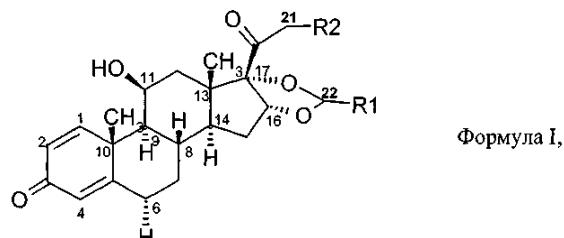


### Область техники, к которой относится изобретение

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:



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 $\beta$ ,16 $\alpha$ (R)]-16,17-[(циклогексилметилен)-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 глюкокортикоидного стероида. Согласно этой публикации WO 99/25359 процесс стерилизации глюкокортикоидов 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 глюкокортикоид 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 глюкокортикоида 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 - глюкокортикоида, 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 глюкокортикоида (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 Nium et al. (Pharm. Chemi. Sci., 2<sup>nd</sup> 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 глюкокортикоидов для аэрозольного распыления выпускаются, например, под товарными знаками Pulmicort<sup>TM</sup> и Flixotide<sup>TM</sup>. Предназначенные для аэрозольного распыления препараты Pulmicort<sup>TM</sup> содержат будесонид в качестве лекарственного (действующего) вещества. Помимо лекарственного вещества в состав такой суспензии входят хлорид натрия (в качестве регулятора осмомолярности), полисорбат 80 (в качестве супендирующего агента), натриевая соль ЭДТК (в качестве хелатообразователя), лимонная кислота/цитрат натрия (в качестве забуферивающего агента) и вода. Предназначенные для аэрозольного распыления препараты Flixotide<sup>TM</sup> содержат пропионат флутиказона. Помимо лекарственного вещества такая суспензия содержит хлорид натрия (в качестве регулятора осмомолярности), полисорбат 20 и сорбитанмонолаурат (в качестве супендирующих 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 осмомолярности), наблюдается агломерация частиц циклесонида в процессе стерилизации, делающая супензию более не пригодной для введения в организм путем ингаляции.

#### Описание изобретения

При создании изобретения неожиданно было установлено, что стерильные водные супензии циклесонида, содержащие регуляторы осмомолярности, можно получать автоклавированием водной супензии циклесонида при использовании в ней в качестве вспомогательных веществ неионных регуляторов осмомолярности. В этом случае в процессе стерилизации подобной супензии 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 супензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, заключающийся в том, что:

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

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

Циклесонид представляет собой МНН действующего вещества, химическое название которого звучит как  $[11\beta,16\alpha(R)]\text{-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11\text{-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$ . Циклесонид и способ его получения описаны в US 5482934. Согласно изобретению название "циклесонид" охватывает также сольваты циклесонида, физиологически функциональные производные циклесонида, 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  $16\alpha,17\text{-}(22R,S)\text{-циклогексилметилендиокси-11\beta,21\text{-дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион}$ . Это соединение и способ его получения описаны в WO 94/22899. Согласно изобретению под названием "циклесонид" подразумевается не только чистый R-эпимер соединения  $[11\beta,16\alpha]\text{-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11\text{-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона}$ , но и смеси его R/S-эпимеров в любом их требуемом соотношении в смеси (т.е. подразумеваются соединения  $[11\beta,16\alpha(R)]\text{-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11\text{-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$  и  $[11\beta,16\alpha(S)]\text{-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11\text{-гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион}$ ), 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 супензии, 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 супензии 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 осмомолярности в соответствии с изобретением подразумевается фармацевтически приемлемое средство неионной природы, которое обычно используется в составе фармацевтических растворов и/или супензий для придания им изотоничности, т.е. осмотического давления, равного осмотическому давлению жидкостей организма. Неионные регуляторы осмомолярности, 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 осмомолярности относятся маннит, глицерин, глюкоза и их смеси. Цель добавления к предлагаемой в изобретении супензии ре-

гулятора осмомолярности состоит в придании ей изотоничности или осмотического давления, близкого к осмотическому давлению жидкостей организма, т.е. в придании осмомолярности, равной 290 мосмомолей/кг. В предпочтительном варианте осуществления изобретения неионный регулятор осмомолярности должен присутствовать в предлагаемой в изобретении супензии в таком количестве, чтобы осмомолярность супензии 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 супензия, получаемая предлагаемым в изобретении способом, может содержать одно или несколько дополнительных приемлемых вспомогательных веществ.

В качестве примера соответствующих вспомогательных веществ можно назвать супендирующие агенты, модификаторы pH супензии, хелатообразователи и необязательно консерванты. В этом отношении было установлено, что при получении супензий 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 супензии в процессе ее автоклавирования. 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 супензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, заключающийся в том, что:

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

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

Супендирующие агенты используют для однородного распределения отдельных частиц циклесонида в супензии и тем самым для обеспечения ее гомогенности. В качестве примера супендирующих агентов, которые можно использовать в составе получаемых предлагаемым в изобретении способом супензий, можно назвать эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот (полисорбаты), простые алкилариловые полизифиры спиртов, такие как тилоксапол, полоксамеры, полоксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюозу, гидроксипропилцеллюозу, гидроксиилилцеллюозу, метилцеллюозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и их смеси. К предпочтительным супендирующим агентам относятся полиоксиэтиленовые производные касторового масла, полоксамеры, полисорбаты, тилоксапол и их смеси. Особенно предпочтительными супендирующими 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 супендирующих агентов в значительной мере зависит от концентрации супенсированного лекарственного вещества. Супендирующий агент добавляют в количестве, необходимом для получения эффективной гомогенной супензии циклесонида. Соотношение между лекарственным веществом и супендирующим агентом обычно может варьироваться в пределах от 0,05:1 до 50:1.

При необходимости к супензии 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 супензии предпочтительно устанавливать на нейтральное или слегка кислое.

К супензии можно далее добавлять в приемлемых концентрациях (например, от 0,01 до 0,1%) хелатообразователи, такие как эдитиновая кислота или ее соли (эдетаты). Хелатообразователи могут служить антиокислителями-сингергистами, 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 супензии 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 суспензированном/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 осмомолярности 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 осмомолярности 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 суспензируют циклесонид с приемлемым размером частиц (например, перемешиванием или с использованием турбозмульгатора, 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 фармакопеи.

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 осмомолярности и при необходимости другие вспомогательные вещества растворяют в воде;
- (б) раствор при необходимости фильтруют;
- (в) в растворе до гомогенности супензируют циклесонид и
- (г) полученную на стадии (в) водную супензию 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 супензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем супензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл супензии. 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 супензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем супензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл супензии. 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 супензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем супензию расфасовывают в стеклянные бутылки, каждая из которых вмещает примерно по 1 л супензии. После этого бутылки в течение 20 мин стерилизуют в автоклаве в присутствии насыщенного пара при температуре 121°C. По завершении процесса стерилизации стерильную супензию 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 супензии.

##### 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 супензию для ее гомогенизации перемешивают в течение по меньшей мере 1 ч. Затем супензию расфасовывают в стеклянные флаконы. Каждый флакон содержит по 2 мл супензии. 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 супензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида, 0,025% полисорбата 20 (композиция I), полисорбата 80 (композиция II) или кремофора RH40 (композиция III) в качестве супенсирующего агента и 0,9% хлорида натрия в качестве регулятора осмомолярности. Затем супензии расфасовывали в стеклянные флаконы и стерилизовали пропариванием (121°C, 20 мин). До и после стерилизации лазерной дифрактометрией определяли размер супенсированных частиц (прибор Particle sizer series 2600, фирма Malvern, разбавление анализируемой супензии 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 осмомолярности. 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 осмомолярности 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 осмомолярности либо не содержащие вовсе никакого ионного регулятора осмомолярности (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 осмомолярности, не было обнаружено никакого значительного увеличения размера частиц по завершении процесса стерилизации.

Пример 8.

Для исследования стерилизованных суспензий, содержащих неионные регуляторы осмомолярности, 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 никакого значительного увеличения размера частиц.

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

Пример 9.

Описанным в примерах 1 и 2 методом приготавливали супензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида. Помимо этого к супензии 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%	0,455	2,355	4,894	1,302	2,806	6,573
Маннит, 5%						
Лимонная кислота до pH 4						
Полисорбат 20, 0,025%	0,440	2,351	4,810	1,299	2,636	5,002
Маннит, 5%						
Лимонная кислота до pH 5						
Полисорбат 20, 0,025%	0,468	2,471	5,137	1,266	2,765	6,785
Маннит, 5%						
Лимонная кислота до pH 6						
Полисорбат 20, 0,025%	0,475	2,428	5,033	1,325	2,529	4,379
Маннит, 5%						
pH 7, без добавления лимонной кислоты						

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 супензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида. Помимо этого к супензиям 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%	0,468	2,445	5,041	1,250	2,886	9,170
Маннит, 5%						
Лимоннокислый буфер, 0,0001 моля/л						
Полисорбат 20, 0,025%	0,484	2,545	5,241	1,270	4,479	21,788
Маннит, 5%						
Лимоннокислый буфер, 0,001 моля/л						
Полисорбат 20, 0,025%	0,468	2,445	5,041	1,527	6,798	47,779
Маннит, 5%						
Лимоннокислый буфер, 0,01 моля/л						

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

Пример 11.

В воде для инъекций приготавливали супензии, содержащие 0,05% микронизированного циклесонида, 0,025% полисорбата 20 в качестве супспендирующего агента и 2,5% глицерина (композиция IV) или 5% маннита (композиция V) в качестве регулятора осмомолярности. Затем супензии 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%	0,932	2,093	4,138	1,388	2,500	4,204	1,314	2,505	4,483
Глицерин, 2,5%									
Твин 20, 0,025%	0,785	1,825	4,133	1,269	2,415	4,255	1,255	2,388	4,352
Маннит, 5%									

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

#### Промышленная применимость.

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

Предлагаемая в изобретении водная супспензия 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 стергорозным дыханием, эмфизема), круп, инфекция дыхательных путей и заболевание верхних дыхательных путей (например, ринит, такой как аллергический и сезонный ринит).

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

### 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 осмомолярности, 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  $[11\beta,16\alpha(R)]-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11$ -гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-дион, смеси  $[11\beta,16\alpha(S)]-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11$ -гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона и  $[11\beta,16\alpha(R)]-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11$ -гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)прегна-1,4-диен-3,20-диона в любом необходимом их соотношении в смеси и смеси  $[11\beta,16\alpha(S)]-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11$ -гидрокси-21-(2-метил-1-оксопропокси)-прегна-1,4-диен-3,20-диона и  $[11\beta,16\alpha(R)]-16,17-[(циклогексилметилен)-бис-(окси)]-11$ -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  $16\alpha,17-(22R)$ -циклогексилметилендиокси- $11\beta,21$ -дигидроксипрегна-1,4-диен-3,20-дион,  $16\alpha,17-(22S)$ -циклогексилметилендиокси- $11\beta,21$ -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, наименее предпочтительно от 2 до 4 мкм.

6. Способ по п.1, в котором неионный регулятор осмомолярности 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, полоксамины, полиоксиэтиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и их смеси.

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

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

(а) неионный регулятор осмомолярности 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 автоклавирование проводят 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 осмомолярность стерильной водной суспензии циклесонида, пригодной для аэрозольного распыления, составляет от 225 до 430 мОsmомоль/кг, от 250 до 350 мОsmомоль/кг или от 280 до 300 мОsmомоль/кг.
17. Стерильная водная суспензия циклесонида, пригодная для аэрозольного распыления и содержащая по меньшей мере один неионный регулятор осмомолярности, 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, осмомолярность которой составляет от 225 до 430 мОsmомоль/кг, от 250 до 350 мОsmомоль/кг или от 280 до 300 мОsmомоль/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 осмомолярности 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, полиоксизиленовые производные касторового масла, фосфолипиды, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксизилцеллюлозу, 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 полиоксизиленсorbitана 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 глюкокортикоидов.
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.

