

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091679** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.10

(54) СТАБИЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

(31) 62/616,213

(72) Изобретатель:

(32) 2018.01.11

Касина Рамалингесвар (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/012965

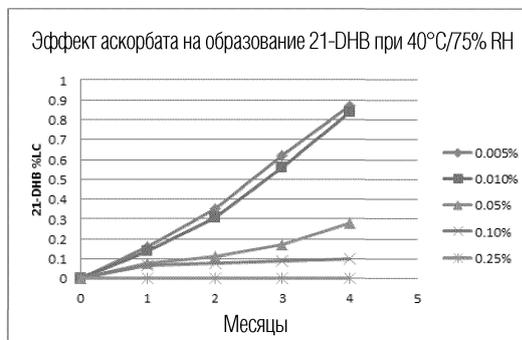
Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2019/140032 2019.07.18

(71) Заявитель:

МЕРИТЕДЖ ФАРМА, ИНК. (US)

(57) Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кортикостероид и антиоксидант. Кроме того, изобретение относится к способам лечения, предупреждения или облегчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, включающим введение фармацевтических композиций, содержащих кортикостероид и антиоксидант.



A1

202091679

202091679

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 563605EA/23

СТАБИЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/616213, поданной 11 января 2018 года, содержание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее изобретение относится к устойчивым к окислению фармацевтическим композициям, содержащим кортикостероид и антиоксидант.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОМУ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0003] Воспалительные нарушения пищевода все чаще выявляются как у взрослых, так и у детей. Одним примером является эозинофильный эзофагит (ЕЕ или ЕоЕ), который представляет собой приобретающее известность и быстро развивающееся нарушение, характеризующееся высокими уровнями эозинофилов в пищеводе, а также гиперплазией базальной зоны. Полагают, что ЕЕ (ЕоЕ) вызывается, по меньшей мере у подгруппы пациентов, пищевой аллергией или воздействием аэроаллергенов (1-5, 44). Диагноз ЕЕ (ЕоЕ) часто ассоциирован с другими нарушениями, обусловленными гиперчувствительностью, включая астму, ринит и другую пищевую чувствительность и чувствительность к ингалируемым аэроаллергенам (39-40). Диагноз часто ставят, например, у детей младшего возраста, и он основывается на обнаружении 15-20 или даже до 24 или более эозинофилов на поле зрения под большим увеличением (eos/hpf) в биоптатах слизистой оболочки пищевода (6-12).

[0004] Параллельно с другими атопическими нарушениями, встречаемость ЕЕ (ЕоЕ), по-видимому, растет (15, 35). Это нарушение может иметь рефлюкс-подобные симптомы, боль и дисфагию, которые являются симптомами, сходными с проявлением желудочно-пищеводного рефлюксного заболевания ("GERD") (42). Симптомы ЕЕ (ЕоЕ) включают, например, боль в животе, боль в груди, удушье, затрудненное глотание, плохое прибавление в весе, тошноту, рефлюкс, не облегчаемый стандартной противорефлюксной терапией, кожную сыпь или крапивницу, рвоту и снижение массы тела. В одной выборке, 15% пациентов с ЕЕ (ЕоЕ) имели сопутствующее замедление развития (45).

[0005] Хотя ЕЕ (ЕоЕ) все чаще и чаще диагностируют в развивающихся странах (7, 8, 13-16), многие аспекты заболевания остаются неясными, включая его этиологию, естественную динамику и оптимальную терапию. Симптомы ЕЕ (ЕоЕ) часто имитируют симптомы GERD и включают рвоту, дисфагию, боль и задерживание пищи (8, 14, 17-20). Однако лечение ЕЕ (ЕоЕ) и GERD различается и важно различить их, в частности, поскольку в отсутствие лечения ЕЕ (ЕоЕ) может быть ассоциирован с сужением пищевода в 10-30% случаев (14, 18, 20, 21). Перекрытие симптомов GERD и ЕЕ (ЕоЕ) является частым; отсутствие ответа на лечение GERD высокой дозой PPI может быть одним из диагностических признаков ЕЕ (ЕоЕ) (42). Частый неправильный диагноз GERD вместо

ЕЕ (ЕоЕ) приводит к замедленному лечению пациентов с ЕЕ (42).

[0006] Длительная системная терапия стероидами может вызывать значительные вторичные побочные эффекты на рост и развитие костей. Хотя было описано, что лечение моноклональным антителом против IL-5 является успешным при ЕЕ, эта терапия в настоящее время не одобрена для применения у детей (36).

[0007] Современные способы лечения включают элиминационную диету (22, 23) и элементные смеси (2, 24). Идентификация истинных индуцирующих пищевых аллергенов может быть затруднена, а элементные смеси часто имеют неприятный вкус, тем самым усложняя диетические меры воздействия (1, 22). Эффективное выполнение способов импровизированного вдоха и глотания могут быть затруднены для пациентов, особенно детей младшего возраста, и особенно для детей с задержкой развития. Это может приводить к доставке менее чем эффективной дозы местного стероида в пищевод.

[0008] Недавно были разработаны композиции кортикостероидов для лечения ЕЕ, см. патент США № 8679545 и 9050368. Эти композиции предназначены для перорального введения в пищевод и содержат терапевтически активное количество кортикостероида вместе с несколькими эксципиентами.

[0009] Окислительная деградация фармацевтических препаратов является проблемой, хорошо известной специалисту в данной области. Кортикостероиды, такие как будезонид, деградируют в присутствии кислорода. В частности, известно, что будезонид претерпевает окислительную деградацию с образованием нежелательных форм 21-дегидробудезонида (21-DHB) при хранении. Таким образом, является в высокой степени желательным предоставление фармацевтических составов, в которых чувствительный к окислению кортикостероидный активный лекарственный ингредиент или ингредиенты защищены от окислительной деградации, присущей длительному хранению. Одним из способов борьбы с окислительной деградацией является использование антиоксидантов. Некоторые антиоксиданты, используемые в различных фармацевтических составах, могут включать, среди прочих, витамин Е, аскорбиновую кислоту, ВНТ (бутилированный гидрокситолуол), ВНА (бутилированный гидроксианизол) и т.п.

[00010] Частой проблемой, наблюдаемой в отношении внешнего вида лекарственного продукта, является обесцвечивание фармацевтических композиций. Существует множество потенциальных причин этой проблемы, например, источник и производство исходных материалов, процесс производства композиции и процесс/условия хранения. Обесцвечивание композиции в ходе хранения может вовлекать взаимодействие между активным веществом, эксципиентами и упаковочными материалами.

[00011] Таким образом, в данной области существует потребность в предоставлении кортикостероидных композиций, которые по существу не распадаются и/или не обесцвечиваются при хранении. Кроме того, в данной области существует потребность в предоставлении кортикостероидных композиций, которые имеют приятный вкус и которые не являются горькими, и не вызывают аллергических реакций у большинства пациентов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00012] Ниже описаны различные неограничивающие аспекты и варианты осуществления изобретения.

[00013] В одном аспекте предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая кортикостероид и антиоксидант, где фармацевтическая композиция по существу не деградирует в присутствии кислорода. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по существу не демонстрирует признаков окислительной деградации после хранения в течение одного месяца, или после хранения в течение двух месяцев, или после хранения в течение трех месяцев, или после хранения в течение четырех месяцев. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция по существу не демонстрирует признаков окислительной деградации после хранения в течение одного месяца, или после хранения в течение двух месяцев, или после хранения в течение трех месяцев, или после хранения в течение четырех месяцев, при 40°C и влажности 75%. В другом варианте осуществления кортикостероид представляет собой будезонид. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит антиоксидант, содержащий комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата. В другом варианте осуществления комбинация аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата присутствует в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5% масс./масс. композиции, или от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,25% масс./масс. композиции.

[00014] В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, кроме того, может содержать модифицирующее вязкость вещество, консервант, вкусовую добавку, подсластитель, по меньшей мере один дополнительный эксципиент и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может обесцвечиваться после хранения, например, после хранения в течение одного месяца, или после хранения в течение двух месяцев, или после хранения в течение трех месяцев, или после хранения в течение четырех месяцев. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция по существу не обесцвечивается после хранения, например, после хранения в течение одного месяца, или после хранения в течение двух месяцев, или после хранения в течение трех месяцев, или после хранения в течение четырех месяцев. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция имеет рН от приблизительно 4 и до приблизительно 5,2. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит противомикробные консерванты, такие как бензоат натрия и сорбат калия.

[00015] В другом аспекте предусматриваются способы лечения, предупреждения или смягчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, например, пищевода, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кортикостероида и антиоксидант. В одном варианте осуществления вводимая фармацевтическая композиция по существу не деградирует в

присутствии кислорода. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят пероральным путем. В другом варианте осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой воспаление пищевода.

[00016] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании, проводят индивидууму, у которого диагностирован эозинофильный эзофагит, воспалительное заболевание кишечника, вовлекающее пищевод, болезнь Крона, целиакия, патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, у индивидуумов, страдающих гипофункцией желчного пузыря), эозинофильное желудочно-кишечное воспаление, эозинофильный дуоденит, дуоденальная эозинофилия, функциональная диспепсия, промежуточный эзофагит, воспаление пищевода на фоне проглатывания щелочного/вызывающего раздражение вещества, персистирующее/рецидивирующее сужение пищевода любой этиологии и включающее проглатывание щелочного/вызывающего раздражение вещества, индуцируемый таблетками эзофагит, системные заболевания, врожденные заболевания, постхирургическое воспаление, промежуточный эзофагит, эпителиальная гиперплазия, базально-клеточная гиперплазия, удлиненные сосочки, расширенные сосуды в сосочках, грибковый эзофагит (например, *Candida turolopsis*, гистоплазма *Aspergillus* и т.д.), вирусный эзофагит (например, HSV, CMV, V2V), бактериальный эзофагит (например, туберкулез, актиномикоз, сифилис), коррозивный эзофагит, радиационный эзофагит, индуцированный химиотерапией эзофагит, болезнь "трансплантат против хозяина", кожное заболевание с вовлечением пищевода (например, буллезный пемфигоид, пемфигус обыкновенный, буллезный эпидермолиз, синдром Стивенса-Джонсона), болезнь Бехчета, саркоидоз, идиопатический эзофагит, эозинофильный гастрит, болезнь Менетрие, паразитарный гастрит, лимфоцитарный эзофагит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника эзофагит, паразитарный гастрит или гастроэнтерит. В конкретных вариантах осуществления индивидуум имеет эозинофильный эзофагит. В некоторых конкретных вариантах осуществления у индивидуума диагностировано желудочно-пищеводное рефлюксное заболевание (GERD), незрозивное рефлюксное заболевание (NERD) или эрозивный эзофагит. В некоторых вариантах осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой воспаление желудка и/или тонкого кишечника, например, гастроэнтерит. В одном варианте осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой эозинофильный эзофагит (ЕЕ или ЕоЕ).

[00017] В определенных вариантах осуществления индивидуумом, котором вводят фармацевтическую композицию для лечения, предупреждения или облегчения воспаления или симптомов, ассоциированных с воспалением желудочно-кишечного тракта, является ребенок или младенец. В различных вариантах осуществления ребенку или младенцу менее 16 лет, менее 12 лет, менее 8 лет, менее 6 лет, менее 4 лет или менее 2 лет.

[00018] В некоторых вариантах осуществления предусматриваются фармацевтические дозированные формы, причем дозированные формы содержат

фармацевтическую композицию, содержащую кортикостероид и антиоксидант (например, любая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по изобретению имеет жидкую форму. Жидкие формы включают, в качестве неограничивающего примера, эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, взвеси, дисперсии, коллоиды и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция имеет форму единичного дозированного состава для перорального введения индивидууму. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в однодозовой упаковке, такой как стик-пакет (например, Unistick®), или саше.

[00019] В некоторых вариантах осуществления в рамках настоящего изобретения предусматривается набор, содержащий многодозовый контейнер и множество единичных доз фармацевтической композиции, содержащей кортикостероид и антиоксидант (например, любая фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании).

[00020] Эти и другие аспекты настоящего изобретения станут понятными специалистам в данной области после прочтения приведенного ниже подробного описания изобретения, включая прилагаемую формулу изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[00021] **На фиг.1** приведен график, на котором изображен эффект различных концентраций комбинации аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия на образование 21-дегидробудезонида (21-DHB) при 40°C и относительной влажности 75%, имитирующих условия хранения в течение нескольких месяцев.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00022] Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения приведено в настоящем описании; однако следует понимать, что описанные варианты осуществления только иллюстрируют изобретение, которое может быть осуществлено в различных формах. Кроме того, каждый из примеров, приведенных в отношении различных вариантов осуществления изобретения, предназначен для иллюстрации, и не для ограничения. Таким образом, конкретные структурные и функциональные детали, описанные в настоящем описании, не следует интерпретировать как ограничивающие, а только как репрезентативные для указания специалисту в данной области на то, как можно по-разному использовать настоящее изобретение.

[00023] Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, обладают тем же значением, которое обычно подразумевают специалисты в области, к которой относится настоящее изобретение.

[00024] Как используют в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, форма единственного числа включает множественное число, если контекст явно не указывает на иное. Таким образом, например, указание на "способ" включает один или несколько способов, и/или стадий типа, который описан в настоящем описании и/или станет понятным специалистам в данной области при прочтении настоящего описания.

[00025] Термины "лечить" или "лечение" состояния, нарушения или патологии

включают: (1) предупреждение, замедление или снижение частоты встречаемости и/или вероятности появления по меньшей мере одного клинического или субклинического симптома состояния, нарушения или патологии, развившихся у индивидуума, который может страдать или может быть предрасположен к состоянию, нарушению или патологии, но который еще не испытывает или не проявляет клинических или субклинических симптомов состояния, нарушения или патологии; или (2) ингибирование состояния, нарушения или патологии, т.е. остановку, снижение или замедление развития заболевания или его рецидива или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; или (3) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии состояния, нарушения или патологии, или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов. Польза для индивидуума, которого подвергают лечению, является либо статистически значимой, либо по меньшей мере ощутимой для пациента или врача.

[00026] "Субъект", или "пациент", или "индивидуум", или "животное", как используют в рамках изобретения, относится к человеку, ветеринарным животным (например, кошки, собаки, коровы, лошади, овцы, свиньи и т.д.) и экспериментальным модельным животным для заболеваний (например, мыши, крысы). В предпочтительном варианте осуществления индивидуумом является человек.

[00027] Как используют в рамках изобретения, термин "эффективный" в отношении дозы или количества относится к количеству соединения или фармацевтической композиции, которое является достаточным для обеспечения желаемой активности при введении индивидууму, нуждающемуся в этом. Следует отметить, что, когда вводят комбинацию активных ингредиентов, эффективное количество комбинации может включать или может не включать количества каждого ингредиента, которые были бы эффективными при введении по отдельности. Точное требуемое количество варьируется от индивидуума к индивидууму в зависимости от вида, возраста и общего состояния индивидуума, тяжести состояния, подвергаемого лечению, конкретного используемого лекарственного средства или лекарственных средств, пути введения и т.п.

[00028] Выражение "фармацевтически приемлемый", как используют применительно к композициям по изобретению, относится к молекулярным структурам и другим ингредиентам таких композиций, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают нежелательных реакций при введении млекопитающему (например, человеку). Предпочтительно, как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный органом регулирования федерального правительства или правительства штата, или приведенный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у млекопитающих, и более конкретно у человека.

[00029] **Фармацевтические композиции и дозированные формы**

[00030] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим кортикостероид и антиоксидант. В некоторых вариантах осуществления

фармацевтические композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель. Эти композиции можно получать способом, хорошо известным в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями. Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить местным путем или системно. Термин "системный", как используют в рамках изобретения, включает парентеральное, местное, трансдермальное, пероральное, ингаляционное/легочное, ректальное, назальное, буккальное и сублингвальное введение. В одном конкретном аспекте описана фармацевтическая композиция для перорального введения.

[00031] Фармацевтические композиции, содержащие кортикостероид и антиоксидант по изобретению, можно получать в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При получении композиций по изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда эксципиент служит в качестве разбавителя, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в качестве твердого вещества или в жидкой среде), мазей, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитория, инъекционных растворов, включая стерильные инъекционные растворы, и стерильных упакованных порошков.

[00032] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция по изобретению имеет жидкую форму. Жидкие формы включают, в качестве неограничивающего примера, эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, взвеси, дисперсии, коллоиды и т.п. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании, находится в жидкой, полутвердой или твердой (например, порошок) форме. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем описании, находится в полутвердой форме, например, в форме геля, гелеобразного матрикса, крема, пасты или т.п. В некоторых вариантах осуществления полутвердые формы содержат жидкий носитель.

[00033] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Как используют в рамках изобретения формулировка "фармацевтически приемлемый носитель" включает любые и все растворители, эксципиенты, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, обеспечивающие изотоничность и замедляющие всасывание вещества, и т.п., совместимые с фармацевтическим введением. Составление фармацевтических препаратов является хорошо известной областью, и, кроме того, описано, например, в Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2000) (ISBN: 0683306472); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Ed.,

Lippincott Williams & Wilkins Publishers (1999) (ISBN: 0683305727); и Kibbe (ed.), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 3rd ed. (2000) (ISBN: 091733096X). За исключением случаев, когда какая-либо общепринятая среда или вещество несовместимы с активным соединением, такую среду можно использовать в композициях по изобретению. Также в композиции могут быть включены дополнительные активные соединения.

[00034] В некоторых вариантах осуществления композиция находится в единичном дозированном составе для перорального или иного введения пациенту. Термин "единичные дозированные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировок для человека и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заданное количество активного вещества, вычисленное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, совместно с подходящим фармацевтическим эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в однодозовой упаковке, такой как стик-пакет (например, Unistick®) или саше. Использование стик-пакета (например, Unistick®), кроме того, препятствует возникновению проблемы обесцвечивания, к которой склонны композиции кортикостероидов.

[00035] В некоторых вариантах осуществления композицию или единичную дозированную форму, описанную в настоящем описании, вводят в качестве эмульсии, раствора, суспензии, сиропа, взвеси, дисперсии, коллоида, капсулы, желатиновой капсулы, полутвердого вещества, геля в твердой форме, гель-матрикса, крема, пасты, таблетки, гранулы, саше, порошка и т.п. В некоторых аспектах индивидууму вводят от приблизительно 0,000001 мг до приблизительно 2000 мг, от приблизительно 0,00001 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 0,0001 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,005 мг до приблизительно 20 мг, от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 10 мг, от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5 мг, или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 мг кортикостероида в сутки на дозу.

[00036] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция или единичная дозированная форма, описанная в настоящем описании, содержит от приблизительно 0,001% до приблизительно 5% антиоксиданта масс./масс., или от приблизительно 0,005 до приблизительно 1% антиоксиданта масс./масс., или от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,5% антиоксиданта масс./масс., или от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,25% антиоксиданта масс./масс., или приблизительно 0,1% антиоксиданта масс./масс.

[00037] В некоторых вариантах осуществления предусматривается фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция по существу не деградирует и/или не обесцвечивается в присутствии кислорода при хранении, причем фармацевтическая композиция содержит:

а. терапевтически эффективное количество кортикостероида,

- b. комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата,
- c. эдетат,
- d. цитрат,
- e. полисорбат 80,
- f. консервант,
- g. необязательную вкусовую добавку,
- h. необязательный подсластитель, и
- i. жидкий носитель.

[00038] В некоторых вариантах осуществления предусматривается фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция по существу не деградирует и/или не обесцвечивается в присутствии кислорода при хранении, причем фармацевтическая композиция содержит:

- a. будезонид в количестве от приблизительно 0,02 мг/мл до приблизительно 0,75 мг/мл,
- b. комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата в количестве от приблизительно 0,01 мг/мл до приблизительно 2,5 мг/мл,
- c. эдетат в количестве от приблизительно 0,05 мг/мл до приблизительно 25 мг/мл,
- d. цитрат в количестве от приблизительно 0,1 мг/мл до приблизительно 30 мг/мл,
- e. полисорбат 80 в количестве от 0,05 мг/мл до приблизительно 1 мг/мл,
- f. консервант,
- g. вкусовую добавку, подсластитель или их комбинацию, и
- h. водный жидкий носитель.

[00039] В некоторых вариантах осуществления предусматривается фармацевтическая композиция, где фармацевтическая композиция по существу не деградирует и/или не обесцвечивается в присутствии кислорода при хранении, причем фармацевтическая композиция содержит:

- a. будезонид в количестве от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,1% масс./масс.,
- b. комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата в количестве от приблизительно 0,005% до приблизительно 0,25% масс./масс.,
- c. эдетат в количестве от приблизительно 0,005% до приблизительно 1% масс./масс.,
- d. цитрат в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 1% масс./масс.,
- e. полисорбат 80 в количестве от 0,001% до приблизительно 0,01% масс./масс.,
- f. консервант,
- g. вкусовую добавку, подсластитель или их комбинацию, и
- h. водный жидкий носитель.

[00040] В некоторых вариантах осуществления хотят достигнуть конкретного значения pH для достижения желаемых свойств композиции по изобретению. В одном

неограничивающем примере, где консервант бензоат натрия используют в качестве противомикробного консерванта в композиции, наблюдали, что более низкое значение рН композиции приводит к более высокой эффективности консерванта. В некоторых вариантах осуществления композиция по изобретению имеет кислое значение рН, т.е. рН менее чем приблизительно 7. В некоторых вариантах осуществления композиция имеет рН от приблизительно 3 до приблизительно 6, или от приблизительно 4 до приблизительно 5,2.

[00041] Выбор антиоксиданта, пригодного для композиций по настоящему изобретению, является продуманным и основан на многих факторах, являющихся определенными для настоящего состава, способов введения и группы пациентов. Например, многие индивидуумы, страдающие от воспалительных заболеваний и состояний желудочно-кишечного тракта, например пищевода, склонны к аллергическим реакциям. Необходимо следить, чтобы избегать антиоксидантов, которые могут вызвать аллергические реакции у пациентов. Кроме того, необходимо предпринять усилия для маскировки неприятного вкуса и для получения имеющего приятный вкус состава, в частности, поскольку кортикостероиды, такие как будезонид, имеют горький вкус. Таким образом, можно избегать антиоксидантов, которые сами по себе имеют неприятный вкус. Было обнаружено, что комбинация аскорбиновой кислоты и аскорбата является не аллергенной, имеет приятный вкус и обеспечивает желаемый эффект защиты состава от окислительной деградации.

[00042] Настоящая заявка также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения, предупреждения или смягчения симптомов воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, например, пищевода, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество кортикостероида и антиоксиданта. Такие наборы, кроме того, могут включать, если желательно, один или несколько из различных общепринятых компонентов фармацевтического набора, например, таких как контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительными контейнерами и т.д., как хорошо понятно специалистам в данной области. Также в набор могут быть включены инструкции, либо в качестве вкладышей, либо в качестве ярлыков, на которых указаны количества компонентов, подлежащие введению, руководства по введению и/или руководства по смешению компонентов.

[00043] Устройства доставки важны не только для доставки фармацевтических композиций по изобретению, но также для предоставления надлежащей среды для хранения. Это включает защиту от микробной контаминации и химической деградации. Устройство и состав должны быть совместимыми, чтобы избежать потенциальной утечки или адсорбции. Устройство доставки (или его упаковка) необязательно может быть предоставлено с ярлыком и/или с инструкциями по применению, на которых указано, что композицию следует использовать, например, перорально.

[00044] Способы лечения

[00045] В другом аспекте предусматриваются способы лечения, предупреждения или смягчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, например пищевода, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество кортикостероида и антиоксидант. В одном варианте осуществления вводимая фармацевтическая композиция по существу не деградирует в присутствии кислорода. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят пероральным путем. В другом варианте осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой воспаление пищевода.

[00046] В некоторых вариантах осуществления введение фармацевтической композиции, описанной в настоящем описании, проводят индивидууму, у которого диагностирован эозинофильный эзофагит, воспалительное заболевание кишечника, вовлекающее пищевод, болезнь Крона, целиакия, патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, у индивидуумов, страдающих гипофункцией желчного пузыря), эозинофильное желудочно-кишечное воспаление, эозинофильный дуоденит, дуоденальная эозинофилия, функциональная диспепсия, промежуточный эзофагит, воспаление пищевода на фоне проглатывания щелочного/вызывающего раздражение вещества, персистирующее/рецидивирующее сужение пищевода любой этиологии и включающее проглатывание щелочного/вызывающего раздражение вещества, индуцируемый таблетками эзофагит, системные заболевания, врожденные заболевания, постхирургическое воспаление, промежуточный эзофагит, эпителиальная гиперплазия, базально-клеточная гиперплазия, удлинненные сосочки, расширенные сосуды в сосочках, грибковый эзофагит (например, *Candida turolopsis*, гистоплазма *Aspergillus* и т.д.), вирусный эзофагит (например, HSV, CMV, V2V), бактериальный эзофагит (например, туберкулез, актиномикоз, сифилис), коррозивный эзофагит, радиационный эзофагит, индуцированный химиотерапией эзофагит, болезнь "трансплантат против хозяина", кожное заболевание с вовлечением пищевода (например, буллезный пемфигоид, пемфигус обыкновенный, буллезный эпидермолиз, синдром Стивенса-Джонсона), болезнь Бехчета, саркоидоз, идиопатический эзофагит, эозинофильный гастрит, болезнь Менетрие, паразитарный гастрит, лимфоцитарный эзофагит, ассоциированный с воспалительным заболеванием кишечника эзофагит, паразитарный гастрит или гастроэнтерит. В конкретных вариантах осуществления индивидуум имеет эозинофильный эзофагит. В некоторых конкретных вариантах осуществления у индивидуума диагностировано желудочно-пищеводное рефлюксное заболевание (GERD), неэрозивное рефлюксное заболевание (NERD) или эрозивный эзофагит. В некоторых вариантах осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой воспаление желудка и/или тонкого кишечника, например, гастроэнтерит. В одном варианте осуществления воспаление желудочно-кишечного тракта представляет собой эозинофильный эзофагит (ЕЕ или ЕоЕ).

[00047] В определенных вариантах осуществления индивидуумом, которому вводят фармацевтическую композицию для лечения, предупреждения или облегчения воспаления или симптомов, ассоциированных с воспалением желудочно-кишечного тракта, является ребенок или младенец. В различных вариантах осуществления возраст ребенка или младенца составляет менее 16 лет, менее 12 лет, менее 8 лет, менее 6 лет, менее 4 лет или менее 2 лет.

ПРИМЕРЫ

[00048] ПРИМЕР 1: Оценка антиокислительного эффекта в различных концентрациях

[00049] Эффект аскорбата оценивали при различных концентрациях (от 0,005% до 0,25% масс./масс.). Данные стабильности иллюстративной композиции, описанной в настоящем описании, с различными количествами аскорбата и без него представлены в таблице 1 и на фиг.1. Сравнение составов будезонида (МВ-9 и МВ-9 с аскорбатом) представлено в таблице 1 ниже.

Таблица 1

Компонент	Функция	Композиция в % масс./масс.	
		МВ-9	МВ-9 с аскорбатом
Будезонид	Активный ингредиент	0,001-0,1	0,001-0,1
Микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, и/или Carbomer, и/или НРМС,	Модификатор вязкости	0-10	0-10
Мальтодекстрин	Модификатор	1-50	1-50
Декстроза	Вкусовая добавка	1-50	1-50
Динатрий EDTA	Хелатирующий	0,005-1	0,005-1
Лимонная кислота	Буфер	0,01-1	0,01-1
Цитрат натрия	Буфер	0,01-2	0,01-2
Полисорбат 80	Поверхностно-	0,001-0,01	0,001-0,01
Бензоат натрия	Консервант	0-1	0-1
Добавка со вкусом вишни	Вкусовая добавка	необязательная	необязательная
Аскорбиновая кислота и аскорбат натрия	Антиокислитель	-	0,005-0,25
Вода, очищенная	Разбавитель	Достаточное	Достаточное
Азот ^a	технологическая	--	---

a Азот используют для заполнения свободного пространства емкостей для составления, содержащих будезонид, и для продувания свободного пространства бутылок из желтого стекла, в которые упакован лекарственный продукт, таким образом,

количество не указано.

[00050] Значительное снижение 21-DHB наблюдали от 0,05% до 0,25% масс./масс. комбинации аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия в составе, как показано на фиг. 1.

[00051] С течением времени происходило обесцвечивание (видимое изменение цвета) композиции, которое могло быть связано с присутствием в составе аскорбиновой кислоты. Скорость изменения цвета возрастает по мере увеличения уровня аскорбиновой кислоты и возрастает по мере возрастания температуры хранения. Исходя из потребности в значительном снижении скорости появления 21-DHB и необходимости минимизировать степени изменения цвета, для применения в дальнейших испытаниях был выбран состав с концентрацией 0,1% масс./масс. комбинации аскорбиновой кислоты и аскорбата.

[00052] Поскольку могут быть осуществлены различные изменения описанного выше изобретения без отклонения от его сущности и объема, предполагается, что любой объект, содержащийся в приведенном выше описании или определенный в прилагаемой формуле изобретения, следует интерпретировать как описывающий и иллюстрирующий настоящее изобретение. Ввиду описанных выше идей являются возможными многие модификации и вариации настоящего изобретения. Таким образом, настоящее описание охватывает все такие альтернативы, модификации и вариации, которые входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00053] Все патенты, заявки, публикации, способы тестирования, источники литературы и другие материалы, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме, как если бы они физически присутствовали в настоящем описании.

[00054]

1. Liacouras C A, Ruchelli E. Eosinophilic esophagitis. *Cuff. Opin. Pediatr.* 2004; 16:560-6.
2. Kelly K J, Lazenby A J, Rowe P C, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid based formula. *Gastroenterology* 1995; 109: 1503-12.
3. Fogg M I, Ruchelli E, Spergel J M. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112:796-7.
4. Mishra A, Hogan S P, Brandt E B, Rothenberg M E. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J. Clin. Invest* 2001; 107:83-90.
5. Spergel J M, Beausoleil J L, Mascarenhas M, Liacouras C A. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109:363-8.
6. Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr. Dev. Pathol.* 1999; 2:15-8.
7. Steiner S J, Gupta S K, Croffie J M, Fitzgerald J F. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99:801-5.

8. Orenstein S R, Shalaby T M, Di Lorenzo C, et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95:1422-30.
9. Rothenberg M E, Mishra A, Collins M H, Putnam P E. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108:891-4.
10. Ravelli A M, Villanacci V, Ruzzenenti N, et al. Dilated Intercellular Spaces: A Major Morphological Feature of Esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42:510-515.
11. Steiner S J, Kernek K M, Fitzgerald I F. Severity of Basal Cell Hyperplasia Differs in Reflux Versus Eosinophilic Esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42:506-509.
12. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stoke M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective comparative study on pathologic biopsy. *J. Clin. Pathol.* 2006; 59:1175-80.
13. Croese J, Fairley S K, Masson J W, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58:516-22.
14. Aceves S, Newbury RO, Dohil R, Schwimrner J, Bastian J. Distinguishing Eosinophilic Esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006; 41(3):252-6.
15. Straumann A, Simon H U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115:418-9.
16. Cherian S, Smith N M, Forbes D A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch. Dis. Child* 2006; 91:1000-4.
17. Sant'Anna A M, Rolland S, Fournet J C, et al. Eosinophilic Esophagitis in Children: Symptoms, Histology and pH Probe Results. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004; 39:373-377.
18. Potter J W, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 59:355-61.
19. Parfitt J R, Gregor J C, Suskin N G, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod. Pathol.* 2006; 19:90-6.
20. Desai T K, Stecevic V, Chang C H, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61:795-801.
21. Straumann A, Spichtin H P, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660-9.
22. Spergel J M, Andrews T, Brown-Whitehorn T F, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 95:336-43.
23. Kagalwalla A F, Sentongo T A, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4:1097-102.
24. Markowitz J E, Spergel J M, Ruchelli E, Liacouras C A. Elemental diet is an effective

treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:777-82.

25. Liacouras C A, Wenner W J, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 26:380-5.

26. Teitelbaum J E, Fox V L, Twarog F J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216-25.

27. Faubion W A, Jr., Perrault J, Burgart L J, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27:90-3.

28. Aceves S, Dohil R., Newbury R O, Bastian J F. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116:705-6.

29. Noel R J, Putnam P E, Collins M H, et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2:568-75.

30. Remedios M, Campbell C, Jones D M, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 63:3-12.

31. Dohil R, Newbury R O, Sellers Z M, et al. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J. Pediatr.* 2003; 14:224-30.

32. Cheung K M, Oliver M R, Cameron D J, et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2003;37:498-503.

33. Fox V L, Nurko S, Furuta G T. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56:260-70

34. Budin C, Villard-Truc F, Rivet C, et al. [Eosinophilic esophagitis: 3 case reports]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2005; 29:73-5.

35. Noel R J, Putnam P E, Rothenberg M E. Eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:940-1.

36. Guajardo J R, Plotnick L M, Fende J M, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J. Pediatr.* 2002; 141:576-81.

37. Liacouras C A, Spergel J M, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3:1198-206.

38. Liacouras C A. Eosinophilic esophagitis: treatment in 2005. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22:147-152.

39. Spergel IM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7:274-8.

40. Plaza-Martin, AM, Jimenez-Feijoo R, Andaluz C, Giner-Munoz MT, Martin-Mateos MA, Piquer-Gibert M, Sierra-Martinez JI. Polysensitization to aeroallergens and food in eosinophilic esophagitis in a pediatric population. *Alergol. Immunopathol.* 2007; 35:35-7.

41. Nicolazzo, JA, Reed, BL, Finnin, BC. Buccal penetration enhancers - how do they

really work? *J. Controlled Release* 2005; 105:1-15.

42. Furuta, GT, Liacouras, CA, Collins, MH, Sandeep, KG, Justinich, C, Putnam, PE, Bonis, P, Hassan, E, Straumann, A, Rothenberg, ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-1363.

43. Aceves, SS, Bastian JF, Newbury, RO, Dohil, R. Oral viscous budesonide: A potential new therapy for eosinophilic esophagitis. *Amer. Journal of Gastroenterology* 2007; 102:1-9.

44. Rothenberg M E. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113:11-28.

45. Garrett J K, Jameson S C, Thomson B, Collins M H, Wagoner L E, Freese, D K, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113:115-9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая кортикостероид и антиоксидант, где антиоксидант содержит комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата, и где фармацевтическая композиция по существу не деградирует в присутствии кислорода.
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где композиция по существу не содержит примесей, образованных в результате окислительной деградации, после хранения в течение одного месяца.
3. Фармацевтическая композиция по п.2, где композиция по существу не обесцвечивается после хранения в течение одного месяца.
4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где композиция по существу не содержит примесей, образованных посредством окислительной деградации, и по существу не обесцвечивается после хранения в течение двух месяцев.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, где композиция по существу не содержит примесей, образованных посредством окислительной деградации, и по существу не обесцвечивается после хранения в течение трех месяцев.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где после хранения в течение двух месяцев композиция содержит менее 0,2% примесей, образованных посредством окислительной деградации.
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где кортикостероид представляет собой будезонид.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где кортикостероид представляет собой будезонид и антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия.
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.2-8, где кортикостероид представляет собой будезонид, антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия, и примеси, образованные посредством окислительной деградации, содержат 21-дегидробудезонид.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-9, имеющая рН от приблизительно 4 до приблизительно 5,2.
11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-10, дополнительно содержащая консервант.
12. Фармацевтическая композиция по п.11, где консервант выбран из бензоата натрия и сорбата калия.
13. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-12, где комбинация аскорбиновой кислоты и аскорбата присутствует в количестве от приблизительно 0,01% до приблизительно 0,5% масс./масс. композиции.
14. Способ лечения, предупреждения или облегчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение

индивидууму фармацевтической композиции, содержащей кортикостероид и антиоксидант, где антиоксидант содержит комбинацию аскорбиновой кислоты и фармацевтически приемлемого аскорбата.

15. Способ по п.14, где кортикостероид представляет собой будезонид.

16. Способ по пп.14 или 15, где кортикостероид представляет собой будезонид и антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия.

17. Способ по любому из пп.14-16, где возраст индивидуума составляет менее 16 лет.

18. Способ по любому из пп.14-17, где возраст индивидуума составляет менее 12 лет.

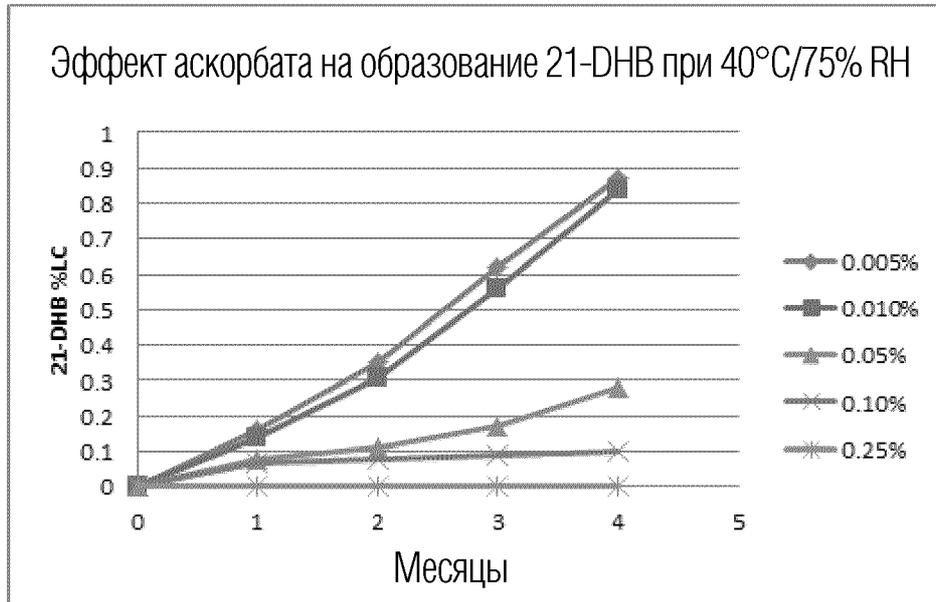
19. Способ по любому из пп.14-18, где способ лечения, предупреждения или облегчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, представляет собой способ лечения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями пищевода.

20. Способ по любому из пп.14-19, где воспалительное заболевание пищевода представляет собой эозинофильный эзофагит.

21. Набор для лечения, предупреждения или облегчения симптомов и воспаления, ассоциированных с воспалительными заболеваниями и состояниями желудочно-кишечного тракта, у индивидуума, нуждающегося в этом, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую кортикостероид и антиоксидант, где антиоксидант содержит комбинацию аскорбиновой кислоты и ее фармацевтически приемлемого аскорбата, и где фармацевтическая композиция по существу не деградирует в присутствии кислорода.

22. Набор по п.21, где кортикостероид представляет собой будезонид и антиоксидант представляет собой комбинацию аскорбиновой кислоты и аскорбата натрия.

По доверенности



ФИГ. 1