

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції на водній основі. Більш конкретно, цей винахід стосується водної композиції, яка містить медичний препарат, ефективний при лікуванні патологічного фізичного стану завдяки присутності на поверхні слизової оболонки носової порожнини.

Галузь цього винаходу попервах описана в зв'язку з лікуванням певних форм риніту, який є патологічним фізичним станом, що включає запалення мембрани слизової оболонки носа. Зрозуміло, що винахід має більш широкі застосування, ніж буде описано нижче.

Приблизно сорок мільйонів американців страждають на сезонний і хронічний алергічний риніт. Ще багато мільйонів людей в усьому світі страждають від цього стану. До симптомів сезонного і хронічного алергічного риніту належать свербіж носа, застій, нежить, чхання і сльозотеча. Сезонний алергічний риніт звичайно відомий як "сінна лихоманка". Вона викликається алергенами, які присутні в повітрі в певні пори року. Пилок дерев навесні є прикладом таких алергенів. Хронічний алергічний риніт викликається алергенами, які присутні в навколишньому середовищі протягом всього року. Прикладами таких алергенів є частки пилу, цвіль, пліснява і лупа домашніх тварин. Відоме лікування таких форм риніту за допомогою медичних препаратів, таких, як, наприклад, стероїдні протизапальні агенти. Ацетонід триамцинолону є прикладом стероїдного протизапального агента, який широко застосовується. Такий агент як правило використовується розприскуванням в носові проходи пацієнта, де він осаджується на поверхнях слизової оболонки носової порожнини. При цьому лікарський препарат проявляє свою фармакологічну дію при контакті з тканинами тіла і взаємодіє із стероїдними рецепторами.

Для максимальної ефективності, фармацевтична композиція, що містить вищезгаданий тип медичного препарату, повинна мати комбінацію бажаних властивостей. Наприклад, природа фармацевтичної композиції, що містить лікарський препарат, повинна бути такою, щоб лікарський препарат легко доставлявся до всіх відділів носової порожнини (тканин-мішеней), де він виконує свою фармакологічну функцію. Крім того, лікарський препарат повинен контактувати з тканинами-мішенями протягом відносно довгого терміну. Чим довше лікарський препарат залишатиметься в контакті з тканинами-мішенями, тим більше можливості для нього виконати свою функцію. Для того, щоб залишатися в контакті з тканинами-мішенями, медичний препарат повинен бути здатним чинити опір тим силам в носових проходах, функцією яких є видалення часток з носа. Такі сили, які називають "очищення слизовими оболонками", вважаються дуже ефективним засобом швидкого видалення часток з носа, наприклад, протягом 10-30 хвилин від часу, коли частки потрапили до носа.

Іншими бажаними характеристиками фармацевтичної композиції є такі: щоб вона не містила інгредієнтів, які б викликали дискомфорт користувачу, мала б належну стабільність і термін зберігання, та не містила складових, що вважаються шкідливими для навколишнього середовища, наприклад, речовин, які знижують рівень озону.

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції, яка має комбінацію властивостей, що роблять її особливо ефективною й придатною для полегшення патологічних фізичних станів, які можна було б лікувати відкладанням композиції на поверхні слизової оболонки носових проходів.

Наступні патенти описують фармацевтичні композиції, які містять різноманітні типи медичних препаратів, включаючи лікарські препарати, які лікують патологічний фізичний стан завдяки присутності на поверхнях слизової оболонки носової порожнини, Патенти США №: 3,780,176; 3,809,294; 3,897,779; 4,405,598; 4,250,163; 4,294,829; 4,304,765; 4,407,792; 4,432,964; 4,443,440; 4,478,818 і 5,439,670.

На відміну від композицій, описаних у вищезгаданих патентах, фармацевтична композиція цього винаходу є водною.

Згідно з даним винаходом, запропоновано водну фармацевтичну композицію, яку можна розприскувати в носову порожнину пацієнта, і яка складається з: (А) фармацевтично ефективної кількості твердих часток лікарського препарату, який є ефективним при лікуванні фізичного стану завдяки його присутності на поверхнях слизової оболонки порожнини носа; і (Б) агента для отримання суспензії в кількості, ефективній для підтримання вищезгаданих часток рівномірно розподіленими в композиції, і надання композиції таких тиксотропних властивостей: (I) в'язкість препарату в спокійному стані є відносно високою для композиції у вигляді гелю; (II) як тільки композиція у препараті для розприскування струшується, її в'язкість стає відносно низькою і такою, що композиція в аерозольній формі легко заходить в носові проходи і осаджується на поверхнях слизової оболонки порожнини носа; і (III) в осадженій формі на поверхнях слизової оболонки в'язкість композиції є відносно високою і такою, що чинить опір видаленню препарату з поверхонь слизової оболонки завдяки дії сил слизової оболонки порожнини носа.

В оптимальній формі, лікарський препарат містить протизапальний стероїд, найкраще ацетонід триамцинолону. Окрім цього, композиція даного винаходу при оптимальному втіленні не має запаху і містить сполуку четвертинного амонію, краще хлорид бензалконію, і хелатуючий агент, краще двонатрієва сіль етилендіамін тетраоцтової кислоти (EDTA).

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб нанесення твердих часток лікарського препарату на поверхні слизової оболонки порожнини носа, що складається з розприскування дози водної фармацевтичної композиції, яка містить вищезгаданий лікарський препарат, в кожну з носових порожнин, з вищезгаданої дози, що містить фармацевтично ефективну кількість вищезгаданого лікарського препарату, з вищезгаданої композиції, що містить також агент для отримання суспензії препарату в кількості, ефективній для підтримання вищезгаданих часток рівномірно розподіленими в композиції і надання композиції таких тиксотропних властивостей, що фармацевтично ефективна кількість лікарського препарату наноситься принаймні на кожну з слизових поверхонь передніх ділянок носа, лобної пазухи і верхньощелепних пазух, і на кожну зі слизових поверхонь, які знаходяться над носовими раковинами та покривають їх, і так, що частини вищезгаданої кількості залишаються на кожній із вищезгаданих слизових поверхонь протягом принаймні приблизно години.

В оптимальному варіанті, композиція наноситься в носові порожнини розприскуванням, використовуючи пульверизатор.

Ще одним аспектом цього винаходу є спосіб приготування водної фармацевтичної композиції, що містить

лікарський препарат в формі твердих часток, агента дисперсії для змочування вищезгаданих часток і агента суспензії для підтримання вищезгаданих часток розподіленими в композиції в основному рівномірно, і для надання композиції тиксотропних властивостей, що складається з: (А) створення водного розчину агента дисперсії і з'єднання розчину з твердими частками для створення суспензії часток; (Б) додавання агента суспензії до водного кислотного розчину для створення тиксотропної суспензії; і (В) поєднання всіх суспензій введенням однієї з суспензій на дно іншої.

В оптимальному варіанті, суспензії твердих часток лікарського препарату вводяться на дно тиксотропної суспензії.

Цей винахід має багаточисельні і важливі переваги в лікуванні станів, що включають нанесення лікарського препарату на поверхню слизової оболонки носових порожнин. Як стане зрозумілим з розглядання прикладів застосування винаходу, цей винахід пропонує засоби легкої доставки лікарського препарату до багатьох частин носової порожнини, де він може виконувати фармакологічну функцію. Згідно з цим винаходом лікарський препарат залишається, в контакт з тканиною-мішенню, протягом відносно довгого проміжку часу, наприклад, принаймні приблизно години і протягом навіть двох або кількох годин. Більш цього, композиція цього винаходу може бути складена таким чином, що інгредієнти, які викликають дискомфорт користувачу, відсутні, композиція має задовільну стабільність і термін зберігання, наприклад, від одного до двох років, і не містить складових, що вважаються шкідливими для навколишнього середовища.

Fig.1 це поперечний розріз пульверизатора, який зображено у вихідному положенні, і який може бути використаний при введенні композиції цього винаходу у носові порожнини.

Fig.2 це поперечний розріз насоса Fig.1, зображений в діючому положенні.

Водна композиція цього винаходу містить лікарський препарат у формі твердих часток і інші фармацевтично прийнятні інгредієнти, що є речовинами, які сумісні з лікарським препаратом, які не токсичні для тіла за умов використання, і які зупиняють або зменшують подразнення тканини. Як стане зрозумілим з нижчеподаного опису, не має потреби використовувати у водній композиції даного винаходу газ-витиснювач, який є необхідним інгредієнтом аерозольних виробів.

Вода присутня в композиції у великій кількості. Типово, вона складає принаймні приблизно 85% по масі композиції і найбільш типово принаймні приблизно 90% по масі композиції.

Лікарський препарат для використання в практиці цього винаходу здатний лікувати патологічні фізичні стани завдяки його присутності на поверхнях слизової оболонки порожнин носа. Прикладами такого лікарського препарату є стероїдні і нестероїдні антизапальні агенти, бета агоністи і бронходилататори. Такий лікарський препарат надає полегшення носових симптомів, викликаних запаленням верхніх дихальних шляхів і алергічним ринітом.

Вважається, що лікарський препарат, що буде найбільш широко використовуватися в практиці цього винаходу, буде антизапальним стероїдом, таким, як, наприклад, клонметазон, дексаметазон, флутиказон, преднізолон і ацетонід триамцинолону. Такі стероїдні сполуки є відносно сильнодіючими ліками, які при місцевому застосуванні є високоефективними зі зменшенням системним впливом. Ацетонід триамцинолону є кращим лікарським препаратом для використання в практиці цього винаходу.

Лікарський препарат, такий, як ацетонід триамцинолону, є головним чином водонерозчинним і гідрофобним. Для використання в цьому винаході, такий лікарський препарат присутній в композиції у формі твердих часток, що розподілені у водній фазі композиції. Розмір часток є таким, що лікарський препарат здатний рівномірно розподілятися в композиції. Для цього, розмір часток повинен бути не більше, ніж приблизно 50 мікронів. Краще, якщо частка має середній розмір приблизно від 1 до приблизно 20 мікронів.

Лікарський препарат присутній в композиції в фармацевтично ефективній концентрації. Така концентрація змінюватиметься в залежності від конкретного лікарського препарату або суміші використаних лікарських препаратів, хвороби і особливості пацієнта. Для цього рекомендовано, щоб лікарський препарат містився від приблизно 0,001 до приблизно 2% по масі композиції, краще від приблизно 0,01 до приблизно 0,2% по масі композиції.

Композиція цього винаходу містить також фармацевтично прийнятний наповнювач, який є ефективним в створенні тиксотропних суспензій твердих часток лікарського препарату, що містить композицію. Наповнювач присутній в кількості, яка підтримує частки лікарського препарату суспендованими в композиції під час зберігання і під час розприскування композиції в носову порожнину, і також коли композиція осаджується на поверхнях слизової оболонки носових порожнин. Тиксотропну природу композиції в спокої (не струшену) можна описати як гель, в якому частки лікарського препарату розподілені і суспендовані в основному рівномірно. В'язкість композиції в вихідному стані є відносно високою, наприклад, від приблизно 400 до приблизно 1000мПа·с⁻¹. При струшуванні композиції, наприклад, при перемішуванні перед розприскуванням, в'язкість композиції зменшується (наприклад, приблизно від 50 до приблизно 200мПа·с⁻¹) і вона легко проходить крізь пристрій для розприскування у формі тонкого струменя, який просочується і осаджується на поверхні слизової оболонки принаймні таких частин носа: передньої ділянки носа (передні носові порожнини); лобних пазух; верхньощелепних пазух; і носових раковин, що знаходяться над раковинами носових порожнин. Таким чином, тиксотропна композиція є такою, що вона є вільно текучою рідиною, а у розприсканій формі - дрібним аерозолем, який знаходить шляхи і осаджується на бажаній слизовій оболонці. У осадженій і відносно спокійній формі композиція підвищує в'язкість і набуває своєї гелеподібної форми, яка містить частки лікарського препарату, суспендовані в ній, і яка чинить опір видаленню з носових проходів власним силам слизової оболонки, що присутні в носовій порожнині. Досліди показали, що кількість осадженої композиції залишається на поверхні слизової оболонки протягом відносно тривалих періодів часу, наприклад, принаймні одну годину і навіть до двох або кількох годин.

Для зручності в'язкість композиції у вихідному становищі названа "в'язкість установлення", а в'язкість композиції, яка перемішана, названа "зміщена в'язкість". Як було згадано вище, в'язкість установлення композиції повинна бути достатньо високою для того, щоб зберігати і підтримувати частки лікарського препарату розподіленими головним чином рівномірно в композиції і для затримання композиції протягом

тривалого періоду часу на поверхнях слизової оболонки, на яких вона осаджується в носових порожнинах, де композиція чинить опір видаленню з носових проходів власними силами слизової оболонки, що присутні в носовій порожнині. Зміщена в'язкість композиції є достатньо низькою для того, щоб композиція вільно проходила крізь отвір на носу і розпилюватися у дрібний аерозоль.

Придатні значення в'язкості установалення і зміщеної в'язкості композиції можна визначити для окремої композиції, беручи до уваги також певний засіб, використаний для введення композиції в носові порожнини. Наприклад, в'язкість установалення від приблизно 400 до приблизно 800 мПа·с⁻¹ рекомендована для композиції, що містить антизапальний стероїд, наприклад, ацетонід триамцинолону. Рекомендована зміщена в'язкість для такої композиції становить від приблизно 50 до приблизно 200 мПа·с⁻¹. В'язкість вимірюють, використовуючи віскозиметр Brookfield Synchro-Letric (Model LVT). В'язкість вимірюють при 20 С. В'язкість установалення вимірюють після перемішування при 30 обертах/хвилину протягом 30 секунд. Зміщену в'язкість вимірюють, перемішуючи при 30 обертах/хвилину протягом 30 секунд після перемішування на струшувачі Барела на максимальній швидкості протягом 5 хвилин.

Може бути використана будь-яка фармацевтично прийнятна речовина, яка здатна підтримувати тверді частки лікарського препарату розподіленими в композиції в основному рівномірно, і надавати композиції бажаних тиксотропних властивостей. Така речовина має назву "агент утворення суспензії". До прикладів агентів для утворення суспензії належать карбоксиметилцелюлоза, вігум, трагакант, бентоніт, метилцелюлоза і поліетиленгліколь. Кращим агентом для утворення суспензії є суміш мікрокристалічної целюлози і карбоксиметилцелюлози, перша присутня переважно в більшій кількості, найкраще в кількості від приблизно 85 до приблизно 95% по масі, остання складова міститься від приблизно 5 до приблизно 15% по масі суміші.

Кількість агента для утворення суспензії, що міститься в композиції, змінюватиметься в залежності від певного лікарського препарату і його кількості, певного використаного агента для утворення суспензії, природи і кількостей інших інгредієнтів, що містяться в композиції, а також від певних значень в'язкості, що є бажаними. Загалом, вважається, що найбільш використовувані композиції будуть містити від приблизно 1 до приблизно 5% по масі агента для утворення суспензії.

Краще, якщо фармацевтична композиція цього винаходу містить інші інгредієнти, які надають композиції бажаних властивостей.

Композиція, яка містить лікарський препарат, який є гідрофобним, містить переважно фармацевтично прийнятний диспергуючий агент, функцією якого є змочування часток лікарського препарату для полегшення його дисперсії у водній фазі композиції. Кількість диспергуючого агента повинна бути достатньою, щоб змочити гідрофобні частки лікарського препарату протягом короткого часу, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 60 хвилин, оскільки водна дисперсія часток змішується завдяки загальному прийняттю пристрою для змішування. Переважним є використовувати кількість диспергуючого агента, яка не викличе сплінування дисперсії при перемішуванні. Рекомендовано, щоб диспергуючий агент складав від приблизно 0,001 до приблизно 0,01% по масі композиції.

Може бути використаним будь-який диспергуючий агент, який є ефективним у змочуванні часток, і який є фармацевтично прийнятним. Прикладами диспергуючих агентів, що можуть бути використані, є жирні спирти, естери і етери, включаючи, наприклад, ті, що продаються під торговими марками Pluronic, Tergitol, Span, і Tween. Краще використовувати гідрофільну, неіонну поверхнево-активно речовину. Відмінні результати були отримані при використанні моноолеату поліоксиетиленсорбітану, який виробляється під торговою маркою Polysorbate 80.

Відомо, що різноманітні лікарські препарати типу, що може бути використаний в композиції цього винаходу, прагнуть деградувати в присутності води внаслідок окислення. Цьому можна запобігти або зупинити використанням антиоксиданту. Прикладами фармацевтично прийнятних антиоксидантів, що можуть бути використані в композиції, є аскорбінова кислота, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, тіосульфат натрію, 8-гідроксигінолін і N-ацетилцистеїн. Рекомендовано, щоб композиція містила від приблизно 0,001 до приблизно 0,01% по масі антиоксиданту.

Також, заради стабільності, композиція повинна бути захищеною від мікробного забруднення і проростання. Прикладами фармацевтично прийнятних антимікробних агентів, що можуть бути використані в композиції, є сполуки четвертинного амонію, наприклад, хлорид бензалконію, хлорид бензетонію, цетримід і хлорид цетилпіридину; ртутні агенти, наприклад, нітрат фенілртуті, ацетат фенілртуті і тімерозал; спиртові агенти, наприклад, хлорбутанол, фенілетиловий спирт і бензиловий спирт; антибактеріальні естери, наприклад, естери парагідроксибензойної кислоти; й інші антимікробні агенти такі, як хлоргексидин, хлоркрезол і поліміксин. Рекомендовано, щоб композиція містила від приблизно 0,001 до приблизно 1% по масі антимікробного агента.

Як було згадано вище, аспектом цього винаходу є композиція, яка не має запаху, і яка містить суміші стабілізуючих агентів, які функціонують як антиоксиданти і як антимікробні агенти. Суміш містить сполуки четвертинного амонію, що мають антимікробні властивості, і речовину, яка є хелатуючим агентом. Використання в композиції цієї комбінації речовин з лікарським препаратом, наприклад, ацетонідом триамцинолону, приводить до утворення високо стабільної композиції, що є резистентною до окислювальної деградації і до росту бактерій тощо. В оптимальному варіанті, суміш містить хлорид бензалконію і двонатрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти.

Композиція, що не має запаху, взагалі буде містити від приблизно 0,004 до приблизно 0,02% по масі сполуки четвертинного амонію і приблизно від 0,01 до приблизно 0,5% по масі хелатуючого агента. На основі використання вищезгаданої суміші сполук не має необхідності включати до композиції речовину, яка вважається антиоксидантом.

Краще, якщо композиція цього винаходу містить ізоосмотичний агент, який функціонує для запобігання подразнення композицією слизової оболонки носа. Декстроза у формі ангідриду є кращим ізоосмотичним агентом. Прикладами інших фармацевтично прийнятних ізоосмотичних агентів, які можуть бути використані, є хлорид натрію, хлорид декстрази і кальцію. Рекомендовано, щоб композиція містила до приблизно 5% по масі

ізоосмотичного агента.

Величину рН композиції можна змінювати в залежності від використаного конкретного лікарського препарату, беручи до уваги біологічну прийнятність і стабільність лікарського препарату. Типово, рН композиції становитиме від приблизно 4,5 до приблизно 7,5, кращий рН для композиції, яка містить ацетонід триамцинолону, становить від приблизно 4,5 до приблизно 6, найкращий приблизно 5. Прикладами фармацевтично прийнятних речовин, які можуть бути використані для підведення рН композиції, є соляна кислота і гідроксид натрію.

Композиція цього винаходу може бути приготовлена будь-яким придатним чином. В оптимальному варіанті водна суспензія твердих часток лікарського препарату і диспергуючого агента утворюється і змішується з водною суспензією, яка містить агент для утворення суспензії. Перший краще готувати додаванням лікарського препарату до водного розчину диспергуючого агента, ретельно перемішуючи. Останній готують підкисленням води (рН від приблизно 4,7 до приблизно 5,3) перед додаванням агента для утворення суспензії. В найкращому варіанті водний розчин четвертинної сполуки (антимікробний агент) додають до водної суспензії лікарського препарату, а інші інгредієнти (наприклад, ізоосмотичний агент, антиоксидант або хелатуючий агент) додають до тиксотропної суспензії. Кожну з вищезгаданих порцій композиції ретельно перемішують перед об'єднанням. Кращим засобом змішування порцій композиції є введення однієї з порцій, краще порції "лікарського препарату" на дно іншої порції, наприклад, подаванням насосом порції вгору крізь іншу порцію. Композицію, що містить об'єднані порції ретельно перемішують. Використання кращого способу приготування забезпечує доцільний і ефективний шлях складання композиції, що має тверді частки лікарського препарату, в основному рівномірно розподілені там, одночасно уникаючи проблем, що пов'язані взагалі з приготуванням водних фармацевтичних композицій, наприклад, надлишкове спінювання і нерівномірний розподіл часток.

Кількість лікарського препарату, введена в кожний носовий прохід, змінюватиметься в залежності від конкретного використаного лікарського препарату, природи хвороби і особливостей пацієнта. Як орієнтир запропоновано, що разова доза, введена в одну порожнину носа, складатиме від приблизно 200 до приблизно 450мкг лікарського препарату або менше, як описано нижче. При тривалому використанні композиції, користувач може визначити, що добова доза, необхідна для ефективного полегшення, може бути зменшена, наприклад, до від приблизно 100 до приблизно 225мкг лікарського препарату на носову порожнину.

Використання кращої форми композиції цього винаходу надає перевагу в тому, що композиція може бути застосована ефективно раз на день. Для такої дози раз на день рекомендовано, щоб кількість лікарського препарату, наприклад, ацетоніду триамцинолону, застосована в одну з ніздів, складала від приблизно 100 до приблизно 220мкг, ще краще від приблизно 100 до приблизно 130мкг. При тривалому використанні кращої форми композиції користувач може визначити, що добова доза для ефективного полегшення може бути зменшена, наприклад, від приблизно 55 до приблизно 110мкг лікарського препарату на носову порожнину.

При застосуванні дітям до 12 років, рекомендовано, щоб добова доза на ніздрю була від приблизно 100 до приблизно 225мкг лікарського препарату, а для кращої форми композиції, щоб добова доза на ніздрю була від приблизно 50 до приблизно 110мкг лікарського препарату та допускала зниження до добової дози від приблизно 30 до приблизно 55мкг на ніздрю при тривалому використанні лікарського препарату.

Кращим засобом введення фармацевтичної композиції цього винаходу в носові проходи є використання пульверизатора. Кращим пульверизатором є модель VP7, вироблена Valois SA Франція, і продається в США компанією Valois of America, 15 Valley Drive, Greenwich, Connecticut 06831.

На фіг.1, пульверизатор 10 має корпус 12 і включає засоби, такі, як нарізка 14 для з'єднання пульверизатора 10 з контейнером, в якому знаходиться композиція. Корпус 12 має циліндричну зовнішню стінку 16, що обмежує порожню трубку 18, вхідний отвір 20, з'єднаний з трубкою для занурення 22, через яку рідина потрапляє до пульверизатора 10 з контейнеру (не показаний), і циліндричну внутрішню стінку 24, розташовану між вхідним отвором 20 вхідної трубки 22 і зовнішньою стінкою 16.

Ніжка 26 простягається від вершини корпусу 12 і має нижню частину 28, розташовану в середині порожньої трубки 18 корпусу, яка, ковзаючи, контактує із зовнішньою стінкою 16 для створення затвору рідини. Центральна трубка 30 в середині ніжки з'єднує вхідний отвір ніжки 32 з вихідним отвором ніжки 34, через яку рідина подається дозами до форсунки для створення аерозолі.

Клапан 36, що здатен ковзати, розташований в середині порожньої трубки 18 між ніжкою 26 і внутрішньою стінкою 24. Клапан 36 має верхню частину 38, яка входить у вхідний отвір ніжки 32 для запобігання потоку рідини крізь вхідний отвір, плече 40 і нижню частину у вигляді дзвоника 42, створену для обходження і закриття внутрішньої стінки 24 корпусу 12, коли клапан 36 рухається вниз. Пружина 44 між дном корпусу 12 і зворотною стороною верхньої частини клапана 38 зміщує головку клапана для закриття вхідного отвору ніжки 32.

Пульверизатор 10 діє таким чином. У вихідному положенні, як показано у фіг.1, головка клапана 38 закриває вхідний отвір ніжки 32 для запобігання потоку рідини. Камера дозування 46 наповнена композицією. Видно, що об'єм камери дозування 46 обмежується зовнішньою стінкою 16 корпусу, внутрішньою стінкою 24 корпусу, клапаном 36 і ніжкою 26. Об'єм дози контролюється розмірами цих різноманітних елементів, які обмежують камеру дозування 46.

Палець користувача натискає на ніжку 26 і змушує ніжку 26 і клапан 36 рухатися вниз. Як видно з фіг.2, камера дозування 46 закрита нижньою частиною 42 клапана, контактуючого з внутрішньою стінкою 24 корпусу 12. (фіг.2 показує бокову форсунку розбризкування, зрозуміло, що це є лише для ілюстрації, і що можуть бути використані інші форми, такі як верхня форсунка розбризкування) Подальше натискання викликає підвищення гідравлічного тиску в композиції, ізольованій в камері дозування 46, відносно тиску композиції в середині внутрішньої стінки 24 корпусу. Оскільки рідина майже не здатна стискуватись, підвищений гідравлічний тиск композиції в камері дозування 46 створює силу, направлену вниз на клапан 36. Як тільки сила, що давить вниз, перевищує силу, що давить вгору на клапан 36, таку як від пружини 44, клапан рухається далі вниз від ніжки 26 для відкривання вхідного отвору 32 ніжки і дозволяє рідині композиції витікати

з камери дозування 46 до вихідного отвору ніжки 34 для створення аерозолі.

Після розбризкування, коли дія пальця користувача звільнює ніжку, пружина 44 повертає клапан 36 для закриття входу 32 і повертає його у вихідне положення. Цей рух створює вакуум, який всмоктує композицію в камеру дозування 46 через вхід 20 корпусу вхідної трубки 22 для наступної дози.

Пульверизатор забезпечує розбризкування краще за загальноприйняті насоси. При нормальному використанні пульверизатор передає повну дозу композиції. Як попередньо описано, композиція не буде розбризкуватись доки гідравлічний тиск композиції не досягне "порогового" тиску в середині пульверизатора, достатнього для роз'єднання клапана 36 з входу 32 ніжки. Як тільки клапан 36 роз'єднується з входом 32 ніжки, гідравлічний тиск, що викликається пальцями користувача, направляє попередньо визначену кількість композиції в вхід 32 ніжки для розбризкування. Таким чином, ніякого розбризкування не відбувається доки не буде досягнуто порогового тиску, і після його досягнення вивільнюється повна доза. В загальноприйнятих пульверизаторах може бути вивільнена кількість, менша за повну дозу, якщо не застосована достатня сила, або якщо вона не застосована певним чином. При нормальному використанні пульверизатора дуже важко вивільнити кількість препарату, меншу за повну дозу.

Іншою перевагою пульверизатора є те, що розбризкування аерозолі гарантовано. В загальноприйнятих пульверизаторах для його правильної дії по розбризкуванню аерозолі тиск, який створює користувач, може бути недостатнім. Даний пульверизатор, проте, не вивільнює композицію доки не досягнуто порогового тиску, який вважається достатнім для розбризкування.

Більш того, пульверизатор менше залежить від користувача. Оскільки пульверизатор не розбризкує аерозоль доки не досягнуто порогового тиску, сила і спосіб зниження тиску, застосований користувачем, має менший вплив на розбризкування.

Приклади

Наступні приклади ілюструють цей винахід.

Приклад 1

Фармацевтична композиція цього винаходу, якій віддається перевага, описана нижче.

Компонент	% по масі	Кількість, мг
Ацетонід триамцинолону, USP дрібно подрібнений (TAA)	0,055	9,075
суміш мікрокристалічної целюлози і натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, NF	2,0	330,00
Polysorbate 80, NF поверхнево-активна речовина	0,004	0,66
двонатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти, USP	0,05	8,25
хлорид бензалконію (BzCl) розчин, 50% по масі BzCl, NF	0,03	4,95
Декстроza (безводна), USP	5,0	825,00
Очищена вода, USP	92,86	15,322
Розведена соляна кислота, NF	*	*
0,1N розчин NaOH	*	*
Загальна маса		16,5г

*Використано для доведення рН

Композицію готують, використовуючи спосіб двох контейнерів для змішування окремих інгредієнтів, перерахованих вище. Велику порцію композиції готують як описано нижче. 16,5г виділяють з великої порції для заповнення пляшки для аерозолі як також описано нижче.

До посудини з нержавіючої сталі, що оздоблена змішувачем з різними швидкостями колювання, різними швидкостями перемішування і диспергатором зі сталою швидкістю, додають приблизно 500кг очищеної води. Приблизно 0,4125кг двонатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (далі "EDTA") і 41,25кг декстрази додають до води. Після того, як вищезгадані інгредієнти перемішують протягом приблизно 25 хвилин, диспергатор і змішувач зупиняють, і включають колювальний перемішувач. Приблизно 0,6кг розчину розведеної соляної кислоти ("HCl") додають до EDTA і розчину декстрази. Диспергатор знову вмикають, після чого додають приблизно 16,5кг суміші мікрокристалічної целюлози і натрієвої солі карбоксиметилцелюлози до закисненого розчину EDTA/декстрази. Суспензію, що утворилася, гомогенізують тривалим перемішуванням протягом приблизно 10 хвилин. Всі перемішувачі потім зупиняють для того, щоб почистити посудину. Гомогенізацію продовжують, використовуючи колювальний перемішувач і диспергатор протягом приблизно 15 хвилин.

До другої посудини з нержавіючої сталі, що обладнена диспергатором зі сталою швидкістю і перемішувачем зі сталою швидкістю, додають приблизно 250кг очищеної води. Включають диспергатор і перемішувач, після чого додають приблизно 0,033кг Polysorbate 80 (змочувальний агента). Після приблизно 10 хвилин перемішування приблизно 1 літр розчину відбирають. При тривалому перемішуванні приблизно 0,45375кг ацетоніду триамцинолону TAA додають до посудини, що містить розчинену поверхнево-активну речовину. "TAA" контейнер промивають відібраним розчином поверхнево-активної речовини, і цю суміш

додають до посудини. ТАА суспензію гомогенізують протягом приблизно 25 хвилин, використовуючи диспергатор і перемішувач. При вимкненому диспергаторі, приблизно 0,2475кг розчину хлориду бензалконію (BzCl) додають і розчиняють в створеній ТАА дисперсії. "BzCl" контейнер промивають приблизно 1кг очищеної води і цю суміш додають до ТАА дисперсії. "ТАА" дисперсію переносять до "тиксотропної" частини композиції відкачуванням ТАА дисперсії через нижні виходи двох посудин. "ТАА" посудину промивають приблизно 10кг очищеної води і цю суміш додають до композиції, що містить змішані ТАА дисперсію і тиксотропну частину.

Потім вимірюють рН створеної композиції. Потрібний рН оптимального варіанту цього винаходу становить приблизно 4,7-5,3. При необхідності рН доводять додаванням, найкраще, або: 1) розведеною HCl, NF, яка розведена ще очищеною водою (20 частин води: 1 частина розведеної HCl, NF); або 2) 0,1N розчином NaOH (приготовленим розчиненням 4г NaOH, NF в очищеній воді, і розведенням до 1000мл). Вимірюють кількість доданих розчинів HCl або NaOH і таку ж кількість відбирають з 4,5кг очищеної води. Після видалення відібраної частини, до композиції додають воду, що залишилася, після чого гомогенізують з використанням диспергатора протягом приблизно 2 хвилин.

Потім композицію переносять до посудини, що оздоблена перемішувачем зі сталою швидкістю. Перемішувач встановлюють на приблизно 6 обертів/хвилину і композицію ретельно перемішують. Композиція має рН приблизно 4,8 і у вихідному стані (неструшена - не піддана зміщенню) містить гелеподібну суспензію. ТАА частки рівномірно розподілені в усій композиції.

Потім 16,5г композиції додають до круглої пляшки HDPE на 20мл. Перед тим, як наповнити пляшку, приблизно 0,2u фільтрованого стисненого повітря вдувають в середину пляшки. Пляшку закривають дозувальним насосом. Вимірювальним насосом є Valois VP7/100S, що має трубку занурення, виконавчий механізм, верхній ковпачок і безпечний затискач.

Приклад 2

Інша композиція в границях цього винаходу готується використовуючи спосіб і інгредієнти, описані в Прикладі 1, але з наступними змінами. В першій згаданій посудині, EDTA, декстрозу і воду перемішують протягом приблизно 10 хвилин від часу додавання до води EDTA і декстрози. Приблизно 0,53кг розведеної HCl, NF додають до розчину EDTA і декстрози, що містяться в посудині.

Приготування частини "ТАА" композиції і перенос її до "тиксотропної" частини композиції робиться як описано в Прикладі 1. Протягом етапу доведення рН, яке відбувається після переносу частини "ТАА" до "тиксотропної" частини, вимірюють кількість доданих розчинів HCl або NaOH і таку ж кількість відбирають від 4,57кг очищеної води. Після того, як цю частину відбирають, додають воду, що залишилася, після чого гомогенізують з використанням диспергатора протягом приблизно 2 хвилин. рН композиції становить приблизно 5. Частки ТАА розподілені рівномірно в композиції. Процес заповнення пляшок такий ж само, як описано в Прикладі 1.

Далі подається опис прикладів використання композиції цього винаходу.

Композиції, такі як ті, що описані в Прикладах 1 і 2, можуть бути застосовані назально для ефективного лікування алергічних симптомів риніту. Як описано в Прикладах 1 і 2, кожна з композицій вноситься в пляшку для аерозолі з дозувальним насосом, яка утримує приблизно 16,5г композиції.

Доза композиції може бути передана пацієнту розбризкуванням композиції в кожную носову порожнину пацієнта. Для доставки дози дозувальний пульверизатор (Valois VP7/IOOS) вставляється в ніздрю пацієнта і потім приводиться в дію пацієнтом, що призводить до розбризкування в носову порожнину. Після вихідної заправки кожна дія пульверизатора передає з назального виконавчого пристрою приблизно 100мг композиції, що містить приблизно 55мг ТАА. Кожна пляшка композиції забезпечить принаймні приблизно 120 доз. Для наведених композицій рекомендовано одноразові добові дози для дорослих і дітей віком від 12 років, починаючи з приблизно 220мг ТАА, що дорівнює двом розприскуванням в кожную ніздрю. Оскільки композиція використовується тривало, має сенс зменшити добову дозу до приблизно 110мг ТАА (приблизно 55мг на ніздрю).

Композицію, що містить рецептуру Прикладів 1 і 2 вводили двом добровільним пацієнтам. Після введення пацієнтів обстежували томографією з позитронною емісією для того, щоб визначити 1) кількість часу потрібно максимальній дозі лікарського препарату ТАА, щоб дістатися до різних потрібних ділянок в середині носових порожнин, і 2) кількість лікарського препарату ТАА, осадженого на необхідних ділянках за дві години. Для того, щоб оцінити осадження, об'єм ділянки голови поділяли на 104 чіткі ділянки. До ділянок, які викликають цікавість, належать: фронтальні порожнини, лобна пазуха, верхньощелепні пазухи, зовнішня та внутрішня носові раковини.

Результати показали швидке розповсюдження лікарського препарату ТАА до ділянок-мішеней носа.

Для одного з добровольців максимальна кількість лікарського препарату ТАА, що контактувала з ділянками раковин, становила приблизно 65% загальної дози, переданій в ніс, і це сталося на приблизно 45 секунд після введення дози. Приблизно 46% загальної дози залишилось у внутрішній носовій раковині і приблизно 19% загальної дози залишилось у зовнішній носовій раковині. Кількість лікарського препарату ТАА, що знаходилась на тканинах раковин, зменшувалась з часом, доки постійна величина приблизно 3,4-4% від загальної введеної дози не залишилась на тканинах раковин в кінці проміжку часу. Максимальна кількість лікарського препарату ТАА, що знаходилась в районі фронтальної порожнини, складала приблизно 41% і це відбулось на приблизно 45 секунд після введення дози. Максимальна кількість лікарського препарату ТАА, що знаходилась в районі фронтальної порожнини, повільно зменшувалась як функція часу, підтримуючись на рівні приблизно 12% за дві години після введення дози. Виходячи з цього, фронтальна порожнина вважається тканиною-мішенню, оскільки осаджена композиція утримується як резерв або додаткове джерело лікарського препарату. Повільне пересування в'язкої композиції назад через тканини раковини завдяки очищенню слизової оболонки підтверджує, що лікарський препарат ТАА тривало омиває тканини-мішені, таким чином доводячи ефективність дозування переважно до одного разу на добу. Цікаво, що ліки, очевидно, входять як в верхньощелепні, так і в лобні пазухи. Результати передбачають, що частки лікарського препарату заносяться в порожнину завдяки турбулентному потоку повітря під час дихання носом. Максимальна осаджена кількість

складала приблизно від 3,5% і 3,9% дози в лобних і верхньощелепних пазухах, відповідно, і це відбувалося протягом приблизно 30 секунд після введення дози. Результати свідчать, що лікарський препарат ТАА вичищається з лобної пазухи протягом 1 години і, що приблизно 1% лікарського препарату все ж присутній за дві годин обстеження в верхньощелепних пазухах.

Для іншого добровольця, максимальна кількість ліків, що знаходилась на ділянках раковин, складала приблизно 53% загальної дози, що потрапила до носа, приблизно 25% до зовнішньої і приблизно 75% до внутрішньої раковин. Максимальна кількість лікарського препарату ТАА, що знаходилась на ділянці зовнішньої раковини, спостерігалася за приблизно 25 секунд після введення дози і на ділянці внутрішньої раковини спостерігалася за приблизно 3,5 хвилин. Ці результати припускають, що лікарський препарат ТАА потрапляє на ділянку раковини з зони фронтальної порожнини. За приблизно дві години після введення приблизно 6-8% введеної дози залишається на ділянках раковин, в той час, як лікарський препарат повільно видаляється з цього місця-мішені.

Максимальна кількість лікарського препарату ТАА, що знаходилась у фронтальній порожнині, становила приблизно 55% від загальної дози, що потрапила в ніс, і це досягається протягом приблизно 30 секунд після введення дози. Лікарський препарат видаляється з носової порожнини повільно, приблизно 22% дози залишається після двох годин. Малий відсоток введеної дози лікарського препарату ТАА потрапив в верхньощелепні і лобні пазухи. Максимальна кількість осаджалась протягом приблизно 30 секунд після введення дози із значеннями близько 3,5% для лобної пазухи і приблизно 2% для верхньощелепної пазухи. Ці значення залишалися відносно постійними, приблизно від 0,5% до 1% дози залишалися в пазухах за дві години.

Оцінка включала також визначення відсотку лікарського препарату ТАА, що залишився в потрібних зонах за дві години після введення кожному пацієнту. Цей відсоток визначали поділом кількості, що залишилась в кожній ділянці-мішені, на загальну кількість, що залишилась в 104 ділянках-мішенях. Результати свідчать, що більше ніж 85% дози осаджувалась безпосередньо в потрібних ділянках, включаючи фронтальні порожнини, лобну пазуху, верхньощелепні пазухи, зовнішню і внутрішню раковини.

Для вищезгаданого першого з добровольців, результати свідчать, що приблизно 47,9% загальної кількості лікарського препарату ТАА залишається осадженим в фронтальній порожнині за дві години після введення ліків. Відсоток загального лікарського препарату, осадженого в зоні внутрішньої раковини за дві години після введення (приблизно 27,8%), при додаванні до кількості, осадженої в зоні зовнішньої раковини (приблизно 8,6%), складає приблизно 36,4% кількості, що залишилась від дози, введеної до головної зони-мішені носа. За дві години приблизно 1,2% дози осаджувався в лобній пазусі, в той час як приблизно 3% дози осаджувалось в зоні верхньощелепних пазух. Сума відсотків введених ліків, що залишились на місцях-мішенях за дві години після введення лікарського препарату, показує, що приблизно 88,5% введеної дози було осаджувалось безпосередньо на тканини-мішені протягом двох годин обстеження.

Для вищезгаданого другого з добровольців результати свідчать, що приблизно 52,2% введеної дози залишається осадженою в фронтальній порожнині за дві години після введення ліків. Приблизно 23,5% дози залишились осадженими на внутрішній і приблизно 6,9% дози на зовнішній раковинах. Загальний відсоток дози, що залишилась осадженою в зоні раковин, становив приблизно 30,4% загальної дози, що потрапила в ніс. Значення для лобних і для верхньощелепних пазух становили приблизно 1,6% і приблизно 1,4% введеної дози, відповідно. Сума відсотків введених ліків, що залишились на місцях-мішенях за дві години після введення лікарського препарату, показує, що приблизно 85,6% введеної дози осаджувалось безпосередньо на тканини-мішені протягом двох годин обстеження.

Треба визнати, що цей винахід забезпечує ефективний і вдосконалений засіб для полегшення стану пацієнтів із симптомами патологічних фізичних станів.

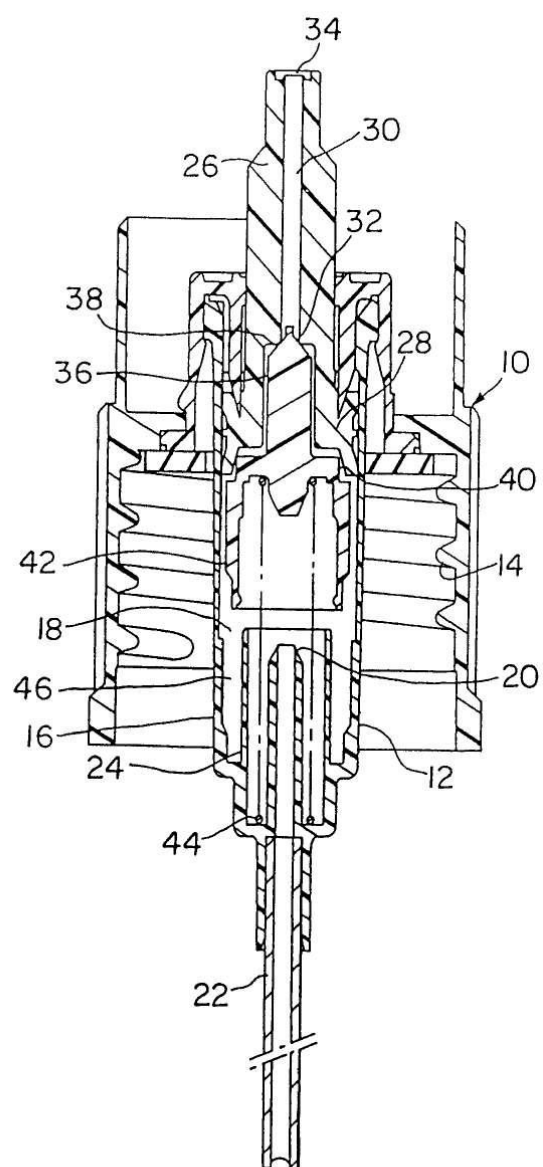


Fig. 1

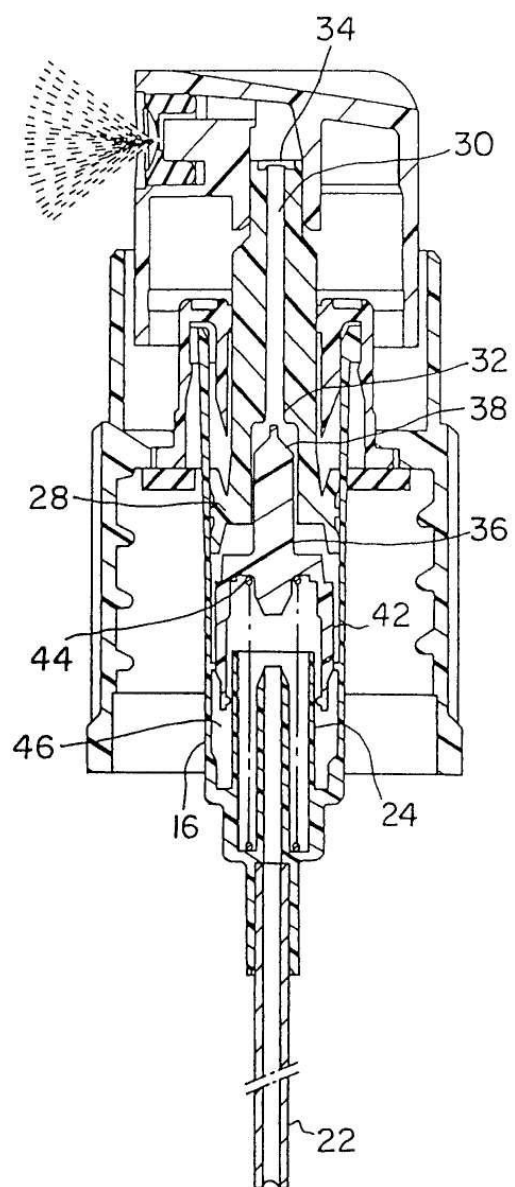


Fig. 2