

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090965** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.22

(22) Дата подачи заявки
2018.10.15

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(54) ВОДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ БИЛАСТИНА

(31) 17382686.8

(32) 2017.10.16

(33) EP

(86) PCT/EP2018/078034

(87) WO 2019/076798 2019.04.25

(71) Заявитель:
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

(72) Изобретатель:
**Эрнандес Эрреро Гонсало, Гонсало
Горостиса Ана, Гарсия Домингес
Нефтали, Саспе Арсе Артуро, Моран
Поладура Пабло, Гонсалес Гарсия
Таня (ES)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей а) биластин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, б) мометазон или его фармацевтически приемлемое производное, с) суспендирующий агент и d) 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин; где pH водной фармацевтической композиции составляет 3,5-5,5 и где содержание 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина меньше 8,5 мас.%. Изобретение также относится к указанным композициям для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания через назальное введение. Изобретение также относится к способу получения водной фармацевтической композиции, указанной выше.

A1

202090965

202090965

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562609EA/026

ВОДНЫЕ КОМПОЗИЦИИ БИЛАСТИНА

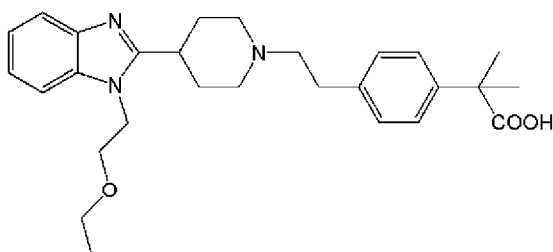
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к водным фармацевтическим композициям биластина и стероида, и к способу получения таких водных фармацевтических композиций. Данное изобретение также относится к указанным композициям для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора, и/или заболевания, восприимчивого к кортикостероиду, где указанную водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Давно известно, что гистамин играет очень важную роль при заболеваниях аллергического типа, таких как аллергический ринит, конъюнктивит, риноконъюнктивит, дерматит, крапивница и астма. Антигистаминные соединения, действующие на уровне H_1 гистаминового рецептора, полезны для лечения таких состояний. В этом смысле в документах EP 0818454 A1 и EP 0580541 A1, а также заявке на патент EP 14382576.8 описаны соединения бензимидазола с селективной H_1 антигистаминной активностью, не имеющие аритмогенного действия.

Конкретным соединением с указанными выше свойствами является 2-[4-(2-{4-[1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1-пиперидинил}этил)фенил]-2-метилпропановая кислота, также известная как биластин, имеющая формулу:



респираторных заболеваний, таких как астма, предпочтительно вводят ингаляцией для снижения случаев связанных со стероидами побочных эффектов, связанных с системной доставкой.

В CN103784462 недавно была описана терапевтическая композиция, в которой объединено антигистаминное действие биластина с противовоспалительным действием стероидов для интраназальных или глазных капель. Однако низкая растворимость биластина в воде препятствует подходящему введению описанных фармацевтических композиций через нос.

KR 2013 0030606 А относится к фармацевтическим композициям, содержащим антигистамин (которым не является биластин) и мометазон. US 2006/045850 А1 относится к применению циклодекстрина для улучшения растворимости стероида в противовоспалительной композиции. EP 1 894 559 А1 касается проблемы растворения плохо растворимых кортикоидов для аэрозольной терапии через добавление циклодекстрина. US 2007/082870 А1 касается проблемы повышения водной растворимости противогрибкового азола с применением циклодекстринов. В этих документах нет информации относительно стабильных композиций, содержащих оба биластин и мометазон.

Следовательно, в данной области техники существует потребность в фармацевтической композиции с антигистаминным действием, которая также может быть использована для лечения чувствительных к кортикостероиду заболеваний дыхательных путей и/или легких. Кроме того, существует потребность в фармацевтической композиции, как описано выше, которая может быть эффективно введена через нос.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлена водная фармацевтическая композиция, которая объединяет антигистаминное действие производных бензимидазола с лечением чувствительных к кортикостероиду заболеваний дыхательных путей и/или легких.

Таким образом, в первом аспекте данное изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей:

- а) биластин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,
- б) мометазон или его фармацевтически приемлемое производное, выбранное из сложного эфира, простого эфира и производного кетонида,
- с) суспендирующий агент,
- д) 2-гидроксиропил- β -циклодекстрин;

где рН водной фармацевтической композиции составляет 3,5-5,5, и где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее 8,5% массовых.

Авторы данного изобретения неожиданно обнаружили, что содержание менее 8,5% массовых 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина (HPBCD) в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением улучшает растворимость производных бензимидазола, и растворяет минимальное количество стероида мометазона или его фармацевтически приемлемого производного, избегая разложения стероида

мометазона, тем самым сохраняя гомогенность и стабильность водной фармацевтической композиции.

Во втором аспекте изобретение относится к способу получения водной фармацевтической композиции, включающему:

- а) получение водного раствора 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина, где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее чем 8,5% массовых,
- б) добавление биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, к водному раствору со стадии а), и добавлением буферного агента с получением водного раствора биластина, имеющего pH 3,5-5,5,
- с) получение дисперсии мометазона или его фармацевтически приемлемого производного, выбранного из сложного эфира, простого эфира и производного кетонида, с поверхностно-активным веществом в очищенной воде,
- д) получение водной суспензии суспендирующего агента,
- е) добавление водного раствора со стадии б) к водной суспензии со стадии д), с последующим добавлением дисперсии мометазона со стадии с) и гомогенизацией смеси при перемешивании, необязательно, с добавлением буфера, с получением pH 3,5-5,5.

В третьем аспекте, изобретение относится к водной фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект этого изобретения относится к водной фармацевтической композиции, определенной выше, для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора, и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания.

В другом аспекте изобретение относится к устройству для назального спрея, содержащего водную фармацевтическую композицию, описанную выше.

Эти аспекты и предпочтительные варианты дополнительно также определены в формуле изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1А показано изменение растворимости биластина к содержанию 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина при интервале pH 4,3-4,9.

На фигуре 1В показано изменение растворимости фууроата мометазона к содержанию 2-гидроксиропил- β -циклодекстрин.

На фигуре 2 показано изменение растворимости биластина к содержанию α -циклодекстрина при pH 4,5.

На фигуре 3А показано влияние Kolliphor RH40 на растворимость биластина.

На фигуре 3В показано влияние Kolliphor RH40 на растворимость моногидрата фууроата мометазона.

На фигуре 4А показано, что имеется линейная зависимость между долей растворенного мометазона и долей примесей мометазона.

На фигуре 4В показано, что HPBCD циклодекстрин минимизирует растворимость

мометазона при применении в концентрации ниже 85 мг/мл.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении представлена водная фармацевтическая композиция, содержащая производные бензимидазола и мометазон или его фармацевтически приемлемое производное. В частности, сочетание производных бензимидазола с мометазоном или его фармацевтически приемлемым производным позволяет лечить и/или предотвращать расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора, и восприимчивого к кортикостероиду заболевания через назальное введение. Кроме того, стабильность и гомогенность водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением позволяет ее эффективное введение в виде назального спрея.

В первом аспекте, изобретение относится к водной фармацевтической композиции, содержащей:

- a) биластин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,
- b) мометазон или его фармацевтически приемлемое производное, выбранное из сложного эфира, простого эфира и производного кетонида,
- c) суспендирующий агент,
- d) 2-гидроксиропил- β -циклодекстрин;

где pH водной фармацевтической композиции составляет 3,5-5,5, и где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина меньше 8,5% массовых.

“Фармацевтическая композиция” в данном описании относится к композициям и молекулярным объектам, которые физиологически переносимы и обычно не вызывают аллергическую реакцию или подобную неприятную реакцию, как при желудочных расстройствах, головокружение и подобное, при введении человеку или животному. Предпочтительно, термин “фармацевтически приемлемое” означает, что оно одобрено регулирующим органом штата или федерального правительства или включено в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для применения у животных и, в частности, у человека.

Выражение “водная фармацевтическая композиция” относится к фармацевтической композиции, содержащей воду. В контексте данного изобретения термин “водная” означает, что указанная композиция содержит воду, предпочтительно, по крайней мере, 1% масс. воды по отношению к общей массе композиции, более предпочтительно, по крайней мере, 10% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 20% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 30% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 40% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 50% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 60% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 70% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 80% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 85% масс. воды, более предпочтительно, по крайней мере, 90% масс. воды. В особенно предпочтительном варианте, водные фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением

содержат, по крайней мере, 80% масс. воды по отношению к общей массе композиции.

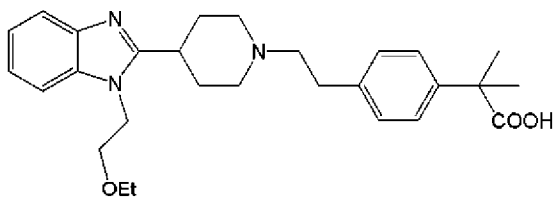
В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 0,2-0,8% масс. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, 1-8,5% масс. 2-гидроксипил-β-циклодекстрина, 0,02-0,06% масс. мометазона или его фармацевтически приемлемого производного, 1,0-2,5% масс. суспендирующего агента, по отношению к общей массе композиции.

В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 0,2-0,8% масс. биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, 1-5% масс. 2-гидроксипил-β-циклодекстрина, 0,02-0,06% масс. мометазона или его фармацевтически приемлемого производного, 1,0-2,5% масс. суспендирующего агента, по отношению к общей массе композиции.

Компоненты водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением дополнительно описаны ниже.

Биластин

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. Этим соединением является

2-[4-(2-{4-[1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1-пиперидинил}этил)фенил]-2-метилпропановая кислота, также известная как биластин. Синтез биластина описан в документах EP 0818454 A1 и EP 0580541 A1, и заявке на патент EP14382576,8.

Биластин может быть в форме солей или сольватов, предпочтительно, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Термин “фармацевтически приемлемые соли” в данном описании охватывает любую соль без ограничения типа соли, который может применяться, при условии, что эти соли приемлемы для введения пациенту, что означает, что они не вызывают излишнюю токсичность, раздражение, аллергические реакции или подобные. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. В качестве иллюстрации, фармацевтически приемлемые соли биластина могут быть кислотно-аддитивными солями, основно-аддитивными солями или солями металлов, и могут быть синтезированы из исходных соединений, содержащих основную или кислотную группу, с помощью обычных химических способов, известных специалистам в данной области. Изобразительное искусство. Такие соли обычно получают, например, путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанных соединений

со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Обычно предпочтительны не водные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, ацетон, изопропанол или ацетонитрил, обычно являются предпочтительными. Иллюстративные примеры кислотно-аддитивных солей включают аддитивные соли неорганических кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, нитрат, фосфат и т.д., аддитивные соли органических кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, миндалят, метансульфонат, *n*-толуолсульфонат, камфорсульфонат и т.д. Иллюстративные примеры основно-аддитивных солей включают соли неорганического основания, такие как, например, соли аммония, и соли органического основания, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, N, N-диалкиленэтаноламин, триэтаноламин, глутамин, основные соли аминокислоты и т.д. Иллюстративные примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Термин “сольват” в соответствии с данным изобретением понимают, как означающий любую форму активного соединения в соответствии с данным изобретением, которая имеет другую молекулу (наиболее вероятно полярного растворителя), присоединенную к ней через не ковалентное связывание. Примеры сольватов включают гидраты и алкоголяты. Способы сольватирования обычно известны в данной области техники.

Биластин в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением также включает соединения и различием только в присутствии одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замещения водорода дейтерием или тритием, или замещения углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, или азота ^{15}N -обогащенным азотом, включены в объем данного изобретения.

В предпочтительном варианте, количество биластина в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,2-0,8% масс. по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, количество биластина в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,3-0,7% масс., более предпочтительно, 0,4-0,6% масс. В более предпочтительном варианте, количество биластина в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,4% масс.

Мометазон

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит мометазон и/или его фармацевтически приемлемое производное. В общем, стероиды, такие как мометазон, обладают регулирующим действием в клетках, тканях и организмах.

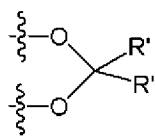
Термин “его фармацевтически приемлемые производные” относится к не токсичным функциональным эквивалентам или производным мометазона, которые могут быть получены замещением атомов или молекулярных групп или связей

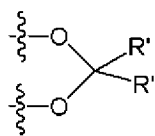
мометазона, где основная структура не изменена, и которые отличаются от структуры мометазона в, по крайней мере, одном положении. В частности, фармацевтически приемлемые производные мометазона в контексте данного изобретения относятся к сложному эфиру, простому эфиру или кетониду мометазона. То есть, к соединениям, в которых, по крайней мере, одна из гидроксильных групп мометазона функционализирована в виде простого эфира, сложного эфира или кетонида. Таким образом, в конкретном варианте водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит фармацевтически приемлемое производное мометазона, выбранное из сложного эфира, простого эфира и кетонида.

В конкретном варианте, сложный эфир мометазона относится к мометазону, в котором, по крайней мере, одна -ОН группа замещена -OC(O)R' группой, где R' выбирают из C₁-C₆ алкила, гало(C₁-C₆ алкила), (C₆-C₁₂)арил(C₁-C₆)алкила, C₃-C₇ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C₆-C₁₂ арила и 3-10-членного гетероарила. В конкретном варианте, R' выбирают из C₁-C₆ алкила и 3-10-членного гетероарила, такого как метил, этил, пропил, бутил, фурил, тиофенил или пиридинил. В конкретном варианте, сложным эфиром является фуроат или пропионат, такой как фуроат мометазона и пропионат мометазона. В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит фуроат мометазона.

В конкретном варианте, простой эфир мометазона относится к мометазону, в котором, по крайней мере, одна -ОН группа замещена -OR' группой, где R' выбирают из C₁-C₆ алкила, гало(C₁-C₆ алкила), (C₆-C₁₂)арил(C₁-C₆)алкила, C₃-C₇ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C₆-C₁₂ арила и 3-10-членного гетероарила.

В конкретном варианте, кетонид мометазона относится к мометазону, где -ОН группы, расположенные либо на соседних атомах углерода, либо на двух атомах углерода, имеющих один атом углерода, расположенный между ними, взятые вместе образуют



группу формулы , где каждый R' независимо выбирают из C₁-C₆ алкила, гало(C₁-C₆ алкила), (C₆-C₁₂)арил(C₁-C₆)алкила, C₃-C₇ циклоалкила, 3-10-членного гетероцикла, C₆-C₁₂ арила и 3-10-членного гетероарила. В конкретном варианте, каждый R' независимо выбирают из C₁-C₆ алкила, такого как метил, этил, пропил или бутил. В конкретном варианте, кетонидом является ацетонид, т.е. R' является метилом, таким как ацетонид триамцинолона.

Способы получения этих производных мометазона хорошо известны в данной области техники (например, M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, 5th ed.). Также мометазон и производные мометазона могут присутствовать в водной фармацевтической композиции как в виде свободных соединений, так и в виде сольватов (например, гидратов, алкоголятов и т.д.), обе формы

включены в объем данного изобретения. Таким образом, например, подходящие формы фууроата мометазона в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением включают безводную форму или гидрат, такой как моногидрат. В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит гидрат мометазона. Способы сольватирования хорошо известны в данной области техники.

В предпочтительном варианте, количество мометазона или его фармацевтически приемлемого производного в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,02-0,06% масс. по отношению к общей массе композиции, предпочтительно, 0,05% масс.

Суспендирующий агент

Термин "суспендирующий агент" относится к агенту, который преодолевает агрегацию диспергированных частиц в жидкой среде, и повышает вязкость среды так, что частицы оседают медленнее (Remington, The Science and practice of pharmacy, 21 st edition, p.1072, 2005).

В конкретном варианте, суспендирующий агент в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением выбирают из целлюлозы и/или производных целлюлозы, где гидроксильные группы целлюлозы частично или полностью замещены с получением простых эфиров целлюлозы (-OR). В предпочтительном варианте, суспендирующим агентом в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением является простой эфир целлюлозы, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-КМЦ), гидроксипилметилцеллюлозы (ГПМЦ) или их смесей. Суспендирующие агенты, подходящие для фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением, коммерчески доступны под торговым наименованием Vivapur® MCG (JRS Pharma), Avicel® RC591 (FMC Biopolymer) и Avicel® RC581 (JRS Pharma).

В частности, когда водную фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением применяют в устройствах доставки в нос, предпочтительно применяют Avicel RC591 и Vivapur MCG благодаря их тиксотропным свойствам. Оба соединения образуют гелевую сеть, которая удерживает частицы лекарственного средства, суспендированные в устройствах доставки в нос. Во время перемешивания и накачивания, гель становится жидким и позволяет облегченное распыление, которое дает эффективную, стандартизированную и оптимальную схему атомизации и отложения. После перемешивания жидкость сохраняет свою вязкость, предотвращая вытекание из носа или протекание в область горла, пролонгируя время удерживания лекарственного вещества в носовой полости. Предпочтительно, Avicel RC-591 применяют в дозе 20 мг/мл (2,0% масс.), в то время как концентрация 18 мг/мл (1,8% масс.) Vivapur MCG 811P рекомендуется в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением.

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 1,0-2,5% масс. суспендирующего агента по отношению к общей массе композиции, предпочтительно, 1,3-2% масс., даже более предпочтительно, 1,6-1,9% масс., даже более предпочтительно, 1,8% масс. Авторы данного изобретения обнаружили, что содержание ниже 1% масс. дает слишком жидкие дисперсии, а содержание более этого значения дает тиксотропные гели.

2-гидроксиропил-β-циклодекстрин

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением также содержит 2-гидроксиропил-β-циклодекстрин (HPBCD), где содержание указанного циклодекстрина менее чем 8,5% массовых.

Как описано в тексте, и если не указано иначе, содержание менее 8,5% массовых должно пониматься как содержание менее 85 мг/мл состава.

В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 1-8,5% масс. HPBCD. В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 2-8,5% масс. HPBCD.

В еще одном конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит менее 5% масс. HPBCD.

В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 1-5% масс. HPBCD. В предпочтительном варианте содержание HPBCD составляет 2-4% масс., более предпочтительно, содержание HPBCD составляет 3% масс.

Биластин немного растворим в воде, и его растворимость зависит от pH, становясь более гидрофильным при pH <3,6 и pH >8,5 и более гидрофобным при pH в интервале 3,8-8,5. Поэтому в интервале pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением 3,5-5,5 требуется солюбилизатор биластина.

Авторы неожиданно обнаружили, что существует прямая линейная зависимость между долей солюбилизованного мометазона и долей полученных примесей. Кроме того, авторы обнаружили, что присутствие HPBCD циклодекстрина в данной фармацевтической композиции позволяет получить состав, содержащий биластин и мометазон, который стабилен в том смысле, что он минимизирует разложение стероида ниже фармацевтически приемлемого уровня, одновременно обеспечивая солюбилизацию достаточного количества биластина. В этом смысле, хотя HPBCD обеспечивает солюбилизацию биластина в интервале pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением, другие циклодекстрины, такие как α-циклодекстрин (α-CD), не дает желаемую растворимость. На фигуре 1A показано изменение растворимости биластина к содержанию гидроксиропил-β-циклодекстрина в интервале pH 4,3-4,9. В частности, на фигуре 1A показано, что при содержании 25 мг/мл гидроксиропил-β-циклодекстрина (2,5% масс.) растворимость биластина составляет около 10 мг/мл при значении pH 4,6. Наоборот, если 5% масс. α-циклодекстрина (α-CD)

применяют вместо HPBCD, растворимость биластина не достигает 1 мг/мл, как показано на фигуре 2 при pH 4,5.

Более того, на фигуре 1В показано, что растворимость фууроата мометазона остается около 4 мг/мл, если содержание HPBCD составляет 75 мг/мл (7,5% масс.). В этом смысле, авторы также обнаружили, что содержание HPBCD менее 8,5% массовых в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением дает полное растворение биластина хотя, в то же время, растворяется минимальное количество мометазона, тем самым минимизируя нежелательное разложение стероида ниже фармацевтически приемлемых уровней.

Кроме того, HPBCD в фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением также маскирует неприятный вкус композиции, что благоприятствует введению фармацевтической композиции пациенту.

В контексте данного изобретения HPBCD может иметь разные степени замещения. Например, Cavasol W7 HP™ и Cavasol W7 HP5™ (Ashland), имеющие степень замещения 4,1 и 5,1, Cavitron W7 HP7™ (Ashland), Kleptose HPB™ (Roquette's), имеющие степень замещения 4,5, Kleptose HP™ (Roquette's), имеющий степень замещения 5,6 (HP8BCD), и Trappsol, имеющий степень замещения 3,5 и 6,5 (CTD), коммерчески доступны.

pH

pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 3,5-5,5.

В конкретном варианте, pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 4,0-5,0. В другом конкретном варианте, pH водной фармацевтической композиции составляет 4,3-4,9.

В предпочтительном варианте, pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением равен 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4 или 5,5. Предпочтительно, pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением равен 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9 или 5,0. Более предпочтительно, pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением равен 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8 или 4,9.

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением разработана для назального введения. Физиологический pH носовой полости, в частности, человеческой носовой полости, составляет около 5,5-6,5, и повышается при рините до около 7,2-8,3.

В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция дополнительно содержит буферный агент. В данном описании термин “буферный агент” относится к агенту, который придает подходящие pH характеристики водной фармацевтической композиции, представленной здесь. Указанные буферные агенты применяют для корректировки pH композиций в соответствии с данным изобретением до pH 3,5-5,5, более предпочтительно, до pH 4,0-5,0, даже более предпочтительно, до pH 4,3-4,9, даже более предпочтительно, 4,6.

Значения pH, указанные в данной заявке, были измерены при комнатной температуре pHметром, в частности, прямым считыванием из pHметра Crison Microph 2000. В контексте данного изобретения, pH фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением может быть измерен любым другим устройством, подходящим для измерения pH в композиции.

В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит буферный агент, выбранный из ацетатного буфера, цитратного буфера, фосфатного буфера, боратного буфера или их сочетания. В предпочтительном варианте, буферный агент выбирают из полугидратов цитрата натрия, безводной лимонной кислоты и их смесей. Более предпочтительно, буферный агент выбирают из моногидрата лимонной кислоты и дигидрата цитрата тринатрия.

В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция содержит 0,15-0,20% масс. буферного агента. В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция содержит 0,17-0,19% масс. буферного агента. Более предпочтительно, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 2,0 мг/мл моногидрата лимонной кислоты.

Интервал pH водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением поддерживает химическую, физическую и/или физиологическую стабильность водной фармацевтической композиции и хорошо переносится носовой полостью.

Дополнительные эксципиенты

Водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может также содержать дополнительные эксципиенты. В конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит увлажнитель, поверхностно-активное вещество, консервант, регулятор тоничности и/или их сочетания.

Предпочтительно, водная фармацевтическая композиция содержит 0,005%-0,03% масс. поверхностно-активного вещества, 1-3% масс. увлажнителя, 0,010-0,026% масс. консерванта.

В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением дополнительно содержит увлажнитель, выбранный из безводного глицерина, глицерола и пропиленгликоля. Предпочтительно, увлажнителем в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением является безводный глицерин.

В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит поверхностно-активное вещество. Полагают, что поверхностно-активное вещество может снижать поверхностное натяжение композиции, облегчая процесс производства. Примеры подходящих поверхностно-активных веществ могут быть выбраны из, но не ограничены ими, производные полиэтоксифирированного сорбитана, такие как полисорбаты, их этоксилаты простого

эфира, полученные реакцией сложных эфиров сорбитана с этиленоксидом, полиоксиэтилен алкилфенол, полиоксиэтилен цетиловый эфир, полиоксиэтилен алкиларилловый эфир, полиоксиэтилен монолаурат, полиоксиэтилен растительное масло, полиоксиэтилен сорбитан монолаурат, полиоксиэтиленовые сложные эфиры или смешанные жирные и смоляные кислоты, производное полиоксиэтилен сорбитол ланолина, полиоксиэтилен тридециловый эфир, сложные эфиры полиоксиэтилен сорбитана смешанных жирных и смоляных кислот, полиэтоксифирированные производные сорбитана или сложные эфиры жирных кислот (например, Полисорбаты), полиоксиэтилен сорбитан моностеарат, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, полиоксиэтилен моностеарат, полиоксиэтилен стеариловый эфир, полиоксиэтилен олеиловый эфир, полиоксиэтилен тридециловый эфир, полиоксиэтилен жирный спирт, полиоксиэтилен алкиламин, полиоксиэтилен гликоль монопальмитат, полиоксиэтилен сорбитан монопальмитат, полиоксиэтилен цетиловый эфир, полиоксиэтилен оксипропилен стеарат, полиоксиэтилен лауриловый эфир, производное полиоксиэтилен ланолина, олеат натрия, производное четвертичного аммония, олеат калия, N-цетил N-этилморфолина этосульфат, лаурилсульфат натрия или их смеси. Особенно предпочтительными поверхностно-активными веществами являются Полисорбат 80, Полисорбат 40, Полисорбат 60, сорбитан монолаурат, сорбитан монопальмитат, сорбитан моностеарат, полиоксил 40 гидрированное касторовое масло (Кремофор RH 40), полиоксиэтилен алкиловый эфир (-BO-10V, Кремофор A20, Кремофор A25), полуксамеры, фосфолипиды и пропиленгликоль. В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 0,005-0,03% масс. поверхностно-активного вещества. Предпочтительно, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит Полисорбат 80 в качестве поверхностно-активного вещества. Полисорбат 80 может снижать поверхностное натяжение композиции, облегчая производственный процесс. В предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 0,005-0,03% масс. Полисорбата 80.

В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением дополнительно содержит консервант, выбранный из хлорида бензалкония, бензоата натрия, фениометилового спирта, хлорбутанола, парабенов, ЭДТК и бензоилового спирта и феноксизтанола.

В другом конкретном варианте, водная фармацевтическая композиция содержит регулятор тоничности. В частности, когда водную фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением применяют в качестве суспензии для назального спрея, регулятор тоничности может помочь поддерживать осмолярность водной фармацевтической композиции максимально близко к физиологическим значениям. В предпочтительном варианте, регулятором тоничности в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением является безводный глицерин, сорбит, маннит или пропиленгликоль. В более предпочтительном варианте, регулятором

тоничности является безводный глицерин. Более предпочтительно, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 21 мг/мл (2,1% масс.) безводного глицерина.

Способ получения водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением

В одном аспекте изобретение относится к способу получения водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением. Способ в соответствии с данным изобретением включает:

- а) получение водного раствора 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина, где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее чем 8,5% массовых,
- б) добавление биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, к водному раствору со стадии а), и добавлением буферного агента с получением водного раствора биластина, имеющего pH 3,5-5,5,
- с) получение дисперсии мометазона или его фармацевтически приемлемого производного с поверхностно-активным веществом в очищенной воде,
- д) получение водной суспензии суспендирующего агента,
- е) добавление водного раствора со стадии б) к водной суспензии со стадии д), с последующим добавлением дисперсии мометазона со стадии с) и гомогенизацией смеси при перемешивании, необязательно, с добавлением буфера, с получением pH 3,5-5,5.

Согласно стадии а) способа в соответствии с данным изобретением, водный раствор 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина получают с содержанием менее 8,5% массовых 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина.

Авторы изобретения обнаружили, что содержание HPBCD менее 8,5% массовых в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением обеспечивает полное растворение биластин, в то же время, растворяется минимальное количество мометазона, тем самым предотвращая нежелательное разложение стероида ниже фармацевтически приемлемых уровней.

В конкретном варианте, водный раствор 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина содержит 1-8,5% масс. HPBCD. В другом конкретном варианте, водный раствор 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина содержит 2-8,5% масс. HPBCD.

В еще одном конкретном варианте, водный раствор 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина содержит менее 5% масс. HPBCD.

В конкретном варианте, водный раствор 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина содержит 1-5% масс. HPBCD, предпочтительно, содержит 2-4% масс. HPBCD. В предпочтительном варианте, содержание HPBCD составляет 3% массовых.

Подходящий HPBCD в контексте данного изобретения включает HPBCD, имеющий степени замещения. Например, Cavasol W7 HP™ и Cavasol W7 HP5™ (Ashland), имеющие степень замещения 4,1 и 5,1, Cavitron W7 HP7™ (Ashland), Kleptose HPB™ (Roquette's), имеющие степень замещения 4,5, Kleptose HP™ (Roquette's), имеющий

степень замещения 5,6 (HP8BCD), и Trappsol, имеющий степень замещения 3,5 и 6,5 (CTD), коммерчески доступны.

В предпочтительном варианте, буферный агент добавляют к водному раствору HPBCD для получения pH 3,5-5,5, предпочтительно, 4-5, более предпочтительно, 4,3-4,9, даже более предпочтительно, 4,4-4,6, даже более предпочтительно, 4,45. Предпочтительно, буферный агент выбирают из моногидрата лимонной кислоты или дигидрата цитрата тринатрия.

Согласно стадии b) биластин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват добавляют к водному раствору со стадии a), и буферный агент добавляют для получения водного раствора, имеющего pH 3,5-5,5.

В предпочтительном варианте, буферный агент добавляют для получения водного раствора, имеющего pH 4-5, более предпочтительно, 4,3-4,9, даже более предпочтительно, 4,4-4,6, даже более предпочтительно, 4,45. Значения pH, указанные в данной заявке, были измерены при комнатной температуре рНметром, в частности, прямым считыванием из рНметра Crison Microph 2000. Буферный агент предпочтительно добавляют к водному раствору при перемешивании. В предпочтительном варианте, буферный агент выбирают из моногидрата лимонной кислоты или дигидрата цитрата натрия.

Авторы обнаружили, что присутствие биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата повышает pH водного раствора, тем самым буферный агент обычно необходим для сохранения pH 3,5-5,5.

В одном конкретном варианте, буферный агент добавляют к водному раствору на стадиях a) и/или b).

В предпочтительном варианте, количество биластина в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,2-0,8% масс. по отношению к общей массе композиции. Предпочтительно, количество биластина в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением составляет 0,3-0,7% масс., более предпочтительно, 0,4-0,6% масс. В более предпочтительном варианте, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 0,4% масс.

Более того, необязательно, консервант может быть добавлен к водному раствору при перемешивании. В одном конкретном варианте, консервант добавляют к водному раствору как только биластин растворяется на стадии b).

Согласно стадии c), дисперсию получают диспергированием мометазона или его фармацевтически приемлемого производного с поверхностно-активным веществом в очищенной воде. Поверхностно-активные вещества снижают поверхностное натяжение дисперсии, повышая гомогенность и стабильность. Более того, поверхностно-активное вещество облегчает смачивание и диспергирование мометазона или его фармацевтически приемлемого производного в воде, тем самым способствуя процессу производства. Подходящие поверхностно-активные вещества на этой стадии включают Полисорбат 80.

В предпочтительном варианте дисперсию получают диспергированием мометазона или его фармацевтически приемлемого производного вместе с 0,005-0,03% масс. Полисорбата 80.

Мометазон и производные мометазона, диспергированные на стадии с), могут быть в свободной форме или в виде сольватов (например, гидратов, алкоголятов и т.д.), где обе формы включены в объем данного изобретения. Способы сольватирования обычно известны в данной области техники. Предпочтительно, сольватом является гидрат.

В предпочтительном варианте, дисперсия получена диспергированием фууроата мометазона с поверхностно-активным веществом в очищенной воде. Более предпочтительно, фууроат мометазона находится в безводной форме или в виде гидрата, такого как моногидрат.

В конкретном варианте, количество мометазона или фармацевтически приемлемого производного в дисперсии составляет 0,02-0,06% масс. по отношению к общей массе композиции, предпочтительно, 0,05% масс.

Согласно стадии d) способа в соответствии с данным изобретением получают водную суспензию суспендирующего агента. В конкретном варианте, суспендирующий агент выбирают из целлюлозы, производных целлюлозы и их смесей. Предпочтительно, суспендирующий агент в водной суспензии выбирают из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-МКЦ), гидроксипилметилцеллюлозы (ГПМКЦ) или их смесей. Более предпочтительно, суспендирующий агент в водной суспензии выбирают из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) или карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-МКЦ). Предпочтительные суспендирующие агенты коммерчески доступны под торговым наименованием Vivapur® MCG (JRS Pharma), Avicel® RC591 (FMC Biopolymer) и Avicel® RC581 (JRS Pharma).

Водная суспензия суспендирующего агента на стадии d) может содержать 1,0-2,5% масс. суспендирующего агента по отношению к общей массе композиции, предпочтительно, 1,3-2% масс., даже более предпочтительно, 1,6-1,8% масс.

Водная суспензия на стадии d) может быть получена растворением суспендирующего агента в деионизированной воде при перемешивании. Водная суспензия может быть дополнительно гомогенизирована перемешиванием. Предпочтительно, водную суспензию гомогенизируют перемешиванием с получением суспендированной фазы. Оценку гомогенности проводят рассматриванием образца для определения отсутствия разделения фаз или агломератов.

В частности, микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-МКЦ) требует активации для того, чтобы работать в качестве суспендирующего агента в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением. В конкретном варианте, суспендирующий агент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-МКЦ) и их смесей, активируют дисперсией в воде и применением высокого

усилия сдвига. Высокое усилие сдвига разрывает частицы и позволяет получить гелевую сеть.

В предпочтительном варианте, суспендирующий агент активируют сначала получением водного раствора суспендирующего агента, содержащего объем воды от 30% до 40% по отношению к общему объему, предпочтительно, от 33% до 37%, даже более предпочтительно, от 34% до 36% объема воды, даже более предпочтительно, 35% объема воды. Суспендирующий агент добавляют к воде при перемешивании. Полученную водную суспензию добавляют к воде при перемешивании. Полученную водную суспензию гомогенизируют применением высокого усилия сдвига. Оценку гомогенности проводят рассматриванием образца для определения отсутствия разделения фаз или агломератов.

В предпочтительном варианте, на стадии d) получают водную суспензию суспендирующего агента, дополнительно содержащего регулятор тоничности. В частности, если водную фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением применяют в качестве суспензии для назального спрея, регулятор тоничности помогает сохранять осмолярность водной фармацевтической композиции максимально близкой к физиологическим значениям. предпочтительно, регулятором тоничности в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением является безводный глицерин или глицерол, более предпочтительно, безводный глицерин. Более предпочтительно, водная фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит 21 мг/мл (2,1% масс.) безводного глицерина.

Более того, необязательно, увлажнители могут быть добавлены к водной суспензии суспендирующего агента при перемешивании. В одном конкретном варианте, на стадии d) получают водную суспензию, дополнительно содержащую увлажнитель. В другом предпочтительном варианте, на стадии d) получают водную суспензию суспендирующего агента, дополнительно содержащего увлажнитель и регулятор тоничности.

На стадии e) способа в соответствии с данным изобретением водный раствор со стадии b) добавляют к водной суспензии со стадии d) и затем также добавляют дисперсию мометазона со стадии c). Полученную смесь гомогенизируют перемешиванием.

Необязательно, буферный агент может быть добавлен к гомогенизированной смеси, содержащей стероид, с получением конечной композиции с pH 3,5-5,5. В одном предпочтительном варианте, pH конечного состава равен 4,0-5,0, более предпочтительно, 4,3-4,9. В более предпочтительном варианте, pH конечного состава составляет 4,6. Подходящие буферные агенты включают ацетатный буфер, цитратный буфер, фосфатный буфер, боратный буфер или их сочетание. Предпочтительно, буферный агент выбирают из полугидратов цитрата натрия, безводной лимонной кислоты и их смесей.

Применение

Было обнаружено, что Биластин является антагонистом гистаминового H_1 рецептора и, следовательно, может быть полезным для лечения и/или профилактики

заболеваний, известных как чувствительные к улучшению через антагонизм гистаминового H_1 рецептора. Специалист в данной области техники легко идентифицирует, какие заболевания известны как чувствительные к улучшению через антагонизм гистаминового H_1 рецептора. В качестве примера, такими заболеваниями являются аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, крапивница, заболевания ЦНС (Simons, F. Estelle R., and Keith J. Simons. "Histamine and H_1 -antihistamines: celebrating a century of progress." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128,6 (2011): 1139-1150) или покраснение, зуд и отек, ринорея, бронхоспазм, анафилаксия, крапивница, а также регуляция приема пищи и сна, судороги и внимание (Kalpaklioglu, Fusun, and Ayse Baccioglu. "Efficacy and safety of H_1 -antihistamines: an update." *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)* 11,3 (2012): 230-237).

Более того, мометазон или его фармацевтически приемлемые производные в водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением снижают воспаление дыхательных путей, помогая облегчать респираторные заболевания.

Поэтому один аспект данного изобретения относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для применения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект изобретения относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания. Предпочтительный вариант относится к водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду, где указанную водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

Изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания, включающему введение эффективного количества водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением. Предпочтительный вариант относится к способу лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания, включающему введение эффективного количества водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением, где указанную водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

Изобретение также относится к применению водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для производства лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания, восприимчивого к

облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания. Предпочтительный вариант относится к применению водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для производства лекарственного средства для лечения и/или предупреждения расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или восприимчивого к кортикостероиду заболевания, где указанную водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

В изобретении представлена водная фармацевтическая композиция для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора. Таким образом, в конкретном варианте, изобретение относится к водной фармацевтической композиции для применения в лечении и/или предупреждения расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора, где указанное расстройство или заболевание выбирают из ринита, конъюнктивита и риноконъюнктивита. Предпочтительно, водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

В изобретении также представлена водная фармацевтическая композиция для применения в лечении восприимчивого к кортикостероиду заболевания. В конкретном варианте, в изобретении также представлена водная фармацевтическая композиция для применения в лечении восприимчивого к кортикостероиду заболевания, выбранного из астмы, аллергического и не аллергического ринита, не злокачественных пролиферативных и воспалительных заболеваний. Предпочтительно, водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

Термин «лечение» или «лечить» в контексте данного описания означает введение водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением для облегчения или устранения заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием. «Лечение» также включает облегчение или устранение физиологических последствий заболевания.

Термин «облегчение» в контексте данного изобретения понимается как означающий любое улучшение ситуации лечимого пациента.

Термин «профилактика» или «предупреждение» в контексте данного описания означает введение соединения или состава в соответствии с данным изобретением для снижения риска возникновения или развития заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием.

Фармацевтические формы

Местное введение водной фармацевтической композиции в соответствии с данным изобретением в носовые полости может осуществляться с применением устройств с назальным спреем, таких как дозированный спрей или спрей с однократной или двойной дозой. Поэтому, один аспект изобретения относится к устройству с назальным спреем, содержащему водную фармацевтическую композицию в соответствии с данным

изобретением. В предпочтительном варианте, назальным спреем, содержащим водную фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением, является дозированный спрей.

Растворы могут вводиться интраназально, вставляя подходящее устройство (такое как флакон с назальным спреем и активатор) в каждую ноздрю. Затем активное лекарственное средство выталкивается из назального спрея.

Следующий пример является просто иллюстрацией некоторых вариантов изобретения и не может рассматриваться как ограничивающий его каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Материалы и методы

Материалы

Биластин получают от Neuland Laboratories limited, Моногидрат фууроата Мометазона получают от Sterling, гидроксипропил- β -циклодекстрин получают от Roquette, Полисорбат 80 от Seppic, МКЦ и Na-МКЦ от JRS Pharma, моногидрат лимонной кислоты от Brenntag, безводный глицерин получают от KLK Oleo и хлорид бензалкония и дигидрат цитрата тринатрия получают от Merck.

Измерения ВЭЖХ проводят с применением хроматографической системы HPLC-HCLASS с ФДМ или УФ-ВИД детектором, оборудованной колонкой Xbridge Shield RP18 3,5 мкм 4,6 мкм x 250 мм. Подвижной фазой является бикарбонат аммония (10 mM pH 9, FLUKA), ацетонитрил (FISCHER) и метанол (SCHARLAU). Образцы предоставлены в Acrodisc 32 мм mm шприцевых фильтрах с 1,2 мкм мембраной Supor, партия: 18-1077 (PALL).

Методика производства состава

Водные фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением получают следующим способом:

Стадия I: получение водного раствора биластина

Готовят водный раствор биластина, содержащий 4 мг/мл биластина и объем очищенной воды.

Моногидрат лимонной кислоты добавляют к очищенной воде для получения pH 4,45, и раствор перемешивают с получением однородного и гомогенного раствора. Затем в водный раствор добавляют 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (25 мг/мл) и смесь перемешивают с получением гомогенного раствора.

Затем добавляют (2-[4-(2-{4-[1-(2-этоксиэтил)-1H-бензимидазол-2-ил]-1-пиперидинил}этил)фенил]-2-метилпропановую кислоту) или биластин, и раствор перемешивают с получением гомогенного раствора. Затем к водному раствору биластина добавляют хлорид бензалкония (консервант), продолжая перемешивание. Затем добавляют буферный агент (дигидрат цитрата тринатрия) для получения pH 4,45 в водном растворе биластина.

Стадия II: получение дисперсии мометазона

Полисорбат 80 добавляют к очищенной воде при перемешивании. Затем к раствору

Полисорбата 80 добавляют моногидрат фууроата мометазона, продолжая перемешивание, в течение около 20 мин.

Стадия III: получение водной суспензии суспендирующего агента

Водную суспензию суспендирующего агента получают добавлением Vivapur MCG 811P к очищенной воде при перемешивании. Полученную водную суспензию затем гомогенизируют с высоким усилием сдвига. Полученную водную суспензию выдерживают в покое течение около 15 мин.

Безводный глицерин добавляют к водной суспензии при перемешивании.

Стадия IV: Объединение фазы раствора и фазы суспензии с получением конечного состава.

Конечный состав:

Фазу раствора биластина добавляют к фазе суспензии и гомогенизируют перемешиванием. Затем добавляют дисперсию фууроата мометазона, продолжая перемешивание, в течение еще около 10 мин. Добавляют очищенную воду вплоть до полной массы, продолжая перемешивание.

pH композиции измеряют pHметром Crison Microph 2000 при комнатной температуре и, при необходимости, добавляют дигидрат цитрата тринатрия для получения pH 4,6.

Оценку гомогенности проводят осматривая образец и подтверждая отсутствие разделения фаз и присутствия агломератов.

Следующие материалы используют: биластин (от FAES Farma), фууроат мометазона (от Sterling), моногидрат лимонной кислоты (Brenntag), дигидрат цитрат тринатрия (Merck chemicals & life science), безводный глицерин (Brenntag), Tween 80 (Croda), Vivapur® MCG (JRS PHARMA), хлорид бензалкония (Merk Millipore) и 2-гидроксипил-β-циклодекстрин (Roquette).

Водой, применяемой в следующих примерах, является очищенная вода, полученная с применением системы очистки воды Elix® от Merck-Millipore.

Пример 1 -de visu оценка гомогенности с применением HPBCD в качестве солюбилизирующего агента

Состав из этого примера получают как описано выше. В таблице ниже показано содержание компонентов в конечном составе этого примера изобретения:

Компонент	мг/мл
Биластин	4
Моногидрат фууроата мометазона	0,517
Моногидрат лимонной кислоты	2
Дигидрат цитрата тринатрия	до pH 4,6
Безводный глицерин	21
Полисорбат 80 (Tween 80)	0,1

Микrokристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия (Vivapur MCG)	18
Хлорид бензалкония	0,2
Гидроксипропил-β-циклодекстрин	25
Очищенная вода	до 1 мл

*0,517 мг/мл моногидрата фууроата мометазона эквивалентны 0,5 мг/мл фууроата мометазона в безводной форме.

Получают еще две водные фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением, имеющие те же композиции, но изменяя содержание биластина на 2 мг/мл и на 8 мг/мл.

Определение pH: 4,6

Оценка гомогенности de visu: состав является гомогенным.

Пример 2 - сравнительный. Оценка гомогенности de visu с применением альтернативных солюбилизаторов Биластина и Мометазона

Получают пять составов, в которых циклодекстрин заменяют альтернативными солюбилизаторами биластина и мометазона и проводят оценку их гомогенности de visu. Формулы данного примера получают так же, как описано выше, но заменяя циклодекстрин на Labrasol® (8 г), Brij® 35 (8 г) (Fagron), Myrj® 40 (8 г) (Fagron), Tween® 80 (8 г) (BASF) или Poloxamer 188 (10 г) (BASF), соответственно, из-за их свойств поверхностно-активного вещества. В составах данного примера Spam 80 действует в качестве антивспенивающего агента.

2.1 Оценка гомогенности de visu с применением Labrasol®.

В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера с применением Labrasol® в качестве солюбилизатора биластина и мометазона:

Компонент	%
Биластин	0,36
Фууроат мометазона	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Labrasol®	3,6
Полугидрат цитрата натрия	до pH 4,4
Безводная лимонная кислота	0,18
Деионизированная вода	до 100 г
Tween 80	0,0075
Глицерин	1,8
Хлорид бензалкония	0,015

Span 80	0,30
---------	------

Оценка гомогенности de visu: имеется разделение фаз, следовательно, состав не является гомогенным.

2.2 Оценка гомогенности de visu с применением Myrj® 40.

В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера с применением Myrj® 40 в качестве солюбилизатора биластина и мометазона:

Компонент	%
Биластин	0,36
Фураат мометазона	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Myrj 40	3,6
Полугидрат цитрата натрия	до pH 4,4
Безводная лимонная кислота	0,18
Деионизированная вода	до 100 г
Tween 80	0,0075
Глицерин	1,8
Хлорид бензалкония	0,015
Span 80	0,30

Оценка гомогенности de visu: на дне контейнера образовалась коагулированная масса, следовательно, состав не является гомогенным.

2.3 Оценка гомогенности de visu с применением Brij® 35.

В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера с применением Brij® 35 в качестве солюбилизатора биластина и мометазона:

Компонент	%
Биластин	0,36
Фураат мометазона	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Brij 35	3,6
Полугидрат цитрата натрия	до pH 4,4
Безводная лимонная кислота	0,18
Деионизированная вода	до 100 г
Tween 80	0,0075
Глицерин	1,8

Хлорид бензалкония	0,015
Span 80	0,30

Оценка гомогенности de visu: имеется значительное количество пены, следовательно, состав не является гомогенным.

2.4 Оценка гомогенности de visu с применением Tween 80.

В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера с применением Tween 80 в качестве солюбилизатора биластина и мометазона:

Компонент	%
Биластин	0,36
Фураат мометазона	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Tween 80	0,0075
Полугидрат цитрата натрия	до pH 4,4
Безводная лимонная кислота	0,18
Деионизированная вода	до 100 г
Глицерин	1,8
Хлорид бензалкония	0,015
Span 80	0,30

Оценка гомогенности de visu: имеется разделение фаз, следовательно, состав не является гомогенным.

2.5 Оценка гомогенности de visu с применением Poloxamer 188.

В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера с применением Poloxamer 188 в качестве солюбилизатора биластина и мометазона:

Компонент	%
Биластин	0,36
Фураат мометазона	0,05
Vivapur® MCG	1,25
Poloxamer 188	4,5
Полугидрат цитрата натрия	до pH 4,4
Безводная лимонная кислота	0,18
Деионизированная вода	до 100 г
Tween 80	0,0075
Глицерин	1,8

Хлорид бензалкония	0,015
Span 80	0,30

Оценка гомогенности de visu: имеется разделение фаз, следовательно, состав не является гомогенным.

Пример 3. Растворимость составов биластина и моногидрата фууроата мометазона с применением количеств HPBCD от 12,5 до 100 мг/мл при значениях pH 4,3, 4,6 и 4,9

Получают шесть разных составов (с моногидратом фууроата мометазона и оставшимися эксципиентами, определенными в примере 2) (см. таблицу ниже). Шесть составов имеют количество HPBCD от 12,5 до 100 мг/мл. Затем в каждый из них добавляют избыточное количество биластина и тестируют максимальную растворимость. Далее, также тестируют долю растворенного фууроата мометазона. Все измерения проводят в момент времени 0.

Состав (концентрация HPBCD)	pH	Растворимость мометазона (мг/мл)	% мометазона, растворенного в лекарственном продукте	Растворимость биластина (мг/мл)
1 (12,5 мг/мл)	4,3	0,003	0,6%	4,3
		0,003	0,6%	4,3
	4,6	0,003	0,6%	4,5
		0,003	0,6%	4,6
	4,9	0,003	0,6%	4,8
		0,003	0,6%	4,8
2 (18,75 мг/мл)	4,3	0,005	1,0%	4,3
		0,005	1,0%	4,3
	4,6	0,005	1,0%	4,6
		0,005	1,0%	4,6
	4,9	0,005	1,0%	4,8
		0,005	1,0%	4,9
3 (25 мг/мл)	4,3	0,006	1,2%	12,0
		0,006	1,2%	11,9
	4,6	0,007	1,4%	9,6
		0,006	1,2%	9,8
	4,9	0,006	1,2%	8,0
		0,007	1,4%	8,1

4 (50 мг/мл)	4,3	0,016	3,2%	16,1
		0,013	2,6%	16,0
	4,6	0,015	3,0%	13,1
		0,016	3,2%	13,6
	4,9	0,017	3,4%	12,4
		0,015	3,0%	6,2(*)
5 (75 мг/мл)	4,3	0,019	3,8%	19,4
		0,020	4,0%	19,7
	4,6	0,021	4,2%	17,2
		0,020	4,0%	17,4
	4,9	0,023	4,6%	15,1
		0,022	4,4%	15,2
6 (100,25 мг/мл)	4,3	0,030	6,0%	22,9
		0,029	5,8%	20,9
	4,6	0,032	6,4%	13,7(*)
		0,031	6,2%	20,8
	4,9	0,032	6,4%	18,2
		0,032	6,4%	18,1

(*) наблюдалась разница между граммами, необходимыми для достижения насыщения в образце, и его соответствующим репликатом.

Результаты представлены на фигуре 1А и 1В. Результаты показывают, что желаемая растворимость для дозы биластина 8 мг/мл в тестируемом интервале рН 4,3-4,9 достигается при применении, по крайней мере, 25 мг/мл НРВCD в момент времени 0. Результаты также показывают, что при повышении содержания НРВCD в тестируемом интервале рН 4,3-4,9, содержание солюбилизированного стероида также повышается (см. таблицу выше и фигуру 1В).

Пример 4 - сравнительная растворимость составов биластина и моногидрата фууроата мометазона с применением количеств Kolliphor RH40 от 0 до 50 мг/мл при значениях рН 3,7, 4,0, 4,3 и 4,6

Kolliphor RH40 (гидроксистеарат макрогольглицерина), неионный масло-в-воде солюбилизующий и эмульгирующий агент, полученный из гидрированного касторового масла и этиленоксида, оценивают в качестве солюбилизатора биластина и мометазона.

Для этого получают водные составы Kolliphor RH40 в концентрациях 0, 5, 15, 25 и 50 мг/мл при значениях рН 3,7, 4,0, 4,3 и 4,6.

В каждый из составов солюбилизатора добавляют биластин до получения насыщения для определения максимальной концентрации биластина.

Дополнительно, 0,5 мг/мл моногидрата фууроата мометазона добавляют в каждый

состав. Влияние Kolliphor RH40 на растворимость биластина представлено на фигурах 3А и 3В. Показано, что при значениях pH выше 4,3, Kolliphor RH40 в концентрации 50 мг/мл является недостаточным для растворения 8 мг/мл биластина (фигура 3А). Кроме того, в концентрации 50 мг/мл и pH 4,3, Kolliphor RH40 солюбилизирует более 10% добавленного моногидрата фууроата мометазона (фигура 3В).

Результаты демонстрирует, что Kolliphor RH40 является неподходящим солюбилизатором в контексте данного изобретения, так как он не обеспечивает достаточную солюбилизацию желаемого количества биластина, при этом одновременно солюбилизирует значительное количество моногидрата фууроата мометазона.

Пример 5 - сравнительный, стабильность с применением Kolliphor RH40

Получают сравнительный состав, в котором циклодекстрин заменяют Kolliphor RH40 в качестве солюбилизатора.

Состав данного примера получают как описано выше, но заменяя циклодекстрин гидроксистеаратом макрогольглицерина (Kolliphor RH40) и незначительной адаптируя количества компонентов. В таблице ниже показано точное содержание компонентов в конечном составе данного примера:

Компонент	мг/мл
Биластин	4
Моногидрат фууроата мометазона	0,517
Моногидрат лимонной кислоты	2,19
Дигидрат цитрата тринатрия	до pH 5
Безводный глицерин	20
Полисорбат 80 (Tween 80)	0,1
Микрористаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия (Vivapur MCG)	13,1
Хлорид бензалкония	0,3
Гидроксистеарат макрогольглицерина (Kolliphor RH40)	50
Сробитан моноолеат (Span 80)	6
Очищенная вода	до 1 мл

*0,517 мг/мл моногидрата фууроата мометазона эквивалентны 0,5 мг/мл фууроата мометазона в безводной форме.

В составе данного примера сорибитан моноолеат действует как антивспениватель.

Получают партию, произведенную согласно таблице выше, упаковывают и помещают в климатические камеры с условиями 25°C/40% ОВ и 40°C/25% ОВ на 3 месяца.

Общее количество продуктов разложения %	T0	25°C 40%	40°C 25%
--	-----------	-----------------	-----------------

масс./масс.		ОВ	ОВ
Моногидрат фууроата мометазона	0,15%	0,31%	0,33%

Результаты показывают, что уровень общего количества продуктов разложения мометазона больше фармацевтически приемлемых уровней. Более того, содержание общего количества продуктов разложения мометазона возрастает в течение времени, так как его значение удваивается с момента времени 0 до 3 месяцев при обоих условиях стабильности, 25°C/40% ОВ и 40°C/25% ОВ. Стабильность формулы с Kolliphor RH40 в качестве солюбилизатора считается неудовлетворительной. Таким образом, можно сделать вывод, что Kolliphor RH40 не подходит для солюбилизации биластина, так как он не только не солюбилизирует достаточное количество биластина (см. пример выше), но также имеет нежелательный побочный эффект, приводящий к разложению мометазона выше фармацевтически приемлемых уровней.

Пример 6 - Стабильность при применении циклодекстрина

Три разных формул биластина с 2, 4 и 8 мг/мл получают как описано выше и помещают в климатические камеры. В таблице ниже показано точное содержание компонентов в трех формулах данного примера:

Компонент	мг/мл		
Биластин	2	4	8
Моногидрат фууроата мометазона	0,517 ⁽¹⁾	0,517 ⁽¹⁾	0,517 ⁽¹⁾
Моногидрат лимонной кислоты	2,0	2,0	2,0
HPBCD	25	25	25
Безводный глицерин	21	21	21
Полисорбат 80 (Tween 80)	0,1	0,1	0,1
Микрокристаллическая целлюлоза и карбоксиметилцеллюлоза натрия (Vivapur MCG)	18	18	18
Хлорид бензалкония	0,2	0,2	0,2
Дигидрат цитрата тринатрия	1,65 до pH 4,6	1,65 до pH 4,6	1,65 до pH 4,6
Очищенная вода	до 1 мл	до 1 мл	до 1 мл

⁽¹⁾0,517 мг/мл моногидрата фууроата мометазона эквивалентны 0,5 мг/мл фууроата мометазона в безводной форме.

Три формулы (биластин в концентрации 2, 4 и 8 мг/мл) помещают в климатические камеры с условиями 25°C/40% ОВ и 40°C/25% ОВ на 6 или 12 месяцев.

Биластин 2 мг/мл

Общее количество продуктов	T0	40°C	40°C	25°C	25°C
----------------------------	----	------	------	------	------

разложения % масс./масс.		25% ОВ 3 месяца	25% ОВ 6 месяцев	40% ОВ 9 месяцев	40% ОВ 12 месяцев
Фуруат мометазона	0,05%	0,15%	0,20%	0,05%	0,05%

Биластин 4 мг/мл

Общее количество продуктов разложения % масс./масс.	T0	40°C 25% ОВ 3 месяца	40°C 25% ОВ 6 месяцев	25°C 40% ОВ 9 месяцев	25°C 40% ОВ 12 месяцев
Фуруат мометазона	0,05%	0,14%	0,18%	0,05%	0,05%

Биластин 8 мг/мл

Общее количество продуктов разложения % масс./масс.	T0	40°C 25% ОВ 3 месяца	40°C 25% ОВ 6 месяцев	25°C 40% ОВ 9 месяцев	25°C 40% ОВ 12 месяцев
Фуруат мометазона	0,05%	0,14%	0,17%	0,05%	0,05%

Как можно видеть в представленных выше таблицах, незначительное повышение уровня общего содержания продуктов разложения мометазона обнаружено через 6 месяцев при 40°C/25% ОВ. Это повышение почти одинаковое для трех формул примера. Это повышение не отмечено через 12 месяцев при 25°C/40% ОВ. Таким образом, стабильность трех формул считается удовлетворительной и фармацевтически приемлемой.

Эти результаты, при сравнении с результатами, полученными в сравнительном примере 4, показывают, что в отличие от Kolliphor RH40, циклодекстрин HPBCD является достаточным для солюбилизации 8 мг/мл биластина без нежелательных побочных эффектов разложения мометазона больше фармацевтически приемлемых уровней.

Пример 7 - Примеси мометазона

В этом примере показаны данные, полученные изобретателями при неожиданном открытии, что имеются примеси мометазона, возникающие в присутствии HPBCD в качестве солюбилизатора.

Долю мометазона рассчитывают с применением следующей формулы:

$$\% \text{ мометазона} = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T} \times 100$$

где:

Am: площадь пика мометазона в растворе образца.

Astd: Средняя площадей пиков мометазона (n=5) в STD1 растворе А

Pstd: Масса мометазона в стандартном растворе (мг)

Pm: Масса образца (г)

Dstd: Разбавление мометазона в стандартном растворе (мл)

Dm: Разбавление раствора образца (мл)

F: Эффективность работающего мометазона или ссылочного стандарта (количество на единицу)

T: Теоретическое количество мометазона в суспензии (мг/мл) (0,517 мг/мл)

d: Плотность образца (г/мл)

Долю продуктов разложения мометазона рассчитывают с применением следующей формулы:

$$\% \text{ Примеси} = \frac{Am \times Pstd \times Dm \times F \times d}{Astd \times Dstd \times Pm \times T \times RRF} \times 100$$

где:

Am: площадь пика мометазона в растворе образца.

Astd: Средняя площадей пиков мометазона (n=5) в STD1 растворе B

Pstd: Масса мометазона в стандартном растворе (мг)

Pm: Масса образца (г)

Dstd: Разбавление мометазона в стандартном растворе (мл)

Dm: Разбавление раствора образца (мл)

F: Эффективность работающего мометазона или ссылочного стандарта (количество на единицу)

T: Теоретическое количество мометазона в суспензии (мг/мл) (0,517 мг/мл)

d: Плотность образца (г/мл)

RRF: Относительный коэффициент отклика продукта разложения мометазона (принимается равным 1).

Для оценки того влияния, которое оказывает циклодекстрин HPBCD на примеси мометазона, составы, такие как описаны в примере 1 (см. соответствующую таблицу) исследуют при pH 4,6 при увеличивающихся концентрациях циклодекстрина от 25 до 95 мг/мл. Составы помещают в усиленные условия стабильности при 50°C в течение 3 месяцев. Результаты получают из измерений ВЭЖХ.

Концентрация HPBCD	Растворенный мометазон (%)	Примеси мометазона (%)
25 мг/мл	0,7	0,2
50 мг/мл	3,0	0,7
65 мг/мл	5,2	1,0
85 мг/мл	7,2	1,3
95 мг/мл	10,5	1,9

График примесей мометазона к солюбилизированному мометазону показывает, что существует прямая линейная зависимость между этими двумя параметрами, как показано на фигуре 4А.

График примесей мометазона к концентрации циклодекстрина представлен на фигуре 4В. Уверенное повышение доли примесей мометазона наблюдается при повышении концентрации HPBCD, в интервале 25-85 мг/мл циклодекстрина. Когда концентрация циклодекстрина повышается до 95 мг/мл, тенденция больше не является линейной и наблюдается значительное повышение примесей мометазона.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Водная фармацевтическая композиция, содержащая:
 - a) биластин или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,
 - b) мометазон или его фармацевтически приемлемое производное, выбранное из сложного эфира, простого эфира и производного кетонида,
 - c) суспендирующий агент,
 - d) 2-гидроксиропил- β -циклодекстрин;где pH водной фармацевтической композиции составляет 3,5-5,5, и где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее 8,5% масс..
2. Водная фармацевтическая композиция по пункту 1, где содержание биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата составляет 0,2% масс. - 0,8% масс.
3. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1 или 2, где компонентом b) является фуроат мометазона.
4. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-3, где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее чем 5% масс.
5. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-4, где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина составляет 1-5% масс.
6. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-5, где pH в водной фармацевтической композиции составляет 4,0-5,0, предпочтительно, 4,3-4,9.
7. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-6, где суспендирующий агент выбирают из целлюлозы и/или производных целлюлозы, выбранных из производных эфира целлюлозы, где гидроксильные группы целлюлозы частично или полностью замещены с получением простых эфиров целлюлозы.
8. Способ получения водной фармацевтической композиции по любому из пунктов 1-7, включающий:
 - a) получение водного раствора 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина, где содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее чем 8,5% масс.,
 - b) добавление биластина или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, к водному раствору со стадии a), и добавление буферного агента с получением водного раствора биластина, имеющего pH 3,5-5,5,
 - c) получение дисперсии мометазона или его фармацевтически приемлемого производного, выбранного из сложного эфира, простого эфира и производного кетонида, с поверхностно-активным веществом в очищенной воде,
 - d) получение водной суспензии суспендирующего агента,
 - e) добавление водного раствора со стадии b) к водной суспензии со стадии d), с последующим добавлением дисперсии мометазона со стадии c) и гомогенизацией смеси при перемешивании, необязательно, с добавлением буфера, с получением pH 3,5-5,5.
9. Способ по пункту 8, дополнительно включающий добавление буферного агента

в водный раствор на стадии а) и/или на стадии б).

10. Способ по пункту 8, где водным раствором 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина является водный раствор, в котором содержание 2-гидроксиропил- β -циклодекстрина менее чем 5% массовых.

11. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7 для применения в качестве лекарственного средства.

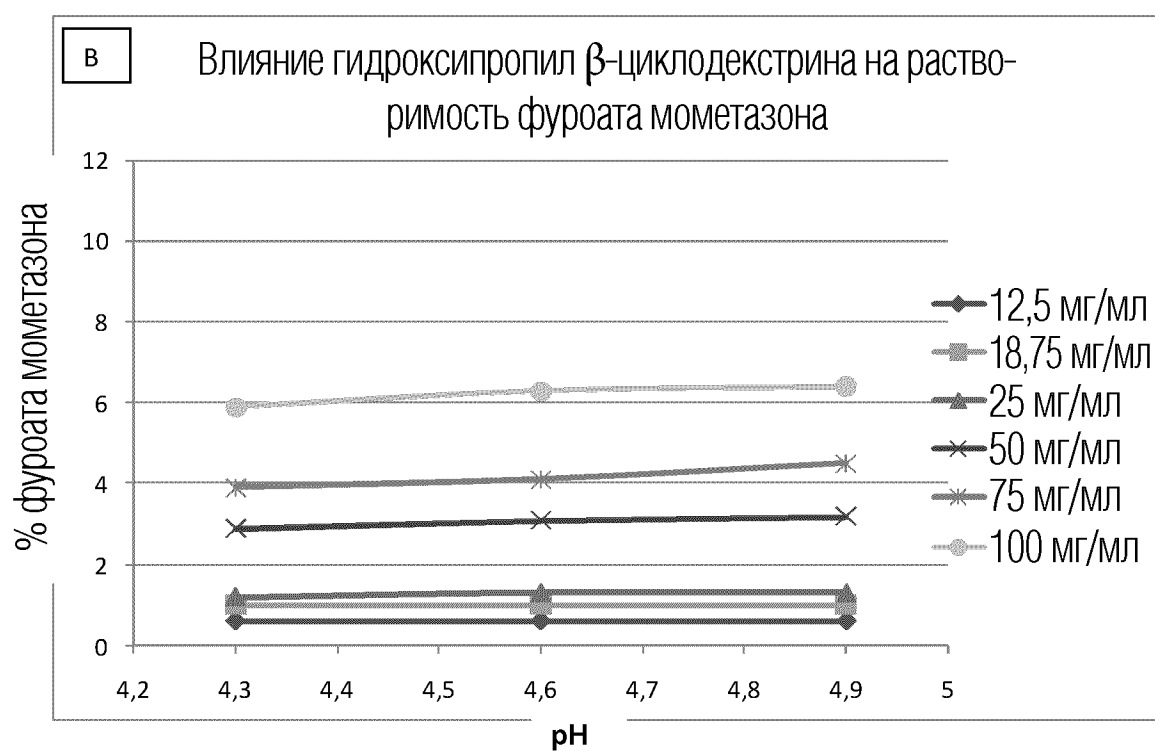
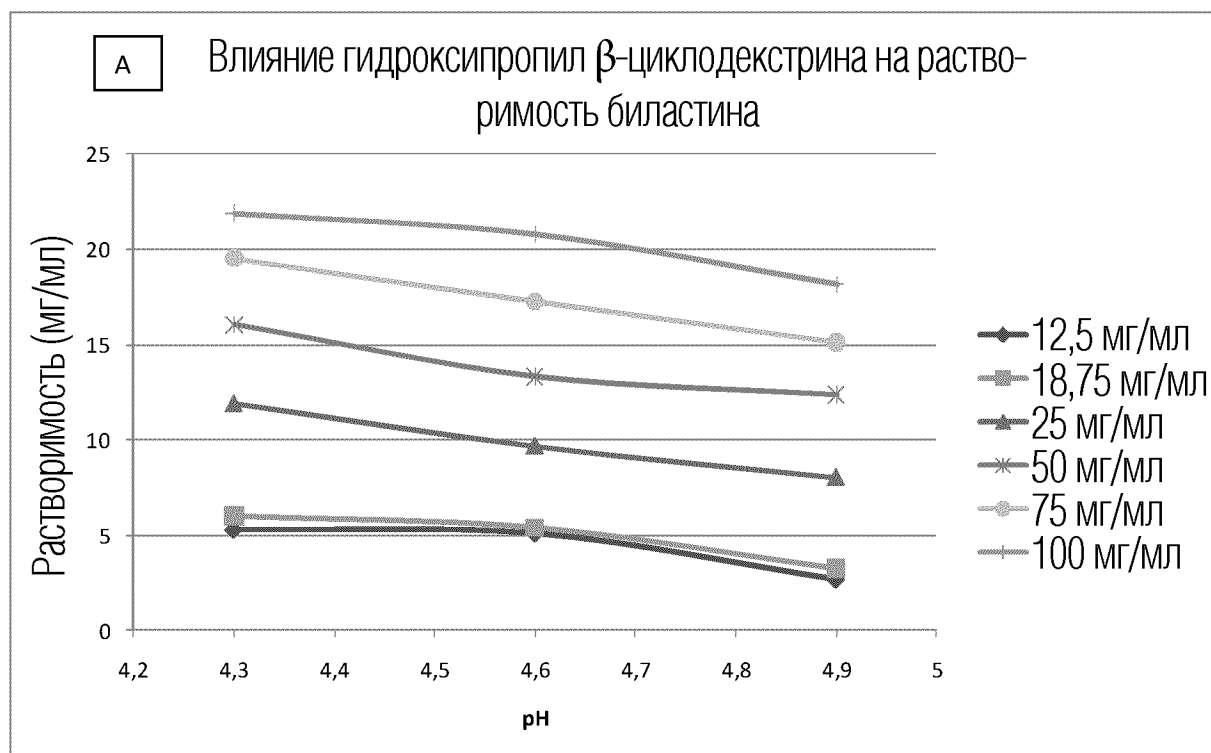
12. Водная фармацевтическая композиция по любому из пунктов 1-7, для применения в лечении и/или предупреждении расстройства или заболевания, восприимчивого к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора и/или заболевания, восприимчивого к кортикостероиду.

13. Водная фармацевтическая композиция для применения по пункту 12, где расстройством или заболеванием, восприимчивым к облегчению через антагонизм H_1 гистаминового рецептора, является аллергическое расстройство или заболевание, выбранное из ринита, конъюнктивита и риноконъюнктивита.

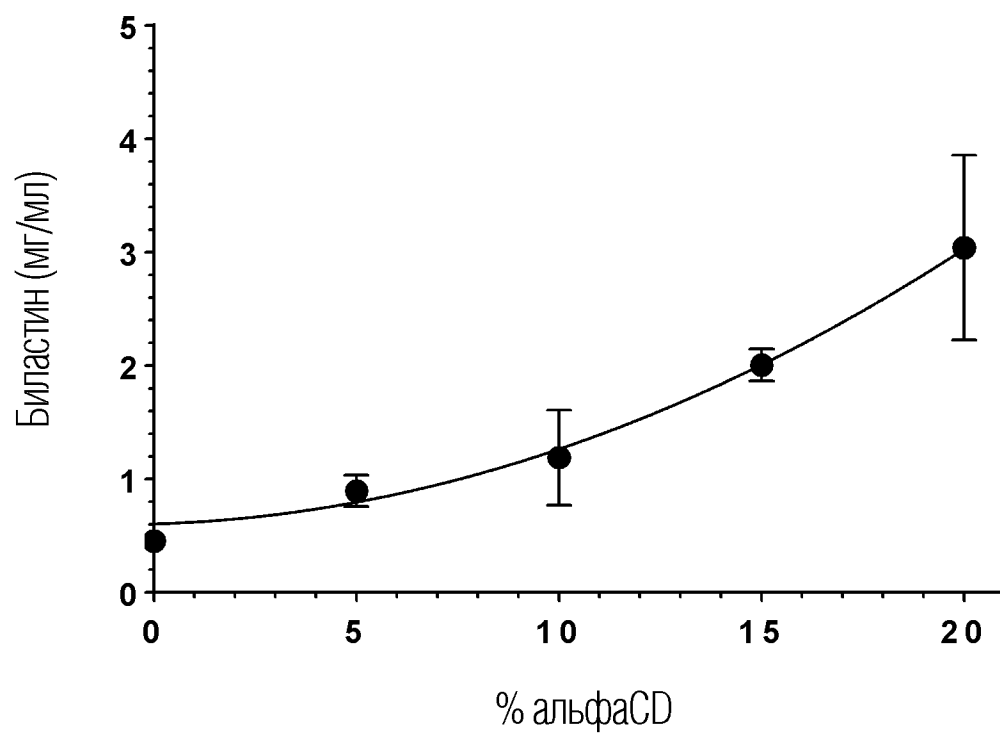
14. Водная фармацевтическая композиция для применения по пункту 12, где восприимчивое к кортикостероиду заболевание выбирают из астмы, аллергического и не аллергического ринита, не злокачественных пролиферативных и воспалительных заболеваний.

15. Водная фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 11-14, где водную фармацевтическую композицию вводят интраназально.

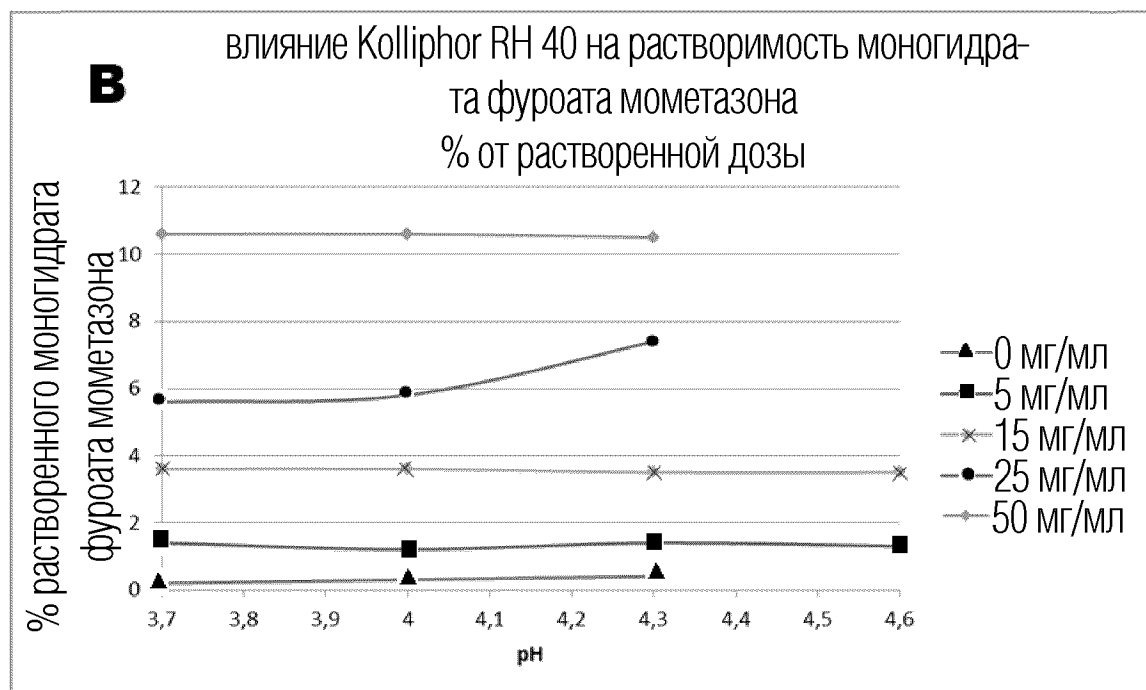
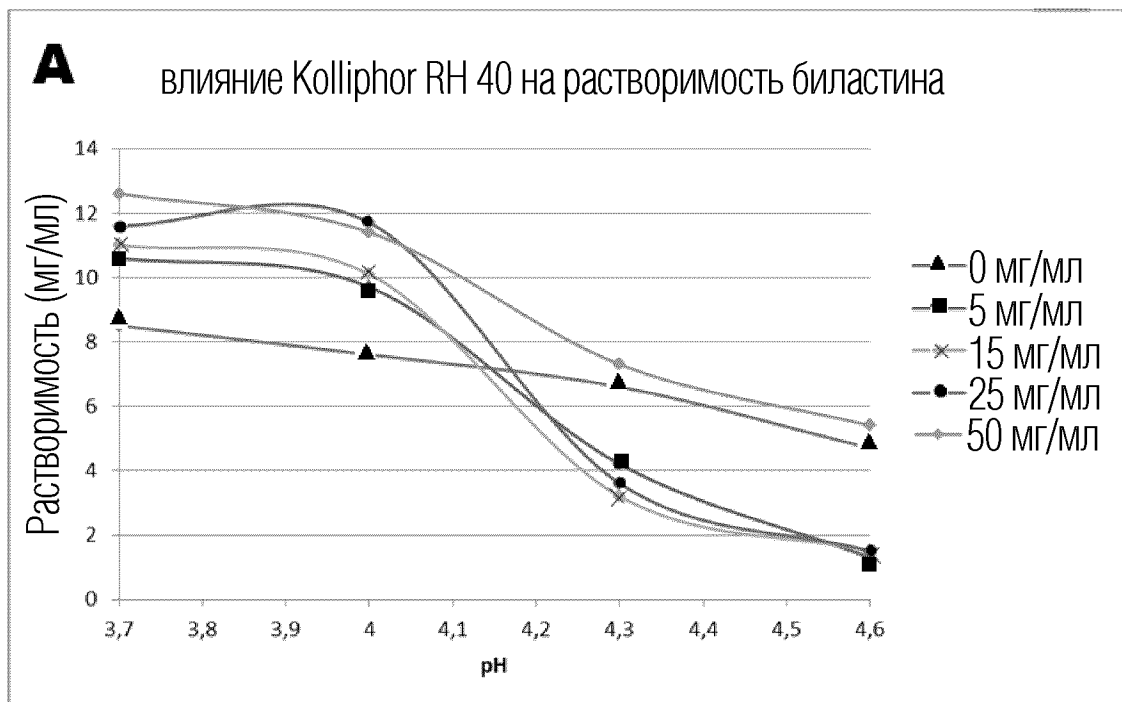
16. Устройство для назального спрея, содержащее водную фармацевтическую композицию по любому из пунктов 1-7.



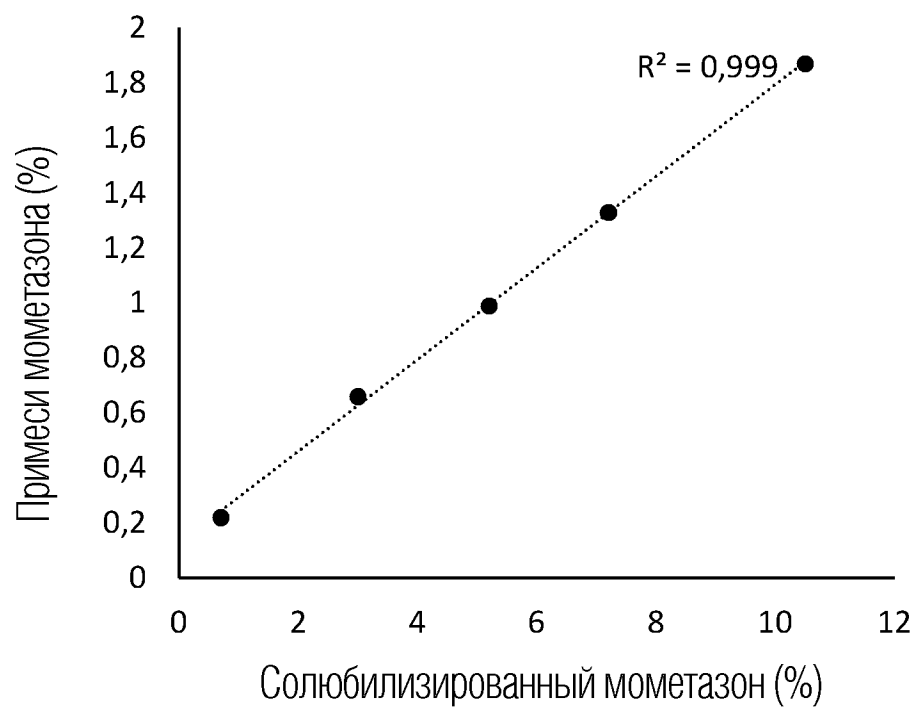
ФИГ. 1



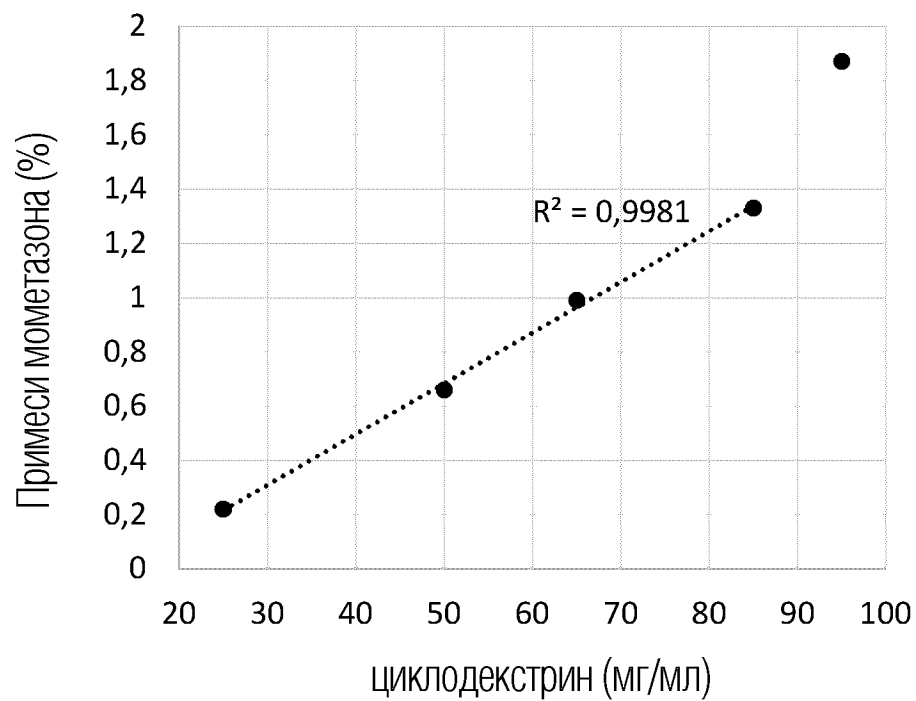
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4А



ФИГ. 4В