

Цей винахід стосується способу створення стерильних водних суспензій на основі мікронізованих кристалічних активних інгредієнтів, призначених для постачання інгаляцією.

Спосіб постачання ліків інгаляцією застосовують протягом кількох років, та він є головною опорою лікування розладів, котрі обмежують респіраторний потік, як-то астма та хронічний бронхіт.

Переваги інгаляції над системним шляхом охоплюють те, що ліки вивільняються безпосередньо на ділянці дії, відтак попереджаючи системну побічну дію та призводячи до скорішого клінічного відгуку та вищого терапевтичного індексу.

Ці переваги використано також у легеновому застосуванні ліків, призначених для продукування системного ефекту у лікуванні нелегенових розладів Ліки, застосовувані інгаляцією, розподіляють у формі порошків порошковими інгаляторами, як розчини або суспензії у флуорованому пропеленті дозувальними інгаляторами під тиском (MDI), або як водні розчини або суспензії придатними ультразвуковими розпилювачами або розпилювачами зі стисненим повітрям. Ці ліки належать відмінним терапевтичним класам: вони представлені зокрема ліками, призначеними для лікування респіраторних хвороб, як-то антибіотики, кортикостероїди, мукосекретолітики, антихолінергічні засоби та агоністи β_2 -адренергічного рецептору.

Аерозольну терапію головним чином застосовують для лікування запальних розладів; у цій сфері особливе місце мають кортикостероїди, як-то беклометазон дипропіонат (BDP), мометазон фураат, флутизонід, будезонід, циклезонід та флутиказон пропіонат. Ці ліки звичайно застосовують у мікронізованій формі у суспензії у водному носії або у пропеленті. Ліки вдихають в аерозольній формі, тобто у формі дисперсії твердих частинок у газуватому середовищі. Ефективність цієї форми застосування залежить від осадження достатньої кількості частинок на ділянці дії.

Якщо досягнуті периферійні ділянки респіраторного дерева, як-то альвеоли, як у випадку бронхолегенової композиції, один з найбільш важливих параметрів є розміром частинок, котрий повинен бути нижчим або рівним 5-6 мікрон. Цей розмір визначають вимірюванням характеристичного сферично-еквівалентного діаметру, відомого як середній аеродинамічний діаметр (САД), котрий виражає здатність частинок до переносу у суспензії у струмені повітря. Ще одним широко застосовуваним параметром є середньо-масовий аеродинамічний діаметр (СМАД), котрий відповідає САД 50мас.% частинок.

Частинки з більшим САД є неефективними, оскільки вони осаджуються у ротоглотковій порожнині, а є тому нездатні досягти кінцевих розгалужень респіраторного дерева. Вони можуть також давати локальну побічну дію, або можуть поглинатися через мембрани слизової та давати системну побічну дію.

Частинки придатного розміру для інгаляційного лікування звичайно не можливо отримувати простою кристалізацією з розчину. Для отримання високої кристалічності та адекватної чистоти, та для мінімізації залишкового вмісту розчинника, продукти для фармацевтичного застосування кристалізуються повільно; однак, у цих умовах звичайно продукуються частинки з неоднорідним розміром, котрий перевищує вищенаведене обмеження. З іншого боку, для отримання дрібного осаду спосіб кристалізації повинен бути швидким, але у цьому випадку дуже важко ідентифікувати важливі параметри, як-то розчинник, концентрація, температура та час, так щоб отримати повністю кристалічний продукт та/або уникнути включення забруднень у кристали. Продукти, призначені для інгаляції, тому звичайно піддають мікронізації. Цю обробку звичайно проводять у текучо-середовищному енергетичному млині, що складається з камери з кругового або іншої геометричної формою (наприклад, розплющене коло) з бічним подовженням, у котре уводять активний інгредієнт для мікронізації. Текуче середовище, звичайно повітря або азот, інжектують при високому тиску через наприклад, форсунки у дні пристрою. Твердий матеріал уводять у струмінь текучого середовища, та як результат створеної високої турбулентності, розвивається тертя та зіткнення між частинками та між частинками та стінками камери, що призводить до зменшення їх розміру, Центрифужний сепаратор (циклон) уведено в апарат так, що частинки утримуються доки вони не досягають бажаного ступеню дрібнотерпистості. Тверді матеріали, особливо стероїди, звичайно містять частинки розміром до 150 мікрон перед мікронізацією. Для отримання частинок придатного розміру для застосування у легені (5-6 мікрон), залучені параметри (тиск текучого середовища, температура камери, час додавання твердого матеріалу та час мікронізації) повинні бути регульованими на основі характеристик активного інгредієнту (початковий розмір та твердість кристалу). Загалом, чим більший їх розмір та твердіший кристал, тим більший час частинки повинні залишатися у мікронізаційній камері, та/або потрібні вищі швидкість потоку та тиск застосовуваного текучого середовища. Мікронізацію стероїдів, як-то BDP, звичайно проводять при тиску між 10 та 12бар, протягом приблизно 30 хвилин.

Однак, способи мікронізації мають деякі недоліки, залучаючи випадок, що процент отриманих частинок, що мають бажаний розмір частинок може бути відносно невеликим. Вихід способу може також бути відносно низьким (суттєва втрата продукту може бути викликаною його прилипанням до стінки застосованого апарату). Ще одним недоліком є те, що у випадку сольватованих продуктів застосовані умови можуть викликати втрату розчинника зі зміною кристалічної структури та наступним утворенням поліморфів. Ще одною небажаною характеристикою мікронізованих продуктів є те, що поверхня утворених частинок є часто головним чином аморфною, так що вони мають тенденцію з часом перетворюватися у більш стабільний кристалічний стан, котрий може бути відмінним від початкового стану. Чим жорсткіші умови та чим довший час мікронізації, тим більший ступінь аморфізації. Цей недолік є особливо важливим у випадку активних інгредієнтів, котрі треба ресуспендувати у воді. Матеріали, котрі є навіть тільки частково аморфними, є більш уразливими, ніж кристалічні матеріали до поглинання вологи (Hancock et al. J. Pharm. Sci. 1997, 86, 1-12), та це має шкідливу дію на активні інгредієнти, чия хімічна стабільність є особливо чутливою до вмісту вологи.

Ще одним недоліком способів мікронізації є те, що вони потребують високої енергії та тому потребують герметизації та інших заходів щоб уникнути ризику вибуху.

Ще одною проблемою, котра може впливати на мікронізовані продукти при їх формуванні як суспензії, є зростання розміру частинок протягом часу як результат повної або часткової рекристалізації невеликої кількості розчиненої речовини (Davis et al. Int J. Pharm 1, 303-314, 1978; Tiano et al. Pharm Dev Tech 1, 261-268,

1996; Taylor et al. Int J. Pharm 153, 93-104, 1997). Таке зростання може погіршувати ефективність розпилення та терапевтичну ефективність, оскільки, як встановлено, частинки з САД, перевищуючі 5-6мкм, нездатні досягти преференційної ділянки дії.

Феномен кристалічного зростання спостережено зокрема для деяких стероїдів, як-то BDP та флунізолід. Коли ці активні інгредієнти формують у суспензії у пропелентах для інгалятору або водних носіях, кристали ростуть, призводячи до утворення частинок з більшим розподілом розміром частинок, ніж початкове. Ще одною важливою потребою, яким повинні відповідати фармацевтичні композиції, призначені для постачання у легені, є стерильність. Цю потребу все більше рекомендовано у різних документах, що розглядають якість та безпечність фармацевтичних продуктів з ряду точок зору, залучаючи те, що легені є особливо уразливим органом тіла людини, та багато пацієнтів, хто застосовує вдихувані ліки, мають загальні проблеми здоров'я. Сучасною тенденцією є продукування інгаляційних композицій, позбавлених консервантів та бактеріостатичних засобів, як це повідомлено у літературі, деякі з речовин, звичайно застосовуваних для цього, можуть давати алергічні реакції або подразнювати респіраторну слизову оболонку (Menendez R et al. J. Allergy Clin Immunol 84, 212-214, 1989; Afferty P. et al. Thorax 43, 446-450, 1988). Різні способи можна застосовувати для виробництва стерильних фармацевтичних композицій для інгаляції. Наприклад, активний інгредієнт може бути попередньо стерилізованим сухим нагріванням або радіацією, а потім створення композиції в асептичних умовах, як повідомлено у WO 99/25359 та WO 00/25746, або композицію можна бути попередньо виробити та стерилізувати обробкою в автоклаві.

Однак, усі способи стерилізації, повідомлені для водних суспензій, потерпають від недоліків або обмежень. Наприклад, способи попередньої стерилізації потребують наступного етапу змішування активного інгредієнту, отриманого так, з іншими інгредієнтами композиції, та створення кінцевої композиції в асептичних умовах до уведення у кінцевий стерильний контейнер. Стандартні обробки в автоклаві є непридатними для водних суспензій термолабільних кортикостероїдів (як-то BDP), оскільки вони викликають хімічне розкладання активного інгредієнту. Ці обробки можуть також давати агрегати частинок активного інгредієнту у суспензії, котрі важко знов диспергувати, відтак піддаючи ризику їх терапевтичну ефективність. Кінцево, у випадку суспензій, стерилізуюче фільтрування не є можливим, оскільки потребує застосування фільтрів з розміром пор менше або приблизно рівних 0,2 мікрон, не сумісних з розміром диспергованих частинок.

Різні попередні публікації конкретно стосуються способів отримання активних інгредієнтів для застосування у легені у кристалічній формі кристалізацією з розчину у придатному розчиннику при додаванні підходящого анти-розчиннику.

GB 2107715, зареєстровано Glaxo, описує створення моногідрату BDP для застосування у створення фармацевтичних композицій у формі сухого порошку. Текст встановлює, що моногідрат BDP можна отримувати кристалізацією повільним додаванням розчину BDP у змішувачу з водою органічному розчиннику, котрим може бути етанол, до води. Після кристалізації, моногідрат можна виділяти, наприклад, фільтруванням та промивати та сушити звичайними способами. Беклометазон дипропіонат моногідрат тоді мікронізують до бажаного розміру частинок звичайними способами, наприклад шаровим млином або текучо-середовищним енергетичним млином або ультразвуковими засобами.

Принаймні 90% за масою отриманих частинок мають розмір 10 мікрон, а переважно 2-5 мікрон. Активний інгредієнт тоді формують як сухий порошок у суміші зі звичайними твердими розріджувачами.

Нема відомостей як готувати стерильний кристалічний моногідрат BDP та/або фармацевтичні композиції у формі водної суспензії для постачання у легені, де розподіл розміру частинок кристалічного активного інгредієнту не змінюється.

У попередньому рівні техніки моногідрат BDP застосовують тільки для отримання суспензії у флуорованому пропеленті для постачання дозувальними інгаляторами, котрі не треба стерилізувати (патентні заявки WO 93/15741, WO 96 32345 та WO 99/53901 зареєстровано Glaxo). Інакше, моногідрат BDP використано для отримання водної суспензії для назального застосування, котра ^е є стерильною, та для того, щоб бути ефективною на рівні назальної слизової оболонки, звичайно містять частинки з САД більше 10-20 мікрон, як запропоновано у правилах FDA "Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action", червень 1999.

WO 90/03782, зареєстровано Upjohn Company, описує спосіб створення мілко подрібнених твердих продуктів, котрий залучає розчинення твердих продуктів у придатному розчиннику та додавання розчину до анти-розчиннику, вибраного з групи зверхкритичних текучих середовищ, зжатих газів або конденсованих парів. Кращим анти-розчинником є карбон діоксид, при цьому розчинник слід вибирати згідно з типом активного інгредієнту.

US 5314506, зареєстровано Merck, заявляє спосіб кристалізації органічної фармацевтичної сполуки, котрий містить контактування одного або більш струменів подаваного розчину сполуки з одним або більше сильними струменями анти-розчиннику в умовах високої турбулентності та з достатньою лінійною швидкістю для продукування кристалів з діаметром, рівним або менше 25 мікрон. Один з сильних струменів, як варіант, містить ПАР для попередження агрегації частинок.

WO 96/32095, зареєстровано Astra, розкриває спосіб продукування фармацевтичного порошку для інгаляції з кристалічних частинок, що мають діаметр менше 10 мікрон, котрий залучає отримання насиченого або перенасиченого розчину активного інгредієнту та викликає їх зштовхування, у формі розпиленого струменя або крапель, отриманих через форсунку або пористий фільтр, з анти-розчинником при перемішуванні. Метанол, ізопропанол, диметилсульфоксид, диметилформамід та інші можна застосовувати як органічні розчинники у випадку водонерозчинних активних інгредієнтів. Текст встановлює, що спосіб переважно має місце при низькій температурі (нижче 25°C, та переважно між 0 та 5°C). Приклади стосуються будезоніду.

US 5314506 та WO 96/32095 потребують виділення продуктів перед створенням кінцевої композиції, а тому є несумісними зі способом безперервного продукування. Заявник також показав, що внаслідок ефекту Вентурі постачання розчину як спрею через форсунку призводить до охолодження органічного розчину, котре

у свою чергу може викликати кристалізацію активного інгредієнту та закупорювання форсунки в умовах перенасичення.

У WO 00/25746, зареєстровано і описано заявником водні суспензії для розпилення на основі мікронізованого стероїду, призначені для інгаляції, стерилізовані гама-опромінюванням. Спосіб по суті залучає перший етап створення у турбомульгатор водного розчину, котрий утворює носій та містить придатні наповнювачі, а потім додавання стерильного мікронізованого активного інгредієнту та його дисперсію при атмосферному тиску у тому ж турбомульгаторі. Дисперсію активного інгредієнту у водній фазі можна піддавати додатковій обробці гомогенізації при високому тиску, котра подалі зменшує середній розмір частинок у суспензії. Приклади стосуються BDP.

WO 01/49263, зареєстровано Orion, стосується способу, котрий залучає:

- i) отримання розчину або суспензії активного інгредієнту;
- ii) розпилення їх для створення крапель;
- iii) суспендування вказаних крапель в інертному газі, котрий діє як газуватий носій;
- iv) пропускання їх через нагрітий трубчастий проточний реактор; v) збирання частинок звичайними способами.

Винахід стосується активних інгредієнтів, подаваних інгаляцією, з кристалічними, сферичними, грубими, незарядженими частинками. Цей спосіб є несумісним зі способом безперервного продукування. Пропускання через трубчастий проточний реактор також залучає етап нагрівання, котрий може не бути сумісним з термолабільними речовинами, як-то деякі стероїди, призначені для інгаляції.

WO 00/53282, зареєстровано Smithkline Beecham, розкриває спосіб безперервної кристалізації органічної сполуки, котрий залучає контактування розчину активного інгредієнту з анти-розчинником або холоднішим розчинником, або придатним розчином кислоти або основи, та відділення утворених кристалів. Спосіб переважно має місце в умовах турбулентності, а осадження переважно має місце протягом менше 1 хвилини, і навіть більш переважно протягом менше 5с. Приклади стосуються епросартан метансульфату та набуметону, два активні інгредієнти, непридатні для застосування інгаляцією. Для першого кращим розчинником є оцтова кислота, а кращим анти-розчинником є трет-бутил-метиловий етер або етилацетат. Для другого активного інгредієнту, кращим розчинником є 2-пропанол, а кращим антирозчинником є вода.

WO 01/14036, зареєстровано Aventis, заявляє спосіб створення частинки ліків, котрий залучає:

- i) розчинення активного інгредієнту у розчиннику;
- ii) зіткнення з анти-розчинником в умовах турбулентності, а потім швидке осадження активного інгредієнту у формі кристалічних частинок з контрольованим діаметром. Цей спосіб характеризується тим, що швидкість протилежних струменів повинна перевищувати 50м/с, співвідношення між об'ємом анти-розчиннику та об'ємом розчиннику повинне бути >2:1 (переважно між 15:1 та 30:1), та кут зіткнення між двома струменями повинен переважно бути менше 20 градусів. Винахід стосується продукування ліків для інгаляції з кінцевим діаметром між 2 та 5 мікрон. Триамцинолон ацетонід вказано як кращий активний інгредієнт. Нема відомостей стосовно отримання стерильного продукту, та у будь-якому випадку спосіб є несумісним зі способом безперервного продукування.

Різні патентні заявки, зареєстровані Glaxo (WO 00/38811, WO 01/32125, WO 02/00198 та WO 02/00199), стосуються способів створення кристалічних частинок речовини, котрі містять наступні етапи:

- i) змішування розчину активного інгредієнту з анти-розчинником у проточній камері для створення суспензії;
- ii) фільтрування суспензії для виділення частинок з діаметром між 1 та 10 мікрон, а переважно менше 5 мікрон;
- iii) виділення та збирання частинок такими способами, як сушка сублімацією.

Зокрема, заявки стосуються умов виділення продуктів (а тому видалення розчинників), котрі попереджують зростання кристалічних частинок протягом виділення.

Приклади стосуються флутиказону та сальметеролу. У WO 00/38811 та WO 02/00199 чітко встановлено, що коли активним інгредієнтом є BDP, можна було б переважно застосовувати як органічний розчинник промислові метиловані спирти (ПМС).

Тут знов, на відміну від представленого винаходу, способи завжди залучають виділення продуктів перед створенням кінцевої композиції, та є тому несумісними зі способом безперервного продукування.

З точки зору усіх цих недоліків було б великою перевагою забезпечити спосіб, котрий долає або принаймні зменшує обмеження технічних рішень, запропонованих у попередніх публікаціях.

Спосіб створення стерильних водних суспензій для розпилення, котрі містять мікронізований активний інгредієнт, нерозчинний у воді, винайдено зараз. Вказаний спосіб містить наступні етапи:

- i) готують розчин активного інгредієнту в органічному розчиннику у придатному реакторі (A);
- ii) вказаний розчин стерилізують фільтруванням;
- iii) паралельно стерильну водну фазу, що містить фармацевтично прийнятні наповнювачі, готують у турбомульгаторі (B);
- iv) стерильний органічний розчин ii) додають у придатний реактор (C) до стерильної водної фази iii) для виходу активного інгредієнту у кристалічній формі, так формуючи стерильну суспензію;
- v) видаляють органічний розчинник;
- vi) суспензію заповнюють придатні контейнери у стерильних умовах.

Температура органічного розчину є переважно між 25 та 80°C, переважно між 40 та 70°C, а температура стерильної водної фази є між 5 та 50°C, переважно між 10 та 25°C.

Одною з переваг способу згідно з винаходом є те, що активний інгредієнт стерилізують простим фільтруванням через стерилізуючі фільтри, уникаючи нагрівання або опромінювання.

Наступною перевагою є те, що вказаний спосіб може продукувати частинки з контрольованим розподілом розміру частинок, переважно зі СМАД нижче 6 мікрон, котрі є придатними для продуктів, застосовуваних легеневиими інгаляціями. Більш того, спосіб винаходу дозволяє безперервний процес без виділення

інтермедіатів; усі етапи способу мають місце при кімнатній температурі, їх можна проводити без контакту з повітрям, та вони є тому сумісними з виробництвом в асептичних умовах.

Далі, термін "розчинник" застосовують стосовно середовища, у котрому розчиняють активний інгредієнт, а "анти-розчинник" означає середовище, у котрому має місце осадження, та котре визначає кристалічні характеристики продукту.

Анти-розчинник представленого винаходу є завжди водою.

Як наповнювачі застосовують фармацевтично прийнятні інгредієнти, звичайно застосовувані для створення водної композиції суспензії. Зокрема, краще для змочувальних засобів бути у воді, що діє як анти-розчинник.

Винайдено, що присутність змочувальних засобів на етапі кристалізації промотує утворення гідратованої форми конкретних видів активних інгредієнтів, а саме фізично стабільної форми, котра не дає кристалічного зростання у суспензіях у воді, без зміни їх характеристик чистоти та ступеню, кристалічності.

У певному втіленні винаходу активний інгредієнт далі піддають вологій мікронізаційній обробці у гомогенізаторі високого тиску (H), без попереднього виділення продукту, що дає навіть кращий розподіл розміру частинок активного інгредієнту, зі СМАД нижче або рівному 3-4 мікрон. Вказана обробка є не тільки м'якою, але також позбавляє проблем, асоційованих з сухою мікронізацією, оскільки частинки однорідно дисперговані у водному носії.

Спосіб винаходу може також передбачає виділення та збирання частинок активного інгредієнту, після додавання анти-розчиннику до органічного розчину у реакторі (C), фільтруванням у стерильних умовах, а потім зменшенням розміру частинок активного інгредієнту сухою мікронізацією у текучо-середовищному енергетичному млині (D) у стерильному середовищі.

Мікронізований активний інгредієнт, так отриманий, тоді диспергують у турбому-льгаторі (B), у котрому отримано попередньо стерилізований водний розчин, що містить наповнювачі. Заповнення у придатний контейнер у стерильних умовах завершує спосіб.

Фактично винайдено, що частинки активного інгредієнту, отримані після додавання анти-розчиннику способом винаходу, можна легко виділяти фільтруванням у стерильних умовах без закупорювання фільтру. Вказані частинки, в силу розподілу їх розміру, можуть бути мікронізованими у текучо-середовищному енергетичному млині при нижчих робочих тисках (5-6бар), ніж звичайно застосовуваних (10-12бар), що могло б погіршувати або змінювати їх кристалічний стан. Застосування м'яких умов також дозволяє зменшити швидкість потоку середовища високого тиску (стерильне повітря або азот), тим зменшуючи вартість.

Наступний аспект представленого винаходу стосується водних суспензій мікронізованих кристалічних активних інгредієнтів, отриманих заявленим способом, для постачання інгаляцією. Особливо кращими є стерильні композиції у формі водних суспензій, призначених для постачання у легені кортикостероїдів для лікування респіраторних розладів, як-то астма та хронічний бронхіт.

Ще краща стерильна композиція містить кристалічні частинки моногідрату BDP, де волюметричний діаметр принаймні 90% суспендованих частинок є менше або рівним 10 мікрон, переважно 8-5 мікрон, більш переважно 6 мікрон.

Характеристики способу та фармацевтичні композиції винаходу описано далі детальніше нижче. Діаграми процесу показано у Фіг.1 та 2. Спосіб винаходу можна переважно застосовувати до активних інгредієнтів, котрі є нерозчинними або розчинними у воді, як визначено у European Pharmacopoeia Ed. 4th, 2003, ст.2891 та можуть погано подаватися до легенів інгаляцією у формі водних суспензій.

Кращими активними інгредієнтами є антибіотики та кортикостероїди, як-то BDP, та будезонід та його епімери, флунізолід, мометазон фураат, циклезонід, рофлепонід, триамцинолон ацетонід та флутиказон пропіонат, корисні для лікування респіраторних хвороб. У певному втіленні активні інгредієнти даватимуть гідратовані форми, котрі не піддаються повторному зростанню кристалів у водній суспензії, як-то флунізолід напівгідрат, амоксицилін та ампіцилін тригідрат, цефаклор, цефадроксил та цефалексин моногідрат.

Кращі активні інгредієнти є термолабільними кортикостероїдами. Ще краще, активний інгредієнт є беклометазон дипропіонатом, котрий після кристалізації у присутності води, дає моногідратовану форму.

Моногідрат BDP можна характеризувати рентгенодифрактометриєю порошків з опроміненням Si K α .

Кути ($\pm 0.1^\circ/2\theta$) та відносні інтенсивності піків (у дужках) представлено нижче (інтенсивність може змінюватися при різних умовах упаковки порошку):

8,2 (85); 9,1 (13); 9,5 (12); 11,0 (21); 12,5 (39); 13,0 (13); 13,5 (6); 14,5 (100); 15,5 (20); 15,9 (20); 16,8 (25); 17,4 (16); 18,1 (22); 19,0 (23); 20,5 (11); 20,9 (9); 21,8 (19); 22,2 (14); 22,9 (18); 23,5 (11); 23,8 (18); 24,5 (13); 25,4 (14).

Моногідрат можна також характеризувати його інфрачервоним (IR) спектром. Головні смуги поглинання наведено нижче:

3510cm⁻¹ (vs); 3510 (s); 3300 (vs); 1730 (vs); 1663 (s); 1630 (m); 1285 (m); 1190 (vs); 1120 (m); 1090 (vs); 1053 (m); 973 (m); 940 (m)

(vs= дуже сильний; s= сильний; m= середній).

Кінцево, моногідрат можна характеризувати засобами термічного аналізу. Після сканування від 50°C до 350°C при 15°C/хвилини, термограма повинна показати ендотермічний пік між 100 та 140°C (з максимумом при приблизно 120°C), відповідним втраті кристалізаційної води, а потім ендотерм плавлення BDP при приблизно 218°C.

Переважно, концентрація активного інгредієнту у кінцевій суспензії є між 0,001 та 1% за масою/об'ємом, а переважно між 0,02 та 0,1% за масою/об'ємом. У випадку моногідрату BDP, кращою концентрацією є 0,04% за масою/об'ємом.

Фільтрування через стерилізуючі фільтри потребує попереднього розчинення активного інгредієнту в органічному розчиннику у реакторі з перемішуванням (A у Фіг.1 та 2). Різні параметри слід оцінювати для вибору розчиннику з найбільш придатними властивостями: розчинність та стабільність активного інгредієнту у вказаному розчиннику, його змішуваність з водою, та характеристики токсичності, летючості та корозійності

стосовно стінок апарату. Загалом, органічний розчинник повинен мати високу солюбілізувальну здатність стосовно активного інгредієнту, низьку токсичність та низьку точку кипіння, повинен не бути корозійним стосовно апарату, повинен бути здатним формувати азеотропи з водою з високим вмістом розчинника, та переважно повинен змішуватися з водою.

Розчинник переважно вибирають з групи, що містить етанол, ацетон, метил етил кетон та етилацетат. Розчинником¹ є переважно етанол. Вказані розчинники гарантують зокрема гарну розчинність кортикостероїдів, дають розчини, що є стабільними протягом принаймні двох годин при 40°C, мають низьку точку кипіння (нижче 80°C), не є корозійними, мають низьку токсичність, та змішуються з водою при об'ємних співвідношеннях, застосованих у способі цього винаходу.

У випадку BDP винайдено, що коли застосовують етанол, тверді частинки моногідрату BDP негайно осаджується у кристалічній формі, а коли застосовують ацетон або етилацетат, моногідрат BDP має спершу тенденцію для виділення у аморфній, майже смолоподібній формі, котра прилипає до стінки контейнеру, а тоді осипається, далі даючи кристалічний твердий продукт.

Тип фільтру, застосованого для стерилізації розчину слід вибирати на основі застосовуваного органічного розчинника, а пористість вказаного фільтру повинна обов'язково бути не більше 0,22 мікрон, переважно 0,2 мікрон, а навіть більш переважно 0,1 мікрон. Фільтри з найлону, дурапору або тefлону можна було б застосовувати переважно. Кращим матеріалом є найлон 66. Стерилізуюче фільтрування переважно проводять під тиском.

Турбоемульгатор, що працює у вакуумі і складається зі сталевого контейнеру з кожухом з пустотілою стінкою, придатною для нагрівання парою та з турбіною та/або системою перемішування (В у Фіг.1 та 2), можна було б переважно застосовувати як реактор, у котрому готують водний розчин, що складає носій кінцевої композиції. Водний розчин може містити фармацевтично прийнятні інгредієнти, звичайно застосовувані для створення водних суспензій, тобто змочувальні засоби, як-то полісорбат 20, полісорбат 80 або сорбіт монолаурат, засоби ізотонічності, як-то натрій хлорид, та можливо стабілізатори, як-то динатрій едетат та/або буферні засоби. Носій може бути попередньо стерилізованим нагріванням або фільтруванням, переважно нагріванням при 121°C протягом 20 хвилин.

Активний інгредієнт буде кристалізуватися додаванням органічного розчину до водної фази у придатному реакторі з перемішуванням та завантажувальними камерами (С у Фіг.1 та 2). Реактор може мати внутрішній фільтр, як показано у Фіг.2.

Для кристалізації активного інгредієнту з бажаним розподілом розміру частинок концентрація активного інгредієнту в органічному розчиннику є переважно між 2 та 30% за масою/об'ємом, та переважно між 5 та 25% за масою/об'ємом. Температуру розчину, в умовах перенасичення, треба регулювати для попередження рекристалізації активного інгредієнту, та вона переважно буде між 25°C та 80 °C, більш переважно між 40 та 70°C.

Об'єм доданого органічного розчину буде набагато менше, ніж водного розчину, що складає носій, та два розчини переважно будуть у співвідношенні між 0,001 та 0,02 за об'ємом, та навіть більш переважно між 0,005 та 0,01 за об'ємом.

Час для додавання органічного розчину до водного розчину переважно буде між 1 та 20 хвилин, а переважно між 2 та 10 хвилин. Водний розчин переважно будуть перемішувати. Температуру водної фази, до котрої додають органічний розчин, переважно будуть тримати між 5 та 50°C, та переважно між 10 та 25°C, протягом часу між 5 хвилин та 3 години, переважно між 30 хвилин та 2 години, а навіть більш переважно протягом часу менше або рівного 30 хвилин.

У випадку моногідрату BDP, найкращий розподіл розміру частинок отримано приблизно при 10°C.

У кращому втіленні винаходу (Фіг.1), водний розчин міститиме усі наповнювачі, що складають кінцеву композицію

Зокрема, краща присутність змочувальних засобів, як-то полісорбат 20, сорбіт монолаурат або їх суміш. Це також дозволяє швидке утворення гідратованої форми конкретних активних інгредієнтів, навіть з відносно коротким часом додавання, котрий придатний для утворення частинок з достатньо дрібним розміром. Наприкінці етапу кристалізації, $d(v,0,9)$ частинок у суспензії, тобто волюметричний діаметр, діаметр нижче котрого мають 90% частинок, переважно буде менше або рівним 70, переважно 60, більш переважно 50 мікрон, навіть більш переважно менше або рівним 30 мікрон, як визначено лазерною дифракцією (Malvern) після обробки ультразвуком; $d(v,0,5)$, тобто волюметричний діаметр, діаметр нижче котрого мають 50% частинок (СМАД), буде приблизно 20 мікрон, переважно рівним 10 мікрон, а $d(v,0,1)$, тобто волюметричний діаметр, діаметр нижче котрого мають 10% частинок, буде менше або рівним 4 мікрон.

У способі показаному у Фіг.1, органічний розчинник можна видаляти після додавання органічного розчину до водного носія випарюванням у вакуумі та нагріванням. Переважно, випарювання проводитимуть при 4G-60°C протягом часу між 30 хвилин та 3 годин. Якщо також спостережено зменшення вмісту води протягом цього, суспензію доводитимуть до об'єму, щоб відрегулювати аналіз активного інгредієнту.

Альтернативно, органічний розчинник можна видаляти діалізуванням. Суспензія циркулює через систему фільтрів (Е) встановлених паралельно реактору, у котрому кристалізація має місце, доки не отримано бажаної залишкової кількості органічного розчиннику; у той же час реактор завантажують попередньо стерилізованою водою для збереження об'єму і тому постійного аналізу активного інгредієнту. Це зменшує залишковий вміст органічного розчинника до значень менше або рівним 1000млн^{-1} повної маси композиції.

Вологу мікронізаційну обробку проводять у гомогенізаторі високого тиску (Н). Застосуванням дуже високих тисків, до 500бар, відповідних 0,015Па (1бар дорівнює 10^5Па), цей апарат зменшує розмір суспендованих частинок та диспергує їх рівномірно примусовим пропусканням текучого середовища при високому тиску та турбулентності через придатний клапан. Розмір, до котрого зменшується розмір суспендованих частинок, залежить від тиску та форми і розмірів камери мікронізації. Переважно, суспендовані частинки слід обробляти при робочому тиску між 100 та 1000бар (0,001-0,01Па) протягом одного або більше циклів обробки, переважно між 150 та 800бар (0,0015-0,008Па); навіть більш переважно, частинки слід обробляти при 600бар (0,006Па)

для одиничного циклу обробки.

Це обмежує криву розподілу розміру частинок так, що волюметричний діаметр принаймні 90% суспендованих частинок є менше або приблизно рівним 10 мікрон, переважно приблизно 6 мікрон. Переважно, волюметричний діаметр принаймні 50% суспендованих частинок буде менше або приблизно рівним 6 мікрон, а переважно приблизно 3-4 мікрон, а волюметричний діаметр принаймні 10% суспендованих частинок буде менше або приблизно рівним 2 мікрон. Частинки, отримані наприкінці етапу кристалізації можна також виділяти фільтруванням, сушити та завантажувати у текучо-середовищний енергетичний млин (D у Фіг.2). Етап фільтрування може бути зовні або всередині реактора C. У млин текуче середовище, звичайно повітря або азот, інжектують при високому тиску через форсунки у дні пристрою. Твердий матеріал уводять у струмінь текучого середовища та, як результат створеної високої турбулентності, утворюються сили тертя та зіткнення між частинками.

Переважно, тиск струменя текучого середовища є нижче 12бар, переважно між 5 та 6бар, Створення кінцевої композиції зі стерильних мікронізованих частинок, так отриманих, проводять в асептичних умовах, переважно згідно з відомостями Міжнародної патентної заявки WO 03/086347.

Мікронізовану суспензію розподіляють в асептичних умовах у придатні контейнери, що складається з багатодозових, або переважно однодозових склянок, котрі попередньо створені або зроблені способом "дуття, заповнення та герметизація".

Винахід детальніше ілюстровано нижченаведеними прикладами.

Приклади

Приклад 1 Отримання стерильної водної суспензії на основі 0,04% (за масою/об'ємом) моногідрату BDP.

Композиція:

Інгредієнти	Загальна кількість препарату	Кількість на одиничну дозу
Стерильний мікронізований моногідрату BDP	6г	(0,8мг)
Полісорбат (Tween) 20	15г	(2,0мг)
Сорбіт монолаурат	3г	(0,4мг)
Натрій хлорид	135г	(18,0мг)
Вода для ін'єкцій за потребою	15л	(2,0мл)

Перший етап створення стерильної суспензії залучає отримання розчину для стерилізації фільтруванням. Для цього 6г BDP розчиняють при 55-60°C у 60мл абсолютного етанолу (10% за масою/об'ємом). Розчин фільтрують у стерильних умовах через фільтр 0,2мкм найлон 66 (діаметр =5см) протягом приблизно 1 хвилини; фільтр та апарат фільтрування промивають 10мл гарячого етанолу, котрий поєднують з рештою. Органічний розчин при перемішуванні додають краплями у 15л водного носія, що містить інші інгредієнти композиції, при 25°C протягом приблизно 10 хвилин, даючи інгредієнт у кристалічній формі у суспензії. Органічний розчинник видаляють випарюванням при 60°C протягом однієї години у вакуумі, та суспензію доводять до об'єму водою, щоб відрегулювати титр активного інгредієнту.

Аліквоту вказаної суспензії фільтрують через фільтр 0,45мкм; отриманий твердий продукт промивають ретельно водою та сушать при 40°C у вакуумі протягом 24 годин. Отриманий продукт складається з моногідрату BDP, як підтверджено аналізом за Фішером (%H₂O=3,2%, теоретичне значення 3,3%) та калориметрією. Розподіл розміру частинок у суспензіях визначено лазерною дифракцією (Malvern) після обробки ультразвуком. Цей тип аналізу використовує дифракцію лазерного променя частинками. Параметр, що розглянуто, є середнім волюметричним діаметром у мкм 10%, 50% та 90% частинок, вираженим як d(v, 0,1), d(v, 0,5) та d(v, 0,9) відповідно, котрий визначено за припущенням, що частинки мають геометричну форму, еквівалентну сфері. Результат такий: d(v, 0,9)=50 мікрон, d(v, 0,5)=10 мікрон та d(v, 0,1)=1,8 мікрон.

Через 2 години отриману суспензію мікронізують у гомогенізаторі високого тиску Niro Soavi при тиску 600бар, протягом одиничного циклу обробки.

Отриману-суспензію аналізують на розподіл розміру частинок способом Мальвена після обробки ультразвуком. Аналіз та чистоту BDP у композиції визначено рідинною хроматографією (ВЕРХ), а вміст залишкового етанолу газовою хроматографією вільного простору над продуктом (ГХВП). Результати представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Хімічні та фізичні параметри водної суспензії BDP

Опис	
Мальверн	
d(v, 0,1)	0,81
d(v, 0,5)	2,64
d(v, 0,9)	5,90
Залишковий етанол (ГХВП)	0,1мас.%
Аналіз BDP (ВЕРХ)	0,394мг/мл

Загальні продукти розкладання	<0,5%
-------------------------------	-------

Композиція, отримана способом винаходу має ідеальний розподіл частинок для застосування у легені із залишковим вмістом етанолу нижче 2,5мас.%, допущений максимум обмежують згідно з правилами International Conference на Harmonisation (ICH) Q 3 C "Забруднення: залишковими розчинниками" березень 1998.

Розмір частинок суспензії контролюють через 1 місяць збереження при температурі нижче 7°C. Жодної суттєвої кристалічного зростання суспендованих частинок не спостережено у цих умовах.

Приклад 2 Отримання стерильної водної суспензії на основі 0,04% (за масою/об'ємом) будезоніду.

Весь процес можна проводити в асептичних умовах.

Інгредієнти	Загальна кількість препарату	Кількість на одиничну дозу
Стерильний мікронізований будезонід	2г	(1,0мг)
Полісорбат (Tween) 80	4г	(2,0мг)
Динатрій едетат дигідрат	2г	(1,0мг)
Натрій цитрат дигідрат	3,2г	(1,6мг)
Лимонної кислоти гідрат	0,8г	(0,4мг)
Натрій хлорид	36г	(18мг)
Вода для ін'єкцій за потребою	4л	(2,0мл)

Воду (4л) завантажують у реактор на 6л. Натрій хлорид (36,0г) та Tween 80 (4,0г) додають та суміш перемішують протягом 5 хвилин при 20-25°C, доки розчинення не стає повним. Динатрій едетат дигідрат (2,0г), натрій цитрат дигідрат (3,2г) та лимонної кислоти гідрат (0,8г) додають та суміш перемішують протягом 5 хвилин при 20-25°C: кінцеве рН є 5,25. Будезонід (2,0г) зважують у колбі на 50мл. Етанол (16мл) додають та суміш нагрівають при 60-70°C доки розчинення не стає повним; розчин переносять на фільтр з найлону 0,2мкм.

Тиск азоту (0,8бар) застосовують поступово та, фільтрований розчин збирають у 50мл крапельну лійку. Розчин додають краплями у 6,1 реактор з інтенсивним перемішуванням протягом 15 хвилин, та відбувається негайна кристалізація будезоніду. Фільтр та крапельну лійку промивають етанолом (4мл), котрий додають краплями у реактор. Так отриману суспензію перемішують протягом 60 хвилин при 20-25°C.

Сиру суспензію поступово завантажують у гомогенізатор високого тиску Niro Soavi та мікронізують у таких умовах: перший цикл - тиск: 150бар; другий цикл - тиск: 600бар. Зібрану мікронізовану суспензію аналізують у порівнянні з суспензією перед піддаванням вологій мікронізаційній обробці на такі аналітичні параметри: розподіл розміру частинок способом Мальвена після обробки ультразвуком, аналіз будезоніду, рН. Результати повідомлено у таблиці 2

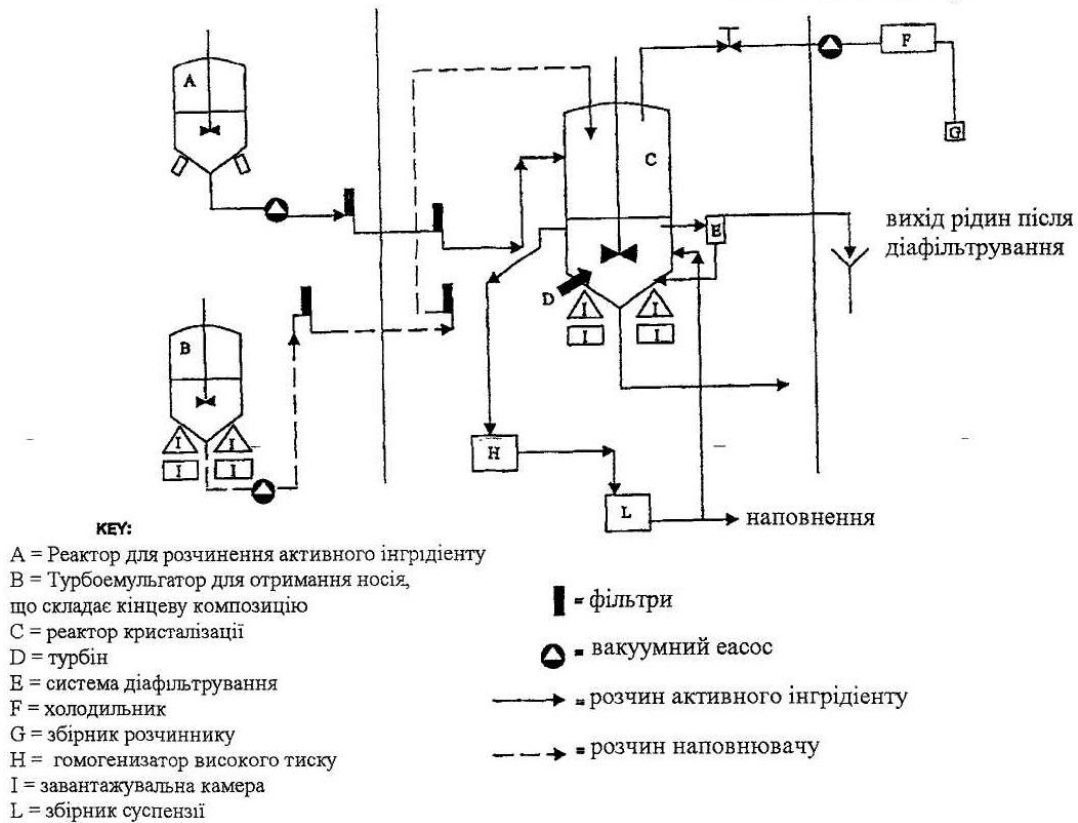
Таблиця 2

Хімічні та фізичні параметри водної суспензії будезоніду

Опис	Сира суспензія	Мікронізована суспензія
Мальверн		
d(v, 0,1)	3.59	1.75
d(v, 0,5)	7.23	4.19
d(v, 0,9)	11.54	6.06
pH	5.25	5.35
Аналіз будезоніду (ВЕРХ)	-	0.496mg/ml

Результати показують, що активний інгредієнт має гарний розподіл розміру частинок для застосування у легені вже після кристалізації при застосуванні як антирозчиннику води, та, що його можна крім того поліпшити вологою мікронізаційною обробкою у гомогенізаторі високого тиску.

Фіг. 1 - Схема способу 1



Фіг. 2 - Схема способу 2

