

(19) **KG** (11) **1144** (13) **C1** (46) **30.04.2009**

(51)⁷ (51) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПАТЕНТНАЯ СЛУЖБА
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)

(21) 20050023.1

(22) 12.01.2005

(31) 0213739.6

(32) 14.06.2002

(33) GB

(46) 30.04.2009, Бюл. №4

(86) PCT/GB 03/02557 (13.06.2003)

(56) Заявка WO 9701337, кл. G01F 1/66, 1997; Патент EP 0780127, кл. A61K 31/57, 31/58, 1997; PORTMANNDETAL Acceptability of local treatment of allergic rhinitis with a combination of corticoid (beclomethasone) and an antihistaminic (azelastine) // Abstract. Revue de Laryngologie-otologie-rhinologie. France: – 2000. – vol. 121. no. 4, 2000. – P. 273-279; BUSSE W.W. ET AL. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma // American journal of respiratory and critical care medicine, American Lune association, New York: - vol. 153. – no. 1. – 1996. – P. 122-127.

(71)(73) СИПЛА ЛИМИТЕД (IN)

(72) ЛУЛЛА, Амар (IN); МАЛХОТРА, Джина (IN)

(54) **Комбинация азеластина и стероидов и способ её приготовления и применения**

(57) Фармацевтический продукт или состав, содержащий азеластин или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную и стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, предпочтительно в форме, подходящей для лечения носа или глаз. 20 н. п. и 28 з. п. ф-лы, 13 пр., 13 табл.

Изобретение относится к фармацевтическим продуктам и составам, в частности к фармацевтическим продуктам и составам для предотвращения или минимизации аллергических реакций. Такие аллергические реакции, в общем, содержат аллергенные и вазомоторные симптомы и риновирусные симптомы.

Известно использование антигистаминов в спреях для носа и в глазных каплях для лечения состояний, относящихся к аллергическим. Так, например, известно использование ан-

тигистаминового азеластина (обычно в виде соли гидрохлорида) в качестве носового спрея против сезонных и постоянных аллергических ринитов, или в качестве глазных капель против сезонных и постоянных аллергических конъюнктивитов.

Также известно, использование для лечения этих состояний кортистериоидов, которые подавляют воспалительные явления носа и глаз. Среди кортистериоидов, известных для носового использования, имеются например, такие как беклометазон, мометазон, флутиказон, будесонид и циклосенид. Кортистериоиды, известные для глазного применения, это, например, такие как бетаметазоновый натрий, дексаметазоновый натрий и ацетат преднизолона.

Задачей изобретения является получение фармацевтически приемлемого состава, который комбинировал бы антигистаминовое и стериодное лечение, толерантное для исходных составляющих без существенного снижения потенциальных возможностей этих составляющих препаратов.

В настоящее время мы выявили, что, азеластин (4-[(4-хлорфенил) метил] -2- (гексагидро-1-метил-1 Н-ацепин -4-ил) -1(2Н) -фталазинон), или фармацевтически приемлемая его соль, сольват или их физиологически функциональные производные, предпочтительно в форме соли и более предпочтительно в форме соли гидрохлорида, может быть без потери преимуществ скомбинирован со стероидом, или фармацевтически приемлемой его солью, сольватом или их физиологически функциональным производным, для получения эффективного комбинационного продукта или состава преимущественно для лечения носа или глаз. Эта комбинация может обеспечить в режиме однократного введения, антигистаминовые свойства азеластина и антивоспалительные (и/или другие) свойства стероида без существенного влияния одного на другое, или неблагоприятных реакций между исходными составляющими.

Изобретение обеспечивает фармацевтический состав, содержащий азеластин или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную и стероид, предпочтительно кортистериоид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, предпочтительно в форме, подходящей для лечения носа или глаз.

Термин «физиологически функциональная производная» здесь используется для обозначения химической производной любого специфического терапевтического агента, описанного здесь, имеющей тождественную или сходную физиологическую функцию, что и свободный базовый терапевтический агент и, к примеру, конвертируемый у него в теле.

Согласно изобретению, примерами физиологически функциональных производных являются сложные эфиры.

Предпочтительной формой изобретенного состава являются капли для носа, глазные капли, спреи для носа, носовые ингаляционные растворы или аэрозоли или инсуфляционные (вдуваемые) порошки.

Предпочтительные формы использования изобретения могут содержать стабильные водные растворы азеластина или один или более одного из его солей в комбинации со стероидами, в качестве которых могут быть мометазон, флутиказон, будесонид или циклосенид, которые могут быть использованы в виде ингаляционного раствора, аэрозоля, находящегося под давлением, глазных капель или носовых капель, и в особенно предпочтительной форме воплощения - в форме спрея (предпочтительно спрея для носа). Спрей, к примеру, может быть получен использованием традиционной нажимной спрей-бутылки или насосного распылителя. Также возможно использование сжатых газовых аэрозолей. В предпочтительной форме осуществления должно высвобождаться от 0,03 до 3 мг азеластиновой основы и от 0,05 до 0,15 мг стероидов за одно отдельное действие.

Состав предпочтительно содержит консервант и/или стабилизатор. К примеру: эдетовая кислота (этилен-диамин-тетра-уксусная кислота) и его соли щелочных металлов (например, диалкалиевые соли, динатриевая соль, кальциевая соль, кальциево-натриевая соль), низкие алкил р-гидроксибензоаты, хлоргексидин (например, в форме ацетата или глюконата) и фенил борат ртути. Другими подходящими консервантами являются: фармацевтически полезные четвертичные соединения аммония, например хлорид цетилпиридиниума, бромид тетрадецилтриметил аммония, общеизвестный как «сертимид»; хлорид бензил-диметил -[2-[2-[р-(1,1,3,3-тетраметил-бутил) фенокси] этокси]-аммония], общеизвестный как «хлорид бензетония» и миристиловый хлорид пиколиния. Каждый из этих компонентов может быть использован в концентрации от 0,002 до 0,05%, например 0,02% (вес/объем в жидких составах, вес/вес в других случаях). Предпочтитель-

ными консервантами среди четвертичных соединений аммония являются хлорид алкилбензил диметил аммония и его смеси, например соединения, известные как «хлориды бензалкония».

Общее количество консервантов в составах (растворах, мази, и т.д) колеблется от 0,001 г до 0,10 г, предпочтительно 0,01 г на 100 мл раствора /сусpenзии или 100 г состава.

В случае консервантов, следующие количества отдельных веществ могут быть, к примеру, использованы: симеросол 0,002-0,02%; хлорид бензалкония 0,002-0,02% (в комбинации с симеросолом количество симеросола, например, равно от 0,002 до 0,005%); ацетат или глюконат хлоргексидина от 0,01 до 0,02%; фениловый нитрат/борат, ацетат ртути 0,002-0,004%; сложный эфир р-гидроксибен-зоиковых кислот (например, смесь сложного эфира метила и сложного эфира пропиля в отношении 7:3) предпочтительно 0,05-0,15, более предпочтительно 0,1%.

Используемые консерванты предпочтительно являются комбинацией эдетовой кислоты (например, соль динатрия) и хлорида бензалкония. В этой комбинации эдетовая кислота предпочтительно используется в концентрации от 0,05% до 0,1%, хлорид бензалкония предпочтительно используется в концентрации от 0,005 до 0,05%, более предпочтительно 0,01%.

В случае растворов/сусpenзий речь всегда идет о процентах вес/объём, в случае твердых и полутвердых составов - о процентах вес/вес состава.

Другими вспомогательными веществами, которые могут использоваться в изобретенных составах, являются: поливинил пиролидон, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, такие как триолеат сорбита, полиэтоксилированные сложные эфиры сорбита и жирных кислот (например, полиэтоксилированный триолеат сорбита), олеат сорбимакрогона, синтетические амфотензиды (тритоны), этилен оксидные эфиры продуктов конденсации октилфенолформальдегида, фосфаты такие как лецитин, полиэтоксилированные жиры, полиэтоксилированные олеотриглицериды и полиэтоксилированные жирные спирты. В этом контексте, полиэтоксилированный означает, что соответствующие вещества содержат цепи полиоксиэтилена, степень полимеризации которых лежит между 2 и 40, в частности между 10 и 20. Эти вещества предпочтительно используются, чтобы улучшить растворимость азеластин - компонента.

По выбору можно использовать дополнительные изотонические агенты. Изотонические агенты, которые могут использоваться, это, к примеру: сахароза, глюкоза, глицерин, сорбит, 1,2-пропилен глюкол и NaCl.

Изотонические агенты приспособливают осмотическое давление состава к осмотическому давлению носовых секреций. Для этой цели эти вещества в каждом случае должны использоваться в таком количестве, чтобы, к примеру в случае растворов, достигать снижения точки замерзания от 0,5 до 0,56°C в сравнении с чистой водой.

В примере 1, возможно использование вместо NaCl, например, на 100 мл раствора: глюкозы 1H₂O 3,81 г; сахарозы 6,35 г; глицерина 2,2 г; 1,2-пропилен глюколя 1,617 г; сорбита 3,84 г (в случае использования смесей этих веществ соответственно меньшее количество веществ может быть использовано).

Более того, согласно изобретению, возможно добавление сгущающих агентов в растворы и дать раствору вязкость примерно от 1,5 до 3, предпочтительно 2 мPa, чтобы предотвратить слишком быстрое его вытекание из носа.

Такими сгущающими агентами могут, например, быть: производные целлюлозы (например, сложный эфир целлюлозы) в которых гидрооксидные группы целлюлозы частично эфирируются низкими ненасыщенными алифатическими алкоголями и/или низкими ненасыщенными алифатическими оксиалкоголями (например, метиловая целлюлоза, карбоксиметиловая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза), желатин, поливинилпирролидон, трагант, этоксоза (растворимые в воде вяжущие и сгущающие агенты на основе этиловой целлюлозы), альгиновая кислота, поливиниловый спирт, полиакриловая кислота, пектин и эквивалентные агенты. Если эти вещества содержат кислотные группы, то соответствующие физиологически приемлемые соли также могут применяться.

Для этой цели могут быть применены гидроксипропил целлюлозы (0,1% по весу состава), авицел RC 591 или CL11(0,65-3,0% по весу состава).

Также возможно добавление в составы буферных веществ, таких как лимонной кислоты / натрия гидросульфат борат, фосфаты (натрия гидрогенортфосфат, динатрия гидрогенфосфат), трометамол или эквивалентные традиционные буферы, чтобы, например, регулировать pH от 3 до 7, предпочтительно от 4,5 до 6,5.

Количество лимонной кислоты, например, составляет 0,01-0,14 г, предпочтительно 0,04-0,05 г, количество динатрия гидрогенфосфата – от 0,1 до 0,5 г, предпочтительно от 0,2 до 0,3 г, на 100 мл раствора. Приведенные веса в каждом случае относятся к безводным веществам.

В случае растворов и суспензий, максимум общей концентрации активного агента и буфера меньше чем 5%, в частности меньше чем 2% (вес/объем).

Для носовых применений, используемые растворы или суспензии предпочтительно применяются в виде аэрозолей, т.е. в форме мелкого разбрзгивания в воздухе или в другом традиционном газе-носителе, посредством, например, традиционных насосных распылителей.

Применение в качестве дозирующих аэрозолей также возможно. Дозирующие аэрозоли определяются как упаковки, находящиеся под давлением, содержащие азеластин или его соли в комбинации со стероидом, в форме раствора или суспензии в так называемом пропелленте. Пропеллентом может быть жидкий, находящийся под давлением хлорированный, фторированный гидроуглерод или смеси различных хлорированных, фторированных гидроуглеродов, а также пропан, бутан, изобутен или их смеси между собой или с хлорированными, фторированными гидрокарбонами, которые находятся в газообразном состоянии при атмосферном давлении и комнатной температуре. Гидрофтороуглероды (HFC), такие как HFC 134a и HFC 227a также могут быть использованы, и они предпочтительны с точки зрения охраны окружающей среды. Упаковка, находящаяся под давлением, имеет дозирующий или мерительный клапан, который при приведении в действие, высвобождает определенное количество раствора или суспензии медикамента. Следующее за этим быстрое распыление пропеллента переводит раствор или суспензию азеластина в мельчайшие капельки или частички, которые могут быть разбрзганы в нос или могут вдыхаться в нос. Определенные пластиковые аппликаторы могут быть использованы для приведения в действие клапана и направления спрейной суспензии в нос. При применении в виде аэрозоли, также возможно использование традиционных адаптеров.

Особо предпочтительные формы осуществления данного изобретения описываются далее и, разумеется, будет понятно, что любое предыдущее описание характеристик подходящих ингредиентов и составов может быть также применено для следующих продуктов и составов настоящего изобретения.

Поэтому понятно, что настоящее изобретение далее предлагает фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в аэрозольном составе, предпочтительно вместе с пропеллентом, подходящим для измерительно-дозирующей ингаляции, и (ii) по крайней мере, один стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в аэрозольном составе, предпочтительно вместе с пропеллентом, подходящим для измерительно-дозирующей ингаляции, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых указано лечение одним или более антигистаминном и/или одним или более стероидом.

Настоящее изобретение также предлагает аэрозольный состав, предпочтительно подходящий для измерительно-дозирующей ингаляции и содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, (ii) и, по крайней мере, один стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, вместе с пропеллентом.

Также понятно из вышеприведенного, что соответствующие терапевтические агенты комбинированного препарата могут назначаться одновременно, либо в подобных либо в различных фармацевтических составах, или раздельно, или последовательно.

Если имеется раздельное или последовательное лечение, то понятно, что последовательно назначенные терапевтические агенты должны назначаться пациенту в определенный временной промежуток так, чтобы достигнуть, или в частности оптимизировать, вышеуказанные преимущества синергетического терапевтического эффекта комбинированного препарата, который присутствует в фармацевтическом продукте согласно настоящему изобретению.

Подходящими пропеллентами для использования в фармацевтических продуктах составов, представленных настоящим изобретением, являются 1,1,1,2-тетрафтор-этан (HFA 134a) или 1,1,1,2,3,3,3,-гектафторпропан (HFA 227), или их комбинации, или монофтор трихлорметан и дихлор дифторметан, в 1,1,1,2-тетрафторэтане (HFA 134a) или в 1,1,1,2,3,3,3,-гектафторпропане (HFA 227), предпочтительно в HFA 134a.

Фармацевтический аэрозольный состав согласно настоящему изобретению далее содержат предпочтительно полярные со-растворители, такие как C₂₋₆ алифатические спирты и полиоли, например, этанол, изопропанол и пропилен глюкол, с частым предпочтением, отдаваемым этанолу. Предпочтительно, концентрация со-растворителя лежит примерно в пределах от 2 до 10% по весу всего состава, типичные значения –до 5%.

Фармацевтический аэрозольный состав согласно настоящему изобретению может далее содержать один или более сурфактантов (поверхностно-активных соединений). Такие сурфактанты могут включаться для стабилизации состава и для смазки клапанной системы. Наиболее часто используемыми сурфактантами в аэрозольных составах являются масла естественного происхождения, такие как кукурузное масло, оливковое масло, хлопковое масло и подсолнечное масло, а также фосфолипиды. Подходящими сурфактантами могут быть лецитин, олеиновая кислота и олеат сорбита.

Другим предпочтительным осуществлением данного изобретения может быть состав или продукт, представленный в форме вдуваемого порошка, в котором максимальный размер частицы вещества не превышает 10 мкм предпочтительно. Азеластин или его соли, и стероид могут быть смешаны с инертным несущим веществом или нанесены на инертные несущие вещества. Несущие вещества, которые могут быть использованы, это, к примеру: сахара, такие как глюкоза, сахароза, лактоза и фруктоза. А также крахмалы и производные крахмала, олигосахариды такие как дектрины, циклодекстрины и их производные, поливинилпиролидон, альгиновая кислота, тилоз, кремниевая кислота, целлюлоза, производные целлюлозы (например, сложный эфир целлюлозы), сахарные алкогали, такие как маннитол или сорбит, карбонат кальция, фосфат кальция и др.

В одном осуществлении терапевтические агенты имеют размер частицы меньше чем 10 мкм, предпочтительно меньше чем 5 мкм.

Использование вдуваемых порошков может представлять предпочтительное осуществление данного изобретения, и настоящим изобретением предлагается фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный как вдуваемый порошок, и (ii) по крайней мере, один стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, или их физиологически функциональную производную, представленный как вдуваемый порошок, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых указано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

Также понятно из вышеприведенного, что соответствующие терапевтические агенты комбинированного препарата могут назначаться одновременно, либо в подобных, либо в других вдуваемых порошковых составах, или раздельно, или последовательно.

Если имеется раздельное или последовательное лечение, то понятно, что последовательно назначенные терапевтические агенты должны назначаться пациенту в определенный временной промежуток так, чтобы достигнуть, или в частности оптимизировать, вышеуказанные преимущества синергетического терапевтического эффекта комбинированного препарата, который присутствует в фармацевтическом продукте согласно настоящему изобретению.

Настоящее изобретение также представляет вдуваемый порошковый состав содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, и (ii) по крайней мере, один стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

Сухие вдуваемые порошковые составы настоящего изобретения могут быть полезными, когда требуется, чтобы терапевтические агенты, применяемые согласно настоящему изобретению, сохраняются в носовой полости, и системные сторонние эффекты могут быть минимизированы или устраниены. Далее, сухие порошковые смеси, как предложено настоящим изобретением, могут быть полезными, так как сохранение в слизистой оболочке носа азеластина, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или их физиологически функциональной производной, улучшается, и горькие вкусовые ощущения связанные с применением жидких антигистаминовых составов, значительно сокращаются, в то время как синергетический терапевтический эффект комбинации азеластин/стериод, предлагаемый настоящим изобретением, сохраняется. В случае сухого вдуваемого порошкового состава азеластина со стериодом, имеющего средний размер частиц меньше чем 10 мкм, терапевтические агенты могут быть введены в первую очередь в желаемый целевой орган - в слизистую оболочку носа.

Сухой порошковый вдуваемый состав согласно настоящему изобретению может управляться использованием вдувателя, который может производить мелкие облачка сухого порошка. Вдуватель (инсуфлятор) предпочтительно снабжается средствами, обеспечивающими лечение, заранее определенным количеством состава или продукта как предложено настоящим изобретением. Порошок может быть использован непосредственно с инсуфлятором, который снабжается бутылочкой или контейнером для порошка, или порошок может заполняться в капсулу или картидж, в такую как желатиновая капсула, или в другое отдельное дозирующее устройство, адаптированное для лечения. Инсуфлятор предпочтительно имеет средства открывания капсулы или другого дозирующего устройства.

Предпочтительные комбинации терапевтических агентов, применяемых в фармацевтическом продукте или составе согласно настоящему изобретению (в частности в спреях или каплях для нос, аэрозолях или вдуваемых продуктах и составах, как описано выше), содержат один из любых следующих комбинаций.

Настоящее изобретение поэтому предлагает фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, и (ii) по крайней мере, один стероид, выбранный из группы, состоящей из флутиказона, мометазона и их фармацевтически приемлемых сложных эфиров, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом. Соответственно сложные эфиры могут быть выбраны из пропионата флутиказона, валерата флутиказона, фуроата мометазона и моногидрата фуроата мометазона.

Настоящее изобретение также предлагает фармацевтический состав, содержащий (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, и (ii) по крайней мере, один стероид, выбранный из группы, состоящей из флутиказона, мометазона и их фармацевтически приемлемых сложных эфиров, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем для этого. Соответственно сложные эфиры могут быть выбраны из пропионата флутиказона, валерата флутиказона, фуроата мометазона и моногидрата фуроата мометазона.

В случае спрея для носа, особенно предпочтительный состав, предлагаемый настоящим изобретением, - это спрей, содержащий азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль (предпочтительно гидрохлорид азеластина), вместе с мометазоном либо в свободной форме, либо в форме сложного эфира, предпочтительно фуроата мометазона.

Специфические комбинации терапевтических агентов, применяемых в фармацевтических продуктах и составах, согласно настоящему изобретению, включают один из следующих комбинаций:

- гидрохлорид азеластина и пропионат флутиказона;
- гидрохлорид азеластина и валерат флутиказона;
- гидрохлорид азеластина и фуроат мометазона; и
- гидрохлорид азеластина и моногидрат фуроата мометазона.

Также настоящим изобретением предлагается способ профилактики или лечения людей, которым предписано лечение одним или более антигистамином и/или одними или более стероидом, включающим лечение терапевтически эффективным количеством фармацевтического продукта, как описано выше по существу, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного лечения таких состояний.

Настоящее изобретение также предлагает способ профилактики или лечения людей, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом, включающий в себя лечение терапевтически эффективным количеством фармацевтического состава как описано выше по существу.

Также настоящим изобретением предлагается фармацевтический продукт для использования в производстве медикаментов для профилактики или лечения людей, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении таких состояний.

Настоящим изобретением далее предлагается способ приготовления фармацевтического продукта, как описано выше по существу. Этот способ включает приготовление комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписаны один или более антигистамин и/или один или более стероид, и содержащего (i) азеластин, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их

физиологически функциональную производную, (ii) и, по крайней мере, один стероид, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или их физиологически функциональную производную.

Настоящим изобретением также предлагается способ приготовления фармацевтического состава, описанного выше по существу. Этот способ включает смешивание фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя с: (i) азеластином, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или их физиологически функциональной производной, и (ii) по крайней мере, одним стероидом, или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или их физиологически функциональной производной.

Предпочтительные фармацевтические составы согласно настоящему изобретению могут представлять собой вдуваемые порошковые составы, спреи для носа, ингаляционные решения для носа или аэрозоли, которые по существу описаны выше.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые никоим образом не ограничивают сферу действия изобретения. В примерах, где перечисляются только ингредиенты составов согласно настоящему изобретению, эти составы готовятся по способу, хорошо известному из современного уровня техники.

Пример 1.

Спрей для носа или капли для носа с 0,1% гидрохлорида азеластина в качестве активного ингредиента и с 0,1% стероида.

Пример 1

№	Ингредиенты	Количество, % вес/объем
1	Гидрохлорид азеластина	0,1%
2	Стероид	0,1%
3	Эдетат динатрия	0,005%
4	Хлорид натрия	0,9%
5	Хлорид бензалкониума	0,001%
6	Авицел RC 591	1,2%
7	Моногидрат лимонной кислоты	0,2%
8	Додекагидрат гидрогенного фосфата динатрия	0,1%
9	Очищенная вода	В достаточном количестве

Пример 2

Спрей для носа и капли для носа с азеластином и стероидом*

№	Ингредиенты	Кол-во (%вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина	0,10
2	Пропионат флутиказона	0,0357
3	Глицерин	2,60
4	Авицел RC 591	1,35
5	Полисорбат 80	0,025
6	Хлорид бензалкониума	0,01
7	Фенил этиловый спирт	0,25
8	Очищенная вода	В достаточном количестве

*Каждый спрей поставляет гидрохлорид азеластина (140 мкг) и пропионат флутиказона (50 мкг).

Пример 3

Спрей для носа и капли для носа с азеластином и стероидом*

№	Ингредиенты	Кол-во (%вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина	0,10

2	Валерат флутиказона	0,0357
3	Глицерин	2,60
4	Авицел RC591	1,20
5	Полисорбат 80	0,030
6	Хлорид бензалкониума	0,01
7	Фенил этиловый спирт	0,25
8	Очищенная вода	В достаточном количестве

*Каждый спрей поставляет гидрохлорид азеластина (140 мкг) и валерат флутиказона (50 мкг).

Пример 4

Спрей для носа и капли для носа с азеластином и стероидом*

№	Ингредиенты	Кол-во (%вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина	0,10
2	Пропионат флутиказона	0,0714
3	Глицерин	2,60
4	Ависел RC581	1,35
5	Полисорбат 80	0,025
6	Хлорид бензалкониума	0,01
7	Фенил этиловый спирт	0,25
8	Очищенная вода	В достаточном количестве

*Каждый спрей поставляет гидрохлорид азеластина (140 мкг) и пропионат флутиказона (50 мкг).

Пример 5

Спрей для носа и капли для носа с азеластином и стероидом

№	Ингредиенты	Количество (% вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина	0,10
2	Фуроат мометазона	0,05173
3	Глицерин	2,30
4	Эдетат динатрия	0,005
5	Полисорбат 80	0,0125
6	Авицел RC581	1,35
7	Хлорид бензалкониума	0,01
8	Моногидрат лимонной кислоты	0,20
9	Додекагидрат гидрогенного фосфата динатрия	0,1
10	Очищенная вода	В достаточном количестве

Пример 6

Спрей для носа и капли для носа с азеластином и стероидом*

№	Ингредиенты	Количество (% вес/вес)

1	Гидрохлорид азеластина	0,10
2	Моногидрат фуроата мометазона	0,05173
3	Глицерин	2,60
4	Авицел CL 611	2,295
5	Полисорбат 80	0,0125
6	Хлорид бензалкониума	0,01
7	Фенил этиловый спирт	0,25
8	Очищенная вода	в достаточном количестве

* Каждый спрей поставляет гидрохлорид азеластина (140мкг) и фуроат мометазона (50мкг).

Пример 7

Измерительно-дозирующий ингалятор для носа с азеластином и стероидом

№	Ингредиенты	Количество в мкг
1	Гидрохлорид азеластина	140
2	Моногидрат фуроата мометазона	50
3	HFA 134a	в достаточном количестве
4	Лецитин	0,1%
5	Спирт	(до 5%)

Пример 8

Измерительно-дозирующий ингалятор для носа с азеластином и стероидом

№	Ингредиенты	Количество в мкг
1	Гидрохлорид азеластина	140
2	Пропионат флутиказона	50
3	HFA 134a	в достаточном количестве
4	Сорбитан триолеат	0,1%
5	Спирт	(до 5%)

Пример 9

Измерительно-дозирующий ингалятор для носа с азеластином и стероидом

№	Ингредиенты	Количество в мкг
1	Гидрохлорид азеластина	140
2	Пропионат флутиказона	100
3	HFA 134a	в достаточном количестве
4	Олеиновая кислота	0,1%

Пример 10

Измерительно-дозирующий ингалятор для носа с азеластином и стероидом

№	Ингредиенты	Количество в мкг

1	Гидрохлорид азеластина	140
2	Валериат флутиказона	50
3	HFA 134a	в достаточном количестве
4	Спирт	(до 5%)

Пример 11

Вдуваемые порошки, содержащие азеластин и стероид

№	Ингредиенты	Количество (% вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина (микронизированный)	140 мкг
2	Пропионат флутиказона	50 мкг
3	Лактоза	в достаточном количестве (до 25 мкг)

Пример 12

№	Ингредиенты	Количество (% вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина (микронизирован-	140 мкг
2	Пропионат флутиказона	100 мкг
3	Маннитол	в достаточном количестве (до 30 мкг)

Пример 13

№	Ингредиенты	Количество (% вес/вес)
1	Гидрохлорид азеластина (микронизирован-	140 мкг
2	Пропионат флутиказона	250 мкг
3	Лактоза	в достаточном количестве (до 30 мкг)

Формула изобретения

1. Фармацевтический состав, содержащий азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, и стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, предпочтительно в форме, подходящей для лечения носа или глаз.

2. Фармацевтический состав по п. 1, отличающийся тем, что названный азеластин присутствует в виде гидрохлорида азеластина.

3. Состав по п. 1 или по п. 2, отличающийся тем, что стероидом является мометазон или его фармацевтически приемлемый эфир, флутиказон или его фармацевтически приемлемый эфир, циклосенид, в любой хиральной форме или смеси.

4. Состав по п. 3, отличающийся тем, что стероидом является фуроат мометазона, моногидрат фуроата мометазона, пропионат флутиказона или валерат флутиказона.

5. Состав по п. 1, или по п. 2, или по п. 3, или по п. 4, отличающийся тем, что содержит стероид в количестве примерно от 50 микрограмм/мл до 5мг/мл состава.

6. Состав по любому из пунктов 1-5, отличающийся тем, что частицы состава имеют размер меньше, чем примерно 10 мкм, предпочтительно меньше, чем 5 мкм.

7. Состав по любому из пунктов 1-6, отличающийся тем, что является супензией, содержащей азеластин или фармацевтически приемлемую соль азеластина в количестве от 0.0005 до 2% (вес/вес состава), и стероид в количестве от 0,5 до 1,5% (вес/вес состава).

8. Состав по п. 7, отличающийся тем, что содержит азеластин или его соль в количестве от 0,001 до 1% (вес/вес состава), и стероид в количестве от 0,5 % до 1,5% (вес/вес состава).

9. Состав по любому из пунктов 1-8, отличающийся тем, что содержит сурфактант (поверхностно-активное соединение).

10. Состав по п. 9, отличающийся тем, что содержит полисорбат-сурфактант или полиоксамер-сурфактант.

11. Состав по п. 9 или по п. 10, отличающийся тем, что содержит примерно от 50 микрограмм до 1 миллиграмма сурфактанта на миллилитр состава.

12. Состав по любому из пунктов 1-11, отличающийся тем, что также содержит изотоник-агент.

13. Состав по п. 12, отличающийся тем, что изотоник-агентом является хлорид натрия, сахароза, глюкоза, глицерин, сорбит или 1,2-пропилен глюкол.

14. Состав по любому из пунктов 1-13, отличающийся тем, что содержит, по крайней мере, один буфер, консервант и супендирующий или сгущающий агент.

15. Состав по п. 14, отличающийся тем, что консервантом являются эдетовая кислота или ее соли щелочных металлов, низкие алкил р-гидроксибензоаты, хлоргексидин, фенил борат ртути, или бензойная кислота или ее соль, четвертичное соединение аммония, или сорбновая кислота или ее соль.

16. Состав по п. 14 или по п. 15, отличающийся тем, что супендирующим агентом или сгущающим агентом являются производные целлюлозы, желатин, поливинилпирролидон, трагант, этоксоза (растворимый в воде связывающий и сгущающий агент на базе этилцеллюлозы), альгиновая кислота, поливиниловый спирт, полиакриловая кислота или пектин.

17. Состав по п. 14 или по п. 15, отличающийся тем, что буфером является лимонная кислота – лимонный буфер.

18. Состав по любому из пунктов 14, 15, 16 или 17, отличающийся тем, что буфер поддерживает pH водной фазы от 3 до 7, предпочтительно от 4.5 до, примерно 6.5.

19. Состав по любому из пунктов 1-18, отличающийся тем, что является водной супензией или водным раствором.

20. Состав по п. 19, отличающийся тем, что представляется в форме аэрозоли, мази, глазных капель, капель для носа, спрея для носа или ингаляционного раствора.

21. Состав по п. 20, отличающийся тем, что представляется в виде капель для носа или спрея для носа.

22. Состав по п. 20, отличающийся тем, что представляется в виде аэрозоли.

23. Состав, по п. 22 который находится в упаковке, находящейся под давлением и имеющей дозирующий или измерительный клапан.

24. Состав по любому из пунктов 1-19, отличающийся тем, что представляется в виде вдуваемого порошка.

25. Фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в аэрозольном составе, предпочтительно вместе с пропеллентом, подходящим для измерительно-дозирующей ингаляции, и (ii) по крайней мере, один стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в аэрозольном составе, предпочтительно вместе с пропеллентом, подходящим для измерительно-дозирующей ингаляции, и являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

26. Аэрозольный состав, предпочтительно подходящий для измерительно-дозирующей ингаляции и содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную и (ii) по крайней мере, один стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, вместе с пропеллентом.

27. Фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в виде вдуваемого порошка, и (ii) по крайней мере, один стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, представленный в виде вдуваемого порошка, и являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

28. Вдуваемый порошковый состав, содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную и (ii) по крайней мере, один стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

29. Фармацевтический продукт, содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, и (ii) по крайней мере, один стероид, выбранный из группы, состоящей из флутиказона, мометазона и их фармацевтически приемлемых сложных эфиров, и являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

30. Фармацевтический состав, содержащий (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, и (ii) по крайней мере, один стероид, выбранный из группы, состоящей из флутиказона, мометазона и их фармацевтически приемлемых сложных эфиров, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

31. Спрей для носа, содержащий азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль, мометазон либо в свободной форме, либо в форме фуроата мометазона, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

32. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

33. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

34. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и пропионат флутиказона, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

35. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и пропионат флутиказона, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

36. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и валерат флутиказона, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

37. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и валерат флутиказона, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

38. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и фуроат мометазона, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

39. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и фуроат мометазона, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

40. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и моногидрат фуроата мометазона, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

41. Фармацевтический продукт, содержащий гидрохлорид азеластина и моногидрат фуроата мометазона, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем.

42. Способ приготовления фармацевтического продукта по любому из пунктов 25, 27, 29, 32, 34, 36, 38 или 40, содержащего (i) азеластин, или фармацевтически приемлемую его соль,

сольват или их физиологически функциональную производную, и (ii) по крайней мере, один стероид, или фармацевтически приемлемую его соль, сольват или их физиологически функциональную производную, и являющегося комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении состояний, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом.

43. Способ приготовления фармацевтического продукта по любому из пунктов 1-22, 26, 28, 30, 31, 33, 35, 37, 39, 41, включающий смешивание фармацевтически приемлемого носителя или наполнителя с азеластином, или фармацевтически приемлемой его солью, сольватом или их физиологически функциональной производной, и по крайней мере с одним стероидом, или фармацевтически приемлемой его солью сольватом или их физиологически функциональной производной.

44. Способ профилактики или лечения людей, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом, включающий в себя лечение терапевтически эффективным количеством фармацевтического продукта по любому из пунктов 25, 27, 29, 32, 34, 36, 38 или 40, являющегося комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении таких состояний.

45. Способ профилактики или лечения людей, для которых предписано лечение одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом, включающий в себя лечение терапевтически эффективным количеством фармацевтического состава по любому из пунктов 1-22, 26, 28, 30, 31, 33, 35, 37, 39, или 41.

46. Фармацевтический продукт по любому из пунктов 25, 27, 29, 32, 34, 36, 38 или 40 для использования в производстве медикаментов для профилактики или лечения одним или более антигистамином и/или одним или более стероидом, являющийся комбинированным препаратом для одновременного, раздельного или последовательного использования при лечении таких состояний.

47. Способ лечения раздражений или нарушений деятельности носа или глаз, включающий применение либо непосредственно к носовым тканям либо к конъюнктивальным мешкам глаз фармацевтического продукта по любому из пунктов 25, 27, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, или фармацевтического состава по любому из пунктов 1-22, 26, 28, 30, 31.

48. Способ лечения нарушений деятельности дыхательных путей, включающий распыление на поверхности дыхательных путей терапевтически эффективного количества продукта или состава как определено по любому из пунктов 23, 24, 28.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.
Чекиров А.Ч.