные лекарственные формы, содержащие будесонид.

В публикации WO 00/25746 описан способ получения стерильного микронизированного глюкокортикостероида (дипропионата беклометазона) путем его облучения гамма-излучением.

Однако для получения стерильной водной суспензии необходимо в ходе всего производственного процесса ее получения соблюдать асептические условия и использовать стерилизованные ингредиенты, включая стероид, для чего, как очевидно, требуется крупная и специальная производственная установка.

Другой метод получения стерильных водных фармацевтических композиций состоит в стерилизации суспензии облучением. У Pium et al. (Pharm. Chem. Sci., 2nd ed., 1974, p. 167-174) содержащую стероид водную суспензию рекомендуется стерилизовать облучением бета- или гамма-излучением.

Другим широко распространенным методом стерилизации фармацевтических композиций (лекарственных форм) является автоклавирование (стерилизация пропариванием). Поскольку при автоклавировании стерилизуемый материал обычно нагревают до температуры 121°C, этот метод не пригоден для стерилизации нестабильных лекарственных веществ в присутствии воды при столь высокой температуре. При стерилизации готовой суспензии пропариванием существует значительный риск увеличения в размерах частиц твердой фазы в процессе стерилизации. Помимо этого циклесонид не способен оставаться химически стабильным при столь высокой температуре из-за наличия у него ацетальной структуры в его 16 и 17 положениях.

В публикации WO 04/004739 описаны содержащие циклесонид стерильные водные суспензии, стерилизованные автоклавированием, после которого концентрация циклесонида в суспензии составляет 95% или более по сравнению с его концентрацией до автоклавирования. В указанной публикации говорится далее, что однородность содержания циклесонида в суспензии даже после ее стерилизации автоклавированием можно обеспечить включением в ее состав гидроксипропилметилцеллюлозы.

Имеющиеся в продаже лекарственные формы в виде суспензий глюкокортикостероидов для аэрозольного распыления выпускаются, например, под товарными знаками PulmicortTM и FlixotideTM. Предназначенные для аэрозольного распыления препараты PulmicortTM содержат будесонид в качестве лекарственного (действующего) вещества. Помимо лекарственного вещества в состав такой суспензии входят хлорид натрия (в качестве регулятора осмолярности), полисорбат 80 (в качестве суспендирующего агента), натриевая соль ЭДТК (в качестве хелатообразователя), лимонная кислота/цитрат натрия (в качестве забуферивающего агента) и вода. Предназначенные для аэрозольного распыления препараты FlixotideTM содержат пропионат флутиказона. Помимо лекарственного вещества такая суспензия содержит хлорид натрия (в качестве регулятора осмолярности), полисорбат 20 и сорбитанмонолаурат (в качестве суспендирующих агентов), дигидрат монофосфата натрия и безводный двухосновный фосфат натрия (в качестве забуферивающего агента), а также воду. Подобная лекарственная форма и ее получение описаны также в публикации WO 95/31964. На с. 4 этой публикации говорится, что такие суспензии в нерасфасованном виде стерилизуют путем термической стерилизации паром.

В основу настоящего изобретения была положена задача предложить содержащую циклесонид водную суспензию, в частности стерильную водную суспензию, пригодную для ее введения в организм путем ингаляции.

При автоклавировании водных суспензий циклесонида, предназначенных для аэрозольного распы-

ления и содержащих вспомогательные вещества, обычно включаемые в состав лекарственных форм для аэрозольного распыления (такие как хлорид натрия в качестве регулятора осмолярности), наблюдается агломерация частиц циклесонида в процессе стерилизации, делающая суспензию более не пригодной для введения в организм путем ингаляции.

Описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что стерильные водные суспензии циклесонида, содержащие регуляторы осмолярности, можно получать автоклавированием водной суспензии циклесонида при использовании в ней в качестве вспомогательных веществ неионных регуляторов осмолярности. В этом случае в процессе стерилизации подобной суспензии не наблюдается никакой агломерации (слипания) частиц циклесонида и никакого значительного их увеличения в размерах.

Объектом настоящего изобретения в соответствии с этим является способ получения стерильной водной суспензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, заключающийся в том, что:

(а) приготавливают водную суспензию циклесонида, содержащую по меньшей мере один неионный регулятор осмолярности и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества; и

(б) полученную на стадии (а) водную суспензию автоклавируют.

Циклесонид представляет собой МНН действующего вещества, химическое название которого звучит как $[11\beta, 16\alpha\text{-(R)}]-16,17\text{-}[(\text{циклогексилметилден})\text{-бис-(окси)}]-11\text{-гидрокси-}21\text{-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$. Циклесонид и способ его получения описаны в US 5482934. Согласно изобретению название "циклесонид" охватывает также сольваты циклесонида, физиологически функциональные производные циклесонида или их сольваты. Физиологически функциональные производные циклесонида, которые можно упомянуть применительно к настоящему изобретению, предпочтительно представляют собой химические производные циклесонида, которые обладают сходной с ним физиологической функцией, или активный метаболит циклесонида, например 21-гидроксизамещенное производное циклесонида (называемое также дезизобутирилциклесонидом или сокращенно дез-ЦИК). Полное химическое название 21-гидроксизамещенного соединения звучит как $16\alpha, 17\text{-(22R,S)-циклогексилметилдендиокси-}11\beta, 21\text{-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион}$. Это соединение и способ его получения описаны в WO 94/22899. Согласно изобретению под названием "циклесонид" подразумевается не только чистый R-эпимер соединения $[11\beta, 16\alpha]16,17\text{-}[(\text{циклогексилметилден})\text{-бис-(окси)}]-11\text{-гидрокси-}21\text{-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона}$, но и смеси его R/S-эпимеров в любом их требуемом соотношении в смеси (т.е. подразумеваются соединения $[11\beta, 16\alpha\text{(R)}]-16,17\text{-}[(\text{циклогексилметилден})\text{-бис-(окси)}]-11\text{-гидрокси-}21\text{-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$ и $[11\beta, 16\alpha\text{(S)}]-16,17\text{-}[(\text{циклогексилметилден})\text{-бис-(окси)}]-11\text{-гидрокси-}21\text{-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$), при этом предпочтительны смеси, содержащие в основном R-эпимеры. В соответствии с изобретением выражение "содержащий в основном R-эпимеры" означает, что на долю S-эпимеров в подобной смеси приходится не более 5%, предпочтительно не более 1%.

Средний размер частиц циклесонида, присутствующего в водной суспензии, предпочтительно должен лежать в интервале, позволяющем эффективно вводить циклесонид в организм путем аэрозольного распыления. В предпочтительном варианте средний размер частиц циклесонида (определяемый лазерной дифрактометрией) должен составлять менее 12 мкм, предпочтительно от 0,1 до 8 мкм, более предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 2 до 4 мкм. Циклесонид с таким размером его частиц можно получать микронизацией более крупных частиц циклесонида, образующихся в процессе его получения (например, способом, описанным в WO 98/009982), либо можно получать непосредственно соответствующими методами кристаллизации, позволяющими получать частицы требуемого размера.

Количество циклесонида или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или физиологически функционального производного, необходимое для достижения требуемого терапевтического эффекта, зависит, как очевидно, от особенностей подвергаемого лечению человека и конкретного подлежащего лечению расстройства или заболевания. Это количество зависит также от эффективности используемого аэрозольного распылителя и степени проникновения аэрозольных капелек в легкие и оседания на них. Соответствующая концентрация циклесонида в суспензии для аэрозольного распыления может варьироваться от 0,005 до 0,5% (в отношении массы к объему), т.е. от 0,05 до 5 мг/мл.

Под неионным регулятором осмолярности в соответствии с изобретением подразумевается фармацевтически приемлемое средство неионной природы, которое обычно используется в составе фармацевтических растворов и/или суспензий для придания им изотоничности, т.е. осмотического давления, равного осмотическому давлению жидкостей организма. Неионные регуляторы осмолярности, которые можно использовать применительно к настоящему изобретению, можно выбирать, например, из группы, включающей маннит, глицерин, глюкозу, лактозу, трегалозу, сахарозу, пропиленгликоль, сорбит, ксилит, полиэтиленгликоль, этанол, изопропанол, циклодекстрины, производные циклодекстринов и смеси этих веществ между собой. К предпочтительным неионным регуляторам осмолярности относятся маннит, глицерин, глюкоза и их смеси. Цель добавления к предлагаемой в изобретении суспензии ре-

гулятора осмомолярности состоит в придании ей изотоничности или осмотического давления, близкого к осмотическому давлению жидкостей организма, т.е. в придании осмомолярности, равной 290 мОсмомоль/кг. В предпочтительном варианте осуществления изобретения неионный регулятор осмомолярности должен присутствовать в предлагаемой в изобретении суспензии в таком количестве, чтобы осмомолярность суспензии составляла от 225 до 430 мОсмомоль/кг, предпочтительно от 250 до 350 мОсмомоль/кг, наиболее предпочтительно от 280 до 300 мОсмомоль/кг. Для специалиста в данной области очевидно, что количество регулятора осмомолярности, необходимое для установки осмомолярности на требуемое значение, зависит от наличия в лекарственной форме других вспомогательных веществ, влияющих на ее общую осмомолярность.

Помимо циклесонида и неионного регулятора осмомолярности суспензия, получаемая предлагаемым в изобретении способом, может содержать одно или несколько дополнительных приемлемых вспомогательных веществ.

В качестве примера соответствующих вспомогательных веществ можно назвать суспендирующие агенты, модификаторы pH суспензии, хелатообразователи и необязательно консерванты. В этом отношении было установлено, что при получении суспензий предлагаемым в изобретении способом следует избегать включения в их состав ионных вспомогательных веществ (например, ионных буферных систем), поскольку они могут привести к увеличению в размерах частиц циклесонида и их агломерации в суспензии в процессе ее автоклавирувания. Поэтому в предпочтительном варианте осуществления изобретения соответствующие вспомогательные вещества следует выбирать из группы неионных вспомогательных веществ.

В соответствии с этим в другом варианте осуществления изобретения в нем предлагается способ получения стерильной водной суспензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, заключающийся в том, что:

(а) приготавливают водную суспензию циклесонида, содержащую одно или несколько неионных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(б) полученную на стадии (а) водную суспензию автоклавируют.

Суспендирующие агенты используют для однородного распределения отдельных частиц циклесонида в суспензии и тем самым для обеспечения ее гомогенности. В качестве примера суспендирующих агентов, которые можно использовать в составе получаемых предлагаемым в изобретении способом суспензий, можно назвать эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты), простые алкиларилловые полиэфиры спиртов, такие как тилоксапол, полоксамеры, полоксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и их смеси. К предпочтительным суспендирующим агентам относятся полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полоксамеры, полисорбаты, тилоксапол и их смеси. Особенно предпочтительными суспендирующими агентами являются полисорбаты, например полисорбат 20 (моноэфир полиоксиэтилена 20, сорбитана и лауриновой кислоты) и полисорбат 80 (моноэфир полиоксиэтилена 20, сорбитана и олеиновой кислоты).

Концентрация используемых в составе лекарственной формы суспендирующих агентов в значительной мере зависит от концентрации суспендированного лекарственного вещества. Суспендирующий агент добавляют в количестве, необходимом для получения эффективной гомогенной суспензии циклесонида. Соотношение между лекарственным веществом и суспендирующим агентом обычно может варьироваться в пределах от 0,05:1 до 50:1.

При необходимости к суспензии можно добавлять модификаторы ее pH. В качестве примера соответствующих модификаторов pH можно назвать неорганические и органические кислоты из группы, включающей соляную кислоту, фосфорную кислоту, серную кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту и их смеси. Предпочтительно использовать органические кислоты. Поскольку для циклесонида, как известно, характерна нестабильность в щелочных условиях, значение pH суспензии предпочтительно устанавливать на нейтральное или слегка кислотное.

К суспензии можно далее добавлять в приемлемых концентрациях (например, от 0,01 до 0,1%) хелатообразователи, такие как эдетиновая кислота или ее соли (эдетаты). Хелатообразователи могут служить антиокислителями-синергистами, связывающими присутствующие в следовых количествах тяжелые металлы и улучшающими таким путем химическую стабильность лекарственного вещества или вспомогательных веществ. Хелатообразователи могут, кроме того, обладать некоторой противомикробной активностью.

Предлагаемая в изобретении лекарственная форма, несмотря на ее стерилизацию предлагаемым в изобретении способом, необязательно может содержать один или несколько консервантов. Преимущество, связанное с добавлением консерванта к предлагаемым в изобретении лекарственным формам, состоит в сохранении при их использовании их микробиологического качества. Этот фактор имеет особо важное значение при расфасовывании суспензии во флаконы для многократного применения содержащегося в них препарата. В качестве примера приемлемых консервантов можно назвать бензойную кислоту, сорбиновые кислоты и их соли, пропионовую кислоту и ее соли, фенол и соответствующие производные,

такие как крезол и хлоркрезол, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенилэтиловый спирт, бутилпарабен и пропилпарабен.

Ниже представлены составы предпочтительных предлагаемых в изобретении композиций или лекарственных форм, содержащих следующие компоненты в суспендированном/растворенном в воде для инъекций виде:

циклесонид микронизированный	0,025-0,1% (в отношении массы к объему)
глицерин	2,5% (в отношении массы к объему)
полисорбат 20	0,0125-0,05% (в отношении массы к объему)

циклесонид микронизированный	0,025-0,1% (в отношении массы к объему)
глицерин	2,5% (в отношении массы к объему)
полисорбат 80	0,0125-0,05% (в отношении массы к объему)

циклесонид микронизированный	0,025-0,1% (в отношении массы к объему)
маннит	5,0% (в отношении массы к объему)
полисорбат 20	0,0125-0,05% (в отношении массы к объему)

циклесонид микронизированный	0,025-0,1% (в отношении массы к объему)
маннит	5,0% (в отношении массы к объему)
полисорбат 80	0,0125 – 0,05% (в отношении массы к объему)

Еще одним объектом настоящего изобретения является стерильная водная суспензия циклесонида, пригодная для аэрозольного распыления и содержащая одно или несколько неионных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Следующим объектом изобретения является стерильная водная суспензия циклесонида, содержащая по меньшей мере один неионный регулятор осомолярности и необязательно другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Такую стерильную водную суспензию предпочтительно получать предлагаемым в изобретении способом. В одном из вариантов осуществления изобретения предлагаемая в нем стерильная водная суспензия не содержит никакого консерванта.

Еще одним объектом изобретения является водная суспензия циклесонида, которая предназначена для введения в организм путем аэрозольного распыления и концентрация циклесонида в которой составляет от 0,005 до 0,5% (в отношении массы к объему), т.е. от 0,05 до 5 мг/мл. В предпочтительном варианте такая суспензия является стерильной.

Суспензии, подвергаемые стерилизации предлагаемым в изобретении способом, можно получать традиционными методами приготовления суспензионных лекарственных форм. В предпочтительном варианте осуществления изобретения суспензии, подвергаемые стерилизации предлагаемым в изобретении способом, можно получать растворением неионного регулятора осомолярности и необязательно других вспомогательных веществ (например, суспендирующего агента) в очищенной воде или воде для инъекций. При необходимости этот раствор вспомогательных веществ можно фильтровать (стерилизовать фильтрованием). В этом растворе затем до гомогенности суспендируют циклесонид с приемлемым размером частиц (например, перемешиванием или с использованием турбоэмульгатора, такого как Ultraturrax). Готовый состав расфасовывают в соответствующие емкости (например, флаконы), укупоривают и стерилизуют пропариванием. В другом варианте готовый состав можно стерилизовать пропариванием в нерасфасованном виде, а затем расфасовывать в асептических условиях в стерильные флаконы и укупоривать их. Вместо стеклянных флаконов можно также использовать емкости, изготавливаемые в ходе единого формовочно-фасовочно-укупорочного процесса. В этом случае готовый состав можно стерилизовать пропариванием в нерасфасованном виде, а затем расфасовывать в асептических условиях в такие емкости. Возможно также сначала расфасовывать готовый состав в изготавливаемые в ходе единого формовочно-фасовочно-укупорочного процесса емкости и лишь после этого стерилизовать их пропариванием.

Под стерилизацией пропариванием или под автоклавированием в соответствии с настоящим изобретением подразумевается способ стерилизации в соответствующем аппарате для стерилизации паром (автоклаве) под высоким давлением и при высокой температуре, удовлетворяющий критериям фармакопеи США (US Pharmacopeia 26, глава 1211 "Sterilization and sterility assurance of compendial articles"), европейской фармакопеи (Ph. Eur. 4.07, глава 5.1.1 "Methods of preparation of sterile products") или других фармакопей. Под стерильной водной суспензией в данном контексте имеется в виду водная суспензия,

удовлетворяющая критериям фармакопеи США (US Pharmacopoeia 26, глава 71 "Sterility tests"), европейской фармакопеи (Ph. Eur. 4.07, глава 2.6.1 "Sterility"...) или других фармакопей.

При осуществлении предлагаемого в изобретении способа лекарственную форму (суспензию) предпочтительно подвергать воздействию температуры, превышающей 90°C, предпочтительно составляющей 120°C, наиболее предпочтительно составляющей по меньшей мере 121°C. В другом предпочтительном варианте при осуществлении предлагаемого в изобретении способа лекарственную форму (суспензию) выдерживают при температуре, составляющей по меньшей мере 121°C, в течение по меньшей мере 15 мин в присутствии насыщенного пара под давлением. Возможно также использование иных приемлемых комбинаций температуры (например, температуры ниже 90°C) и длительности стерилизации при условии, что при всех таких комбинациях получают стерильную лекарственную форму, удовлетворяющую требованиям стандартов, изложенных в различных фармакопеях.

Следующим объектом изобретения является способ получения стерильной супензии циклесонида, заключающийся в том, что:

(а) неионный регулятор осомолярности и при необходимости другие вспомогательные вещества растворяют в воде;

(б) раствор при необходимости фильтруют;

(в) в растворе до гомогенности суспендируют циклесонид и

(г) полученную на стадии (в) водную суспензию автоклавируют.

[Если не указано иное, количества, выраженные в процентах (%), представляют собой массовые проценты (мас.%) в пересчете на общую массу лекарственной формы (в отношении массы к объему)].

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, не ограничивающих его объем.

Примеры

Пример 1.

2,5 кг глицерина и 12,5 г полисорбата 80 растворяют в 100 л воды для инъекций. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Далее добавляют 25 г микронизированного циклесонида и суспензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем суспензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл суспензии. Флаконы в течение 15 мин стерилизуют в автоклаве в присутствии насыщенного пара при температуре 121°C.

Пример 2.

5 кг маннита и 25 г полисорбата 20 растворяют в 100 л воды для инъекций. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Далее добавляют 50 г микронизированного циклесонида и суспензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем суспензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл суспензии. Флаконы в течение 15 мин стерилизуют в автоклаве в присутствии насыщенного пара при температуре 121°C.

Пример 3.

5,5 кг глюкозы и 12,5 г тилоксапола растворяют в 100 л воды для инъекций. Полученный раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Далее добавляют 25 г микронизированного циклесонида и суспензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем суспензию расфасовывают в стеклянные бутылки, каждая из которых вмещает примерно по 1 л суспензии. После этого бутылки в течение 20 мин стерилизуют в автоклаве в присутствии насыщенного пара при температуре 121°C. По завершении процесса стерилизации стерильную суспензию расфасовывают в асептических условиях в емкости, изготавливаемые в ходе единого формовочно-фасовочно-укупорочного процесса. В качестве конечного продукта получают изготовленные из полиэтилена или полипропилена в ходе единого формовочно-фасовочно-укупорочного процесса емкости, содержащие по 2 мл суспензии.

Пример 4.

5 кг маннита и 25 г полисорбата 20 растворяют в 100 л воды для инъекций. Значение pH полученного раствора устанавливают на 6 добавлением к нему лимонной кислоты. После этого раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм. Далее добавляют 50 г микронизированного циклесонида и суспензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем суспензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл суспензии. Флаконы в течение 40 мин стерилизуют в автоклаве в присутствии насыщенного пара при температуре 121°C.

Сравнительные примеры

Пример 5.

В воде для инъекций приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида, 0,025% полисорбата 20 (композиция I), полисорбата 80 (композиция II) или кремофора RH40 (композиция III) в качестве суспендирующего агента и 0,9% хлорида натрия в качестве регулятора осомолярности. Затем суспензии расфасовывали в стеклянные флаконы и стерилизовали пропариванием (121°C, 20 мин). До и после стерилизации лазерной дифрактометрией определяли размер суспендированных частиц (прибор Particle sizer series 2600, фирма Malvern, разбавление анализируемой суспензии 0,1%-ным раствором полисорбата 80 в воде, вычисления согласно Фраунгоферу, при необходимости обработка ультразвуком). Полученные значения d10, d50 и d90 представлены в табл. 1. Согласно изобретению величины d10, d50 и d90 означают размер частиц, среди которых 10, 50 и 90% соответственно от

всего их количества имеют размер меньше указанного. Перед проведением измерений анализируемые образцы встряхивали для ресуспендирования осевших частиц.

Таблица 1

Композиция	До стерилизации			После стерилизации		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
I	1,98	4,15	8,83	13,53	80,06	110,12
II	2,27	4,74	9,32	11,39	79,01	109,92
III	2,05	4,29	8,81	10,37	74,05	108,88

Из приведенных в таблице данных следует, что во всех суспензиях было обнаружено увеличение размеров частиц после стерилизации. При этом были заметны крупные, слипшиеся агломераты частиц.

Пример 6.

В воде для инъекций приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида, 0,025% полисорбата 20 в качестве суспендирующего агента и 2,5% глицерина (композиция IV), 5% маннита (композиция V) или 5% глюкозы (композиция VI) в качестве регулятора осмолярности. Затем суспензии расфасовывали в стеклянные флаконы и стерилизовали пропариванием (121°C, 20 мин). До и после стерилизации лазерной дифрактометрией определяли размер суспендированных частиц (прибор Mastersizer 2000, фирма Malvern, разбавление анализируемой суспензии водой, вычисления согласно Ми, принятый для суспендированных частиц показатель преломления 1,52). Перед проведением измерений анализируемые образцы встряхивали для ресуспендирования осевших частиц. Полученные значения d10, d50 и d90 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Композиция	До стерилизации			После стерилизации		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
IV	0,432	2,357	4,854	1,260	2,317	3,980
V	0,447	2,260	4,638	1,248	2,281	3,871
VI	0,461	2,424	4,943	1,268	2,713	6,036

Из приведенных в таблице данных следует, что при использовании неионных регуляторов осмолярности не наблюдалось никакого значительного увеличения размера частиц. Чистота циклесонида во всех композициях после стерилизации по данным ЖХВР-анализа превышала 99,5%, что указывает на стабильность лекарственного вещества.

Пример 7.

Приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида и 0,025% полисорбата 20 в качестве суспендирующего агента, а также содержащие 0,9% хлорида натрия (композиция I) в качестве ионного регулятора осмолярности либо не содержащие вовсе никакого ионного регулятора осмолярности (композиция VII). Затем суспензии расфасовывали в стеклянные флаконы и стерилизовали пропариванием (121°C, 20 мин). До и после стерилизации лазерной дифрактометрией определяли размер суспендированных частиц (прибор Mastersizer 2000, фирма Malvern, разбавление анализируемой суспензии водой, вычисления согласно Ми, принятый для суспендированных частиц показатель преломления 1,52). Перед проведением измерений анализируемые образцы встряхивали для ресуспендирования осевших частиц. Полученные значения d10, d50 и d90 представлены в табл. 3.

Таблица 3

Композиция	До стерилизации			После стерилизации		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
I	0,382	2,581	5,623	крупные белые агломераты		
VII	0,393	2,508	5,483	1,259	2,268	3,887

Из приведенных в таблице данных следует, что в суспензии, не содержащей ионный регулятор осмолярности, не было обнаружено никакого значительного увеличения размера частиц по завершении процесса стерилизации.

Пример 8.

Для исследования стерилизованных суспензий, содержащих неионные регуляторы осмолярности, на стабильность размеров частиц при хранении размеры частиц суспензий определяли после их хранения в течение 4 недель при комнатной температуре. Перед проведением измерений анализируемые образцы встряхивали для ресуспендирования осевших частиц.

Таблица 4

Композиция	Исходно			После 4-недельного хранения		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
IV	1,260	2,317	3,980	1,349	2,430	4,087
V	1,248	2,281	3,871	1,320	2,374	3,991
VI	1,268	2,713	6,036	1,223	2,727	6,236

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, при хранении суспензий в них не наблюдалось ника-

кого значительного изменения размеров частиц, что указывает на высокую стабильность суспензий.

Пример 9.

Описанным в примерах 1 и 2 методом приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида. Помимо этого к суспензии для регулирования ее значения pH добавляли лимонную кислоту. До и после стерилизации описанным в примере 6 методом определяли размеры частиц образцов.

Таблица 5

	До стерилизации			После стерилизации		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимонная кислота до pH 4	0,455	2,355	4,894	1,302	2,806	6,573
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимонная кислота до pH 5	0,440	2,351	4,810	1,299	2,636	5,002
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимонная кислота до pH 6	0,468	2,471	5,137	1,266	2,765	6,785
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% pH 7, без добавления лимонной кислоты	0,475	2,428	5,033	1,325	2,529	4,379

В результате добавления лимонной кислоты не наблюдалось никакого значительного изменения размеров частиц по завершении процесса стерилизации.

Пример 10.

Описанным в примерах 5 и 6 методом приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида. Помимо этого к суспензиям в различных концентрациях добавляли лимоннокислые буферы с pH 5 (лимонная кислота/цитрат натрия). До и после стерилизации определяли размеры частиц образцов описанным в примере 6 методом.

Таблица 6

	До стерилизации			После стерилизации		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимоннокислый буфер, 0,0001 моля/л	0,468	2,445	5,041	1,250	2,886	9,170
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимоннокислый буфер, 0,001 моля/л	0,484	2,545	5,241	1,270	4,479	21,788
Полисорбат 20, 0,025% Маннит, 5% Лимоннокислый буфер, 0,01 моля/л	0,468	2,445	5,041	1,527	6,798	47,779

Результаты измерения размеров частиц до и после стерилизации свидетельствуют о том, что с увеличением концентрации буфера размеры частиц суспензий после их стерилизации увеличиваются. Отсюда следует, что суспензии, содержащие ионные забуферивающие агенты, проявляют склонность к увеличению размера их частиц в процессе стерилизации.

Пример 11.

В воде для инъекций приготавливали суспензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида, 0,025% полисорбата 20 в качестве суспендирующего агента и 2,5% глицерина (композиция IV) или 5% маннита (композиция V) в качестве регулятора осмолярности. Затем суспензии расфасовывали в стеклянные флаконы и стерилизовали пропариванием при 110°C в течение 120 мин. До и после стерилизации определяли размеры частиц образцов описанным в примере 6 методом.

	До стерилизации			После стерилизации при 110°C в течение 120 мин			После примерно 5-месячного хранения при комнатной температуре		
	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]	d10 [мкм]	d50 [мкм]	d90 [мкм]
Твин 20, 0,025% Глицерин, 2,5%	0,932	2,093	4,138	1,388	2,500	4,204	1,314	2,505	4,483
Твин 20, 0,025% Маннит, 5%	0,785	1,825	4,133	1,269	2,415	4,255	1,255	2,388	4,352

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ни по завершении процесса стерилизации, ни после примерно 5-месячного хранения стерильных суспензий при комнатной температуре не наблюдалось никакого значительного изменения размеров их частиц.

Промышленная применимость.

Предлагаемую в изобретении водную суспензию циклесонида можно использовать для профилактики или лечения болезненного состояния у млекопитающего, такого как человек (называемого также пациентом), при котором показано применение глюкокортикостероида. В соответствии с этим в настоящем изобретении предлагается также способ профилактики или лечения у млекопитающего, такого как человек, болезненного состояния, при котором показано применение глюкокортикостероида, заключающийся во введении в организм млекопитающего в терапевтически эффективном количестве водной суспензии циклесонида, в частности предлагаемой в изобретении стерильной водной суспензии циклесонида.

Предлагаемая в изобретении водная суспензия циклесонида наиболее пригодна для профилактики и/или лечения респираторных заболеваний. К таким респираторным заболеваниям согласно изобретению относятся, в частности, заболевания, связанные с воспалительными заболеваниями дыхательных путей и/или обратимой обструкцией дыхательных путей, как, например, астма, ночная астма, астма при нагрузке, хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) (например, хронический бронхит и бронхит со стерторозным дыханием, эмфизема), круп, инфекция дыхательных путей и заболевание верхних дыхательных путей (например, ринит, такой как аллергический и сезонный ринит).

Предлагаемые в изобретении водные суспензии наиболее пригодны для внутрилегочного введения, прежде всего путем аэрозольного распыления. Предлагаемую в изобретении суспензию можно также вводить в организм любым иным приемлемым путем. Для введения в организм путем аэрозольного распыления предлагаемую в изобретении суспензию можно распылять с помощью соответствующих распылителей, например с помощью распылителя, соединенного с компрессором (струйного распылителя) (например, с помощью распылителей Pari LC star™, Pari LC plus™, Omron VC™, Sidestream MS 2400 и 2200™, Halolite™, Circulaire™ и компрессоров eg Pari Proneb™ Ultra, DeVilbiss Pulmo Aide™, Medic Aid Portaneb™, Invacare Envoy™, MPV Truma MicroDrop™), а также с помощью распылителей нового поколения с различными принципами действия (например, eflow™ фирмы PARI, Omron U22 и Microair™ фирмы Omron, AeroNeb™ фирмы Aerogen, Touchsray™ фирмы Odem, Microhaler™ фирмы Pfeiffer).

Введение в организм путем аэрозольного распыления наиболее пригодно для лечения пациентов, страдающих респираторным заболеванием и испытывающих трудности с правильным обращением с другими устройствами для ингаляции, например детей возрастом от грудного до пубертатного или пожилых людей, не способных правильно управляться с порошковыми ингаляторами и ингаляторами с дозировочной шкалой. В предпочтительном варианте под пациентом согласно изобретению подразумевается ребенок. Под ребенком в соответствии с настоящим изобретением имеется в виду человек в возрасте менее восемнадцати лет (например, в возрасте семнадцати лет, пятнадцати лет, десяти лет, девяти лет, пяти лет, двух лет, 6 месяцев и т.д.). В предпочтительном варианте под ребенком подразумевается человек препубертатного возраста и, в частности, человек возрастом от 6 месяцев до 10 лет, прежде всего от 12 месяцев до 8 лет.

Количество циклесонида или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или физиологически функционального производного, необходимое для достижения требуемого терапевтического эффекта, зависит, как очевидно, от особенностей подвергаемого лечению пациента и конкретного подлежащего лечению расстройства или заболевания. При монотерапии циклесонид обычно вводят в организм пациентов путем ингаляции в суточной дозе, которая варьируется от 0,05 до 2 мг, предпочтительно от 0,1 до 1 мг и которую можно вводить в организм одной дозой или несколькими более мелкими дозами. В предпочтительном варианте суточную дозу циклесонида вводят в организм одной дозой или двумя более мелкими дозами, более предпочтительно одной дозой. Разовую суточную дозу циклесонида можно вводить в организм в любое время суток, например утром или, что более предпочтительно, вечером. В предпочтительном варианте применение циклесонида в суточной дозировке является частью непрерывного курса лечения длительностью предпочтительно более одного дня, наиболее предпочтительно более одной недели, например курса лечения длительностью две недели, курса лечения длительностью один месяц, курса лечения длительностью один год или пожизненного курса лечения. Дозировка циклесонида

при каждом его применении может оставаться неизменной или может варьироваться на протяжении непрерывного курса лечения.

Еще одним объектом изобретения является лекарственный продукт в виде герметично закрытой емкости, содержащей предлагаемую в изобретении водную суспензию и этикетку с информацией о применении водной суспензии путем аэрозольного распыления в ходе непрерывного курса лечения. Подобная емкость может представлять собой емкость любого приемлемого типа, например, изготавливаемую из полиэтилена или полипропилена в ходе единого формовочно-фасовочно-укупорочного процесса емкости.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения стерильной водной суспензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, заключающийся в том, что:

(а) приготавливают водную суспензию циклесонида, содержащую по меньшей мере один неионный регулятор осомолярности, который выбирают из группы, включающей маннит, глицерин, глюкозу, лактозу, трегалозу, сахарозу, пропиленгликоль, сорбит, ксилит, полиэтиленгликоль, этанол, изопропанол, циклодекстрины, производные циклодекстринов и их смеси; и

(б) необязательно одно или несколько неионных фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и

(в) полученную на стадии (а) водную суспензию автоклавируют.

2. Способ по п.1, в котором циклесонид выбирают из группы, включающей [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион, смеси [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона и [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона в любом необходимом их соотношении в смеси и смеси [11 β ,16 α (S)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона и [11 β ,16 α (R)]-16,17-[(циклогексилметил)-бис-(окси)]-11-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона, которые состоят в основном из R-эпимеров.

3. Способ по п.1 или 2, в котором циклесонид выбирают из группы, включающей циклесонид, сольваты циклесонида, физиологически функциональные производные циклесонида, сольваты физиологически функциональных производных циклесонида и смеси таких веществ между собой.

4. Способ по п.3, в котором физиологически функциональное производное циклесонида выбирают из группы, включающей 16 α ,17-(22R)-циклогексилметиленидиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион, 16 α ,17-(22S)-циклогексилметиленидиокси-11 β ,21-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион и их смеси в любом необходимом их соотношении в смеси.

5. Способ по п.1 или 2, в котором средний размер частиц циклесонида составляет менее 12 мкм, предпочтительно от 1 до 7 мкм, более предпочтительно от 2 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 2 до 4 мкм.

6. Способ по п.1, в котором неионный регулятор осомолярности выбирают из группы, включающей маннит, глицерин, глюкозу и смеси этих веществ между собой.

7. Способ по п.1, в котором приемлемые вспомогательные вещества выбирают из группы, включающей суспендирующие агенты, модификаторы pH суспензии, хелатообразователи, консерванты и смеси этих веществ между собой.

8. Способ по п.7, в котором приемлемые вспомогательные вещества представляют собой неионные вспомогательные вещества.

9. Способ по п.7 или 8, в котором модификатор pH суспензии присутствует в качестве вспомогательного вещества, которое представляет собой органическую кислоту, выбранную из группы, включающей лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту и их смеси.

10. Способ по п.7 или 8, в котором суспендирующий агент выбирают из группы, включающей полисорбаты, тилоксапол, полоксамеры, полксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и их смеси.

11. Способ по п.10, в котором суспендирующие агенты представляют собой сложные эфиры полиоксиэтилensorбитана и жирных кислот (полисорбаты).

12. Способ по п.1, при осуществлении которого:

(а) неионный регулятор осомолярности и необязательно другие вспомогательные вещества растворяют в воде;

(б) раствор при необходимости фильтруют;

(в) в растворе до гомогенности суспендируют циклесонид и

(г) полученную на стадии (в) водную суспензию автоклавируют.

13. Способ по одному из предыдущих пунктов, в котором автоклавируют при температуре выше 90°C.

14. Способ по п.13, в котором автоклавирование проводят при температуре выше 120°C.
15. Способ по п.14, в котором автоклавирование проводят при 121°C в течение по меньшей мере 15 мин.
16. Способ по п.1 или 2, в котором осмолярность стерильной водной суспензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, составляет от 225 до 430 мОсмоль/кг, от 250 до 350 мОсмоль/кг или от 280 до 300 мОсмоль/кг.
17. Стерильная водная суспензия циклесонида, пригодная для аэрозольного распыления и содержащая по меньшей мере один неионный регулятор осмолярности, который выбирают из группы, включающей маннит, глицерин, глюкозу, лактозу, трегалозу, сахарозу, пропиленгликоль, сорбит, ксилит, полиэтиленгликоль, этанол, изопропанол, циклодекстрины, производные циклодекстринов и их смеси, и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, которые все представляют собой неионные вспомогательные вещества.
18. Стерильная водная суспензия по п.17, осмолярность которой составляет от 225 до 430 мОсмоль/кг, от 250 до 350 мОсмоль/кг или от 280 до 300 мОсмоль/кг.
19. Стерильная водная суспензия по п.17, в которой средний размер частиц циклесонида составляет менее 12 мкм, предпочтительно от 0,1 до 8 мкм, более предпочтительно от 1 до 6 мкм, наиболее предпочтительно от 2 до 4 мкм.
20. Стерильная водная суспензия по п.17, в которой регулятор осмолярности выбран из группы, включающей маннит, глицерин, глюкозу и смеси этих веществ между собой.
21. Стерильная водная суспензия по п.17, в которой приемлемые вспомогательные вещества выбраны из группы, включающей суспендирующие агенты, модификаторы pH суспензии, хелатообразователи, консерванты и смеси этих веществ между собой.
22. Стерильная водная суспензия по п.21, в которой модификатор pH суспензии присутствует в качестве вспомогательного вещества, которое представляет собой органическую кислоту, выбранную из группы, включающей лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту и их смеси.
23. Стерильная водная суспензия по п.21, в которой суспендирующий агент выбран из группы, включающей полисорбаты, тилоксапол, полоксамеры, полоксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и смеси этих веществ между собой.
24. Стерильная водная суспензия по п.23, в которой суспендирующие агенты представляют собой сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты).
25. Стерильная водная суспензия по п.17, содержащая в качестве вспомогательных веществ маннит и полисорбат или глицерин и полисорбат.
26. Стерильная водная суспензия по п.25, дополнительно содержащая соляную кислоту или лимонную кислоту.
27. Применение стерильной водной суспензии по одному из пп.17-26 при изготовлении лекарственного средства, которое можно использовать для профилактики или лечения у пациента болезненного состояния, при котором показано применение глюкокортикостероида.
28. Применение по п.27, при котором болезненным состоянием является астма, пациентом является ребенок, а лечение заключается в проведении непрерывного курса лечения, при котором стерильную водную суспензию циклесонида вводят в организм путем аэрозольного распыления.
29. Лекарственный продукт в виде герметично закрытой емкости, содержащей стерильную водную суспензию по одному из пп.17-26 и этикетку с информацией о применении этой водной суспензии путем аэрозольного распыления в ходе непрерывного курса лечения.

