

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **108360** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61P 29/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2012 03919	(72) Винахідник(и): Венкатеш Гопі М. (US), Перретт Стівен (US), Коен Фредрік Джей (US)
(22) Дата подання заявки: 30.09.2010	(73) Власник(и): АПТАЛІС ФАРМАТЕК, ІНК., 845 Center Drive, Vandalia, OH 45377, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.04.2015	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/247,642	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2003/099701 A1, 29.05.2003 US 2009/0169620 A1, 02.07.2009 US 2005/0009848 A1, 13.01.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.10.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2010/050860, 30.09.2010	

(54) ТВЕРДА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ КОРТИКОСТЕРОЇДУ, ЩО РОЗПАДАЄТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ**(57) Реферат:**

Винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, що розпадається у ротовій порожнині, яка містить менше 20 мг або містить 20 мг кортикостероїду, що застосовується місцево, та принаймні один дезінтегровальний агент, де композиція не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералокортикоїду після перорального застосування, де тверда фармацевтична композиція розкладається за 60 секунд у штучний рідкій слині, коли її аналізують, застосовуючи USP <701> тест на розкладання, та де при введенні кортикостероїд відкладається місцево у верхній частині шлунково-кишкового тракту.

UA 108360 C2

Надана до заявки формула винаходу - переважна щодо U.S. Provisional Application No. 61/247,642, filed October 1, 2009, розкриття якої повністю охоплено тут посиланням задля всіх цілей.

Винахід стосується перорально застосовуваних композицій кортикостероїду, корисних для лікування станів, асоційованих із запаленням шлунково-кишкового тракту.

Зараз відсутні протизапальні ліки для місцевого застосування для лікування станів, асоційованих із запаленням указанного вище шлунково-кишкового тракту. Один такий стан, еозинофільний езофагіт (ЕЕ), є запальним станом стравоходу. Це гістологічно охарактеризовано проліферацією еозинофілів. Хвороба - болюча, та призводить до утрудненості ковтання та схильності пацієнтів до затримки харчових залишків та інших ускладнень.

Експериментальні та "незадокументовані" лікування ЕЕ охоплюють стероїдні ліки, розроблені для інгаляції задньої стінки глотки, за умови, щоб їх суттєво не вдихати та інформувати пацієнти щодо негайного промивання рота після застосування, та не ковтати їжу або воду протягом двох годин після застосування. Полоскання рекомендовано тому що залишок ліків у роті та горлі може призвести до кандидозного інфікування, та ковтання є протипоказаним тому, що це може вимити ліки зі стравоходу. Водні кортикостероїдні препарати, призначені для оральної інгаляції через розпилення, також змішано із цукрами для отримання застосування загущеної та підсолодженої рідини.

Незадокументовані лікування ЕЕ також охоплюють застосування кортикостероїдних таблеток, які містять стероїди, як-то преднізолон. Однак, системне застосування кортикостероїдів асоційовано з рядом відомих та небажаних побічних дій. Наприклад, оральний преднізолон може продукувати генералізоване пригнічення імунної функції, та особливе занепокоєння від побічних дій при довгому періоді системного застосування в дітей охоплює затримку росту, яка призводить до зменшення росту в дорослого.

Отже, існує потреба стосовно композицій кортикостероїду для перорального застосування, які надають місцеве (краще ніж системне) лікування запалення шлунково-кишкового тракту, конкретно - запалення верхнього шлунково-кишкового тракту, як-то ЕЕ.

В одному втіленні заявлений винахід стосується твердої фармацевтичної композиції, яка містить менше 29 мг або 20 мг кортикостероїду, де композиція не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералкортикозу після перорального застосування, де тверда фармацевтична композиція розщеплюється за 60 секунд у модельованій слині при тестуванні, застосовуючи USP <701> Тест на розклад, та/або котра розщеплюється за 60 секунд, коли її розміщено в ротовій порожнині людини.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, яка містить кортикостероїд та фармацевтично прийнятну, по суті, неводну рідину.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується способу лікування запального стану шлунково-кишкового тракту. Спосіб полягає в застосуванні до суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції заявленого винаходу.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується рідкої фармацевтичної композиції, яка містить кортикостероїд, фармацевтично прийнятну водну або, по суті, неводну рідину, та фармацевтично прийнятний засіб змінення фази, розчинений або суспендований у рідині, де після застосування до пацієнта змінюються фізичні властивості композиції після контакту зі шлунково-кишковим трактом пацієнта.

У ще одному втіленні заявлений винахід стосується композиції у твердій або, крім того, у рідинній формі, яка містить циклодекстрини.

Композиції заявленого винаходу є корисними для різних станів, охоплюючи лікування запальних станів шлунково-кишкового тракту. Отже, згідно із заявленим винаходом також запропоновано спосіб лікування запальних станів шлунково-кишкового тракту в суб'єктів. Спосіб полягає в застосуванні до суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції заявленого винаходу.

Усі документи (наприклад, патенти, публікація патенту, статті в журналах, т.д.), цитовані у даній заявці, повністю охоплено посиланням для усіх цілей.

Термін "ліки", "активний" або "активний фармацевтичний інгредієнт", які тут застосовано, охоплює фармацевтично прийнятну та терапевтично ефективну сполуку (наприклад, кортикостероїд), фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери та суміші стереоізомерів, сольвати (охоплюючи гідрати), та/або їх естери (наприклад, кортикостероїду).

Терміни "таблетка, яка розкладається перорально", "таблетка, яка диспергується перорально", або "ODT" стосується твердої форми дозування заявленого винаходу, яка розщеплюється швидко в ротовій порожнині пацієнта після застосування без жування.

Швидкість перорального розпаду може змінюватися, але є значно швидкішою перорального розпаду звичайних твердих форм дозування або жувальних твєодих форм дозування (тобто, таблеток або капсул), які призначено для ковтання безпосередньо після застосування. Композиції ODT заявленого винаходу можуть містити фармацевтично прийнятні інгредієнта, які

5 набухають, розчиняються або інакше полегшують розпад або розчинення композиції ODT. Такі інгредієнти можуть охоплювати фармацевтичний дезінтегрувальний засіб, цукровий спирт, сахарид, або їх суміш, розчинний у воді зв'язувач, твердий плавкий (наприклад, віск), який може вивільнювати кортикостероїд після входження в шлунок, т.д.

Термін "приблизно", який тут застосовано до чисельної величини, охоплює "саме так". Наприклад, "приблизно, 60 секунд" охоплює 60 секунд, саме так, а також величини близькі до 60 секунд (наприклад, 50 секунд, 55 секунд, 59 секунд, 61 секунда, 65 секунд, 70 секунд, т.д.). Коли термін "приблизно" застосовано в посиланні до діапазону величин, термін "приблизно" стосується величин мінімуму та максимуму діапазону (наприклад, "приблизно 1-50 мкм" означає "приблизно 1 мкм до приблизно 50 мкм").

15 Термін "адгезивний засіб", який тут застосовано, стосується засобів, які сприяють адгезії кортикостероїду до біологічних поверхонь, та охоплює, але без обмеження, біоадгезивні засоби. Адгезивні засоби можуть охоплювати сполуки, які прилипають до ортофарингеальної слизової оболонки, а також сполуки, які підвищують час утримання композицій заявленого винаходу на ортофарингеальній слизовій оболонці пацієнта.

20 Термін "тісно асоційовані", який тут застосовано, описує просторове співвідношення між двома або більше складовими композиції, яке стосується складових, які тісно змішані, як-то, наприклад, у сумішах, покриттях та матрицях.

Термін "який не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералкортикоїду, який тут застосовано, стосується композицій кортикостероїду, які не надають генералізованої дії в тілі через абсорбцію в кровообігу, але забезпечують локальні дії через місцевий контакт із хворобливою тканиною. Кортикостероїди, які мають високі системні активності глюкокортикоїду, при пероральному застосуванні, охоплюють, наприклад, гідрокортизон, преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, дексапреднізолон, бетапреднізолон, т.д.) або активності мінералокортикоїду (наприклад, алсостерон). Ці кортикостероїди можуть бути придатними для застосування в композиціях заявленого винаходу, якщо їх застосовано в достатньо низькій дозі, або скомпоновано так, що вони не мають значної системної активності глюкокортикоїду або мінералкортикоїду. Типові кортикостероїди, придатні для застосування в композиціях заявленого винаходу, охоплюють, але без обмеження будезонід, флутиказон, флунісолід, сидесонід, мометазон, беклометазон та тиксокортол.

35 Термін "біогелевий полімер", як тут застосовано, стосується форм полімеру, який створює гель у фізіологічних умовах GI-тракту, наприклад, після контакту з фізіологічними рідинами або при фізіологічній температурі.

Термін "по суті, неводна рідина" стосується рідин, які є цілком безводними, або охоплюють тільки малі кількості води (наприклад, приблизно, менше 10 % води, наприклад, приблизно, менше 9 %, приблизно, менше 8 %, приблизно, менше 7 %, приблизно, менше 6 %, приблизно, менше 5 %, приблизно, менше 4 %, приблизно, менше 3 %, приблизно, менше 2 %, або приблизно, менше 1 % води).

Термін "засіб змінення фази" стосується засобу, який у розчині або суспензії, по суті, у неводних рідинах заявленого винаходу, спричиняє те, що рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу змінюють фізичні властивості після застосування до пацієнта. Наприклад, такі зміни фізичних властивостей охоплюють наступне: осадження розчинених або суспендованих складових композиції (наприклад, кортикостероїду, необов'язкових наповнювачів, та засобу змінення фази); желатинування композиції (наприклад, утворення гідрогелю засобу змінення фази та необов'язкових наповнювачів, де гідрогель містить, принаймні, порцію кортикостероїду); або збільшення в'язкості композиції. Ці зміни фізичних властивостей мають дію на збільшення або підсилення контакту кортикостероїду зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту пацієнта.

Якщо не вказано інакше, усі: проценти та співвідношення розраховано за масою. Якщо не вказано інакше, усі: проценти та співвідношення базовано на загальній композиції.

55 Тверді та рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу є придатними для місцевого застосування кортикостероїду до шлунково-кишкового тракту, наприклад, верхнього шлунково-кишкового тракту, як-то стравохід. Місцеве застосування кортикостероїду для станів, асоційованих із запаленням шлунково-кишкового тракту, є бажаним внаслідок менших побічних дій ніж при системному застосуванні кортикостероїду. Такі побічні дії далі ще знижуються із

застосуванням кортикостероїдів, які не мають значної системної активності глюкокортикоїду або мінералокортикоїду внаслідок їх зниженого системного впливу.

Фармацевтичні композиції заявленого винаходу є придатними для лікування запальних станів шлунково-кишкового тракту, наприклад, запальних станів верхнього шлунково-кишкового тракту, як-то стравохід. Отже, згідно із заявленим винаходом охоплено лікування запальних станів шлунково-кишкового тракту застосуванням до пацієнта, який цього потребує, твердої або рідинної фармацевтичної композиції заявленого винаходу. Запальні стани шлунково-кишкового тракту, які можна лікувати згідно із заявленим винаходом, охоплюють наступне: запалення стравоходу, запалення голосової щілини, запалення надгортаннику, запалення мигдалеподібної залози, запалення ротової частини глотки, еозинофільний езофагіт, хвороба - шлунково-кишковий рефлюкс (GERD), хвороба - неерозійний рефлюкс (NERD), ерозійний езофагіт, стравохід Барретта, еозинофільний гастроентерит, гіпереозинофільний синдром, корозійний (каустичний) хімічний езофагіт, індукований опроміненням езофагіт, індукований хіміотерапією езофагіт, швидкоплинний індукований ліками езофагіт (також відомий як ліковий езофагіт), стійкий індукований ліками езофагіт, хвороба стравоходу Крона, склеродерма, та склеродерма синус склеродерма, системний червоний вовчак, системний васкуліт, лейкоцитокластичний васкуліт, нодозний поліартеріїт, гранулематозний алергічний ангіїт, ревматоїдний васкуліт та псевдомембранний езофагіт.

В інших утіленнях фармацевтичні композиції заявленого винаходу є придатними для лікування запальних станів шлунково-кишкового тракту, як-то автоімунна хвороба, синдром Бехчет, хвороба Кавасакі, зчеплений Х-хромосомою лімфопроліферативний синдром; інфекційна вірусна хвороба, спричинена одним або більше з наступних вірусів: Adenoviridae, Coronaviridae, вірус Коксаки, простий герпес, ВІЛ, грип (тип А), вірус Ласса, вірус Епштейна-Барра, парагрип, або респіраторно-синцитіальний вірус; інфекційна бактеріальна хвороба, спричинена одною або більше з наступних бактерій: Arcanobacterium hemolyticum, Chlamydia (Chlamydophila), Corynebacterium, Francisella tularensis, стрептокок групи А, С, G, S.-пневмонія, S.-піогенез, гемофільний грип типу В, легеневий мікоплазмоз, Neisseria-гонорея, множинний (наприклад, перитоніальний целюліт/абсцес); інфекційна грибова хвороба, спричинена Candida (наприклад, Candida albicans) або Histoplasma (наприклад, H capsulatum); запалення, спричинене травмою або подразником, вибраним з групи, яка складається з наступної сторонньої для тіла дихальної речовини: хлорацетофенон, хлоробензиліден малонітріл, постійний вплив паління, морфолін, сульфурилфлуорид, та опік горла; ліпідотеризм, сезонний алергічний фарингіт, та синдром Стивенса-Джонсона; або періодична лихоманка; т.д.

В одному втіленні згідно із заявленим винаходом охоплено спосіб лікування запалення стравоходу, який полягає в застосуванні до пацієнта, який цього потребує, фармацевтичної композиції заявленого винаходу. В одному такому втіленні згідно із заявленим винаходом охоплено спосіб лікування еозинофільного езофагіту, який полягає в застосуванні до пацієнта, який цього потребує, фармацевтичної композиції заявленого винаходу.

У ще одному втіленні згідно із заявленим винаходом охоплено спосіб лікування хвороби - шлунково-кишкового рефлюксу (GERD), хвороби - неерозійного рефлюксу (NERD) або ерозійного езофагіту, який полягає в застосуванні до суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції заявленого винаходу.

У ще одному втіленні згідно із заявленим винаходом охоплено спосіб лікування алергії до їжі з ідентифікованим алергеном, наприклад, "атопічна ІБС", та "атопічна кишка".

В одному втіленні згідно із заявленим винаходом запропоновано тверду фармацевтичну композицію, яка містить менше 29 мг або 20 мг кортикостероїду, де композиція не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералокортикоїду, та де тверда фармацевтична композиція розщеплюється за 60 секунд у модельованій слині при тесті із застосуванням USP <701> Тесту на розклад. У ще одному втіленні тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу розщеплюються за 60 секунд у ротовій порожнині пацієнта, наприклад, людини. Крім того, в інших утіленнях тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу розщеплюються за 30 секунд у модельованій слині (застосовуючи USP <701> Тест на розклад), або в ротовій порожнині пацієнта. Крім того, в інших утіленнях тверді або рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу місцево постачають терапевтично ефективну кількість кортикостероїду до запалених тканин шлунково-кишкового тракту після перорального застосування до пацієнта, який цього потребує.

Тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу можуть охоплювати, наприклад, ODT (яку тут описано), вафлю, плівку або іншу тверду форму дозування, яка розщеплюється або розчиняється швидко в роті та утворює розчин або дисперсію кортикостероїду, яку можна легко ковтати.

У ще одному втіленні згідно із заявленим винаходом запропоновано рідинну фармацевтичну композицію, яка містить кортикостероїд та фармацевтично прийнятний розчинник, де рідинна фармацевтична композиція не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералокортикоїду. В одному такому втіленні композиція також охоплює фармацевтично прийнятний біогелевий полімер, розчинений у розчиннику, та композиція підвищує в'язкість після контакту зі шлунково-кишковим трактом суб'єкта. В інших утіленнях рідинні композиції заявленого винаходу містять комплекс кортикостероїду із циклодекстрином, типово суспендований або розчинений у рідинному носії. Рідинні композиції заявленого винаходу можуть бути у вигляді розчину або суспензії. Рідинні фармацевтичні композиції згідно із заявленим винаходом є композиціями, які є рідинними за умов стандартної температури та тиску.

Придатні фармацевтично прийнятні рідини, які можна застосовувати в рідинній фармацевтичній композиції заявленого винаходу охоплюють, наприклад, наступне: сприти, олії, гліколі, гліколь-етери, піролідони, поліетиленгліколі, N-метил-2-піролідон (NMP), 2-піролідон, гліцерин, тетрагіколь, гліцерин формальний, солкеталь, етилацетат, етиллактат, етибугтират, дибутилмалонат, трибутилцитрат, три-н-гексилацетилцитрат, діетилсукцинат, діетилглутарат, діетилмалонат, триетилцитрат, триацетин, трибутирин, діетилкарбонат, пропіленкарбонат, ацетон, метил етил кетон, диметилсульфоксид, диметилсульфон, тетрагідрофуран, капролактан, N,N-діетил-м-толуамід, 1-додецилазациклопентан-2-он, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон та їх комбінації. В одному втіленні рідину вибрано з наступної групи: сприти, олії, гліколі, гліколь-етери, піролідони, поліетиленгліколі, гліцерин та їх комбінації. В одному такому втіленні рідину вибрано з наступної групи: етанол, гліцерин, пропіленгліколь, гліцериди, поліетиленгліколь із молекулярною масою, приблизно, між 200 та 600, та їх комбінації. В інших утіленнях рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу можуть містити водні суспензії або розчини кортикостероїду.

В одному втіленні біогелевий полімер є термочутливим полімером, Придатні термочутливі полімери охоплюють наступне: поліацетаміди, як-то полі(N-ізопропілакриламід), а також співполімери полі(етер-естери), як-то полі(етиленгліколь-(DL-молочна кислота-спів-гліколева кислота)-етиленгліколь). Такі термочутливі полімери можуть осаджуватися або спричиняти підвищення в'язкості рідинних композицій заявленого винаходу при застосуванні до пацієнта та наступне нагрівання в шлунково-кишковому тракті. Отже, композиції винаходу осаджуються або мають довший час утримання на шлунково-кишковій слизовій оболонці пацієнта, збільшуючи, таким чином, місцевий контакт кортикостероїду на шлунково-кишковій слизовій оболонці. Отже, контакт кортикостероїду зі шлунково-кишковою слизовою оболонкою покращено та/або пролонговано.

У ще одному втіленні композиції заявленого винаходу охоплюють біoadгезивний засіб, який є ліпідом або сумішшю ліпідів. Такі ліпіди або суміші ліпідів можуть піддаватися фазовому перетворенню при контакт з зволоженою біологічною поверхнею для утворення клейкої плівки. Приклади таких ліпідів охоплюють суміші так званих мембранних та немембранних ліпідів, які типово формують ламелярну та неламелярну структури, як-то шестикутні або кубічні фази, відповідно. Прикладами таких ліпідів є гліцерофосфоліпіди, як-то фосфатидилхолін, та діацилгліцерини, як-то гліцериндіолеат. Такі структури, які самоорганізуються, демонструють краще розповсюдження та адгезію біологічних поверхонь, та мають перевагу або є фармацевтично прийнятними речовинами. Переважно активний засіб, наприклад, кортикостероїд, можна розчиняти в ліпідній складовій.

Придатні неводні розчинники, які можна вводити в рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють фармацевтично прийнятні неводні розчинники, у яких конкретний біогелевий полімер є розчинним. Наприклад, розчинником може бути спирт (наприклад, етанол), N-метил-піролідон (NMP), гліцерин, пропіленгліколь, рідинний поліетиленгліколь, моноетиловий етер діетиленгліколю та їх суміші. У деяких утіленнях розчинник змішується з водою, та біогелевий полімер не розчиняється у воді, внаслідок чого при застосуванні розчинник швидко змішується з водою з травного тракту пацієнта, що спричиняє осадження біогелевого полімеру та кортикостероїду на шлунково-кишковій слизовій оболонці пацієнта. Отже, контакт кортикостероїду зі шлунково-кишковою слизовою оболонкою покращено та/або подовжено.

Інші біогелеві полімери, які можна вводити в рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють наступне: похідні целюлози (наприклад, естери та/або етери, естери та/або етери поперечно зв'язаної целюлози) естери целюлози, метакрилова кислота та полімери метакрилату, полілактиди, полігліколіди, полікапролактони, полідіоксанони, полікарбонати, полігідроксибутирати, поліалкіленоксалати, поліангідриди, поліаміди,

поліестераміди, поліуретани, поліацеталі, полікеталі, поліортокарбонати, поліфосфазони, полігідроксивалерати, поліалкенсукцинати, полі(яблучна кислота), полі(амінокислоти), хітин, хітозан, поліортоестери, та співполімери, тримери та їх суміші. Біогелеві полімери набухають, та/або формують гідрогелі після контакту з вологою в шлунково-кишковому тракті, таким чином, наліпаючи або збільшуючи в'язкість композицій заявленого винаходу на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Отже, контакт кортикостероїду зі шлунково-кишковою слизовою оболонкою покращено та/або подовжено.

У деяких утіленнях рідинні фармацевтичні композиції заявленого винаходу підвищують в'язкість після контакту зі шлунково-кишковим трактом суб'єкта. В одному втіленні підвищення в'язкості дорівнює, принаймні, 50 % (стосовно в'язкості до застосування). У ще одному такому втіленні, підвищення в'язкості дорівнює, принаймні, 100 %. У ще одному такому втіленні підвищення в'язкості дорівнює, принаймні, 200 %. В'язкість композицій до контакту зі шлунково-кишковим трактом суб'єкта можна вимірювати, застосовуючи віскозиметр. Зміна в'язкості композицій після контакту зі шлунково-кишковим трактом суб'єкта можна визначати вимірюванням в'язкості композиції в модельованих фізіологічних умовах. Наприклад, в'язкість даної композиції можна вимірювати в модельованій слині.

Придатні кортикостероїди, які можна вводити у фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють будезонід, флутиказон, флунісолід, сидесонід, мометазон, беклометазон, тиксокортол та їх солі, сольвати, та естери. У конкретному втіленні композиції заявленого винаходу містять флутиказон. В інших утіленнях композиції заявленого винаходу містять будезонід. Кортикостероїди, які типово мають системну активність глюкокортикоїду або мінералокортикоїду, коли застосовані перорально, також можна застосовувати в композиціях заявленого винаходу, якщо композицію модифіковано для зменшення або припинення системного поглинання кортикостероїду.

Кількості кортикостероїду, присутнього у фармацевтичній композиції заявленого винаходу, слід залежати від конкретного застосованого кортикостероїду. Однак взагалі, кількість слід вибирати таку, щоб мати максимальну терапевтичну перевагу від місцевого застосування при мінімізації системної абсорбції. При застосуванні твердих фармацевтичних композицій заявленого винаходу кількість кортикостероїду в композиції типово - менше або дорівнює 20 мг. В одному втіленні кількість кортикостероїду у фармацевтичній композиції, приблизно, дорівнює 0,01 мг - 20 мг. У ще одному втіленні кількість кортикостероїду у фармацевтичній композиції, приблизно, дорівнює 1 мг - 15 мг. У ще одному втіленні кількість кортикостероїду у фармацевтичній композиції, приблизно, дорівнює 2 мг - 10 мг. У ще одному втіленні кількість кортикостероїду у фармацевтичній композиції, приблизно, дорівнює 2 мг - 5 мг. Крім того, в інших утіленнях кількість кортикостероїду дорівнює, приблизно, 0,01 мг, приблизно, 0,02 мг, приблизно, 0,03 мг, приблизно, 0,04 мг, приблизно, 0,05 мг, приблизно, 0,06 мг, приблизно, 0,07 мг, приблизно, 0,08 мг, приблизно, 0,09 мг, приблизно, 0,1 мг, приблизно, 0,2 мг, приблизно, 0,3 мг, приблизно, 0,4 мг, приблизно, 0,5 мг, приблизно, 1 мг, приблизно, 2 мг, приблизно, 3 мг, приблизно, 4 мг, приблизно, 5 мг, приблизно, 6 мг, приблизно, 7 мг, приблизно, 8 мг, приблизно, 9 мг, приблизно, 10 мг, приблизно, 11 мг, приблизно, 12 мг, приблизно, 13 мг, приблизно, 14 мг, приблизно, 15 мг, приблизно, 16 мг, приблизно, 17 мг, приблизно, 18 мг, приблизно, 90 мг, або, приблизно, 20 мг, охоплюючи тут усі діапазони та піддіапазони.

Типові кількості кортикостероїду у твердих фармацевтичних композиціях заявленого винаходу охоплюють приблизно, 0,25 мг, приблизно, 0,5 мг, приблизно, 1 мг, приблизно, 1,5 мг, приблизно, 2 мг, приблизно, 2,5 мг, приблизно, 3 мг, приблизно, 3,5 мг, приблизно, 4 мг, приблизно, 4,5 мг та приблизно, 5 мг. При застосуванні рідинних фармацевтичних композицій заявленого винаходу, якщо концентрація кортикостероїду в композиції типово відповідає кількості кортикостероїду, описаній вище (тобто, 0,01 мг - 20 мг), її можна легко застосовувати до суб'єкта. Наприклад, концентрація кортикостероїду може бути такою, що єдиний викид із пристрою для розпилювання аерозолі надає, приблизно, 0,05 мг або будь-якої іншої терапевтично ефективної заздалегідь вибраної кількості кортикостероїду до ротової порожнини суб'єкта. У конкретному втіленні композиції заявленого винаходу містять приблизно, 0,25 мг флутиказону.

При застосуванні твердої фармацевтичної композиції заявленого винаходу до суб'єкта композиція розщеплюється в пероральній порожнині пацієнта. В одному втіленні композиція заявленого винаходу є у формі ODT. ODT охоплює ліки, які містять частинки (наприклад, кортикостероїду, який тут описано, необов'язково покритого або комбінованого з адгезивним засобом, який тут описано), комбіновані зі швидко диспергувальними мікрогранулами. Швидко диспергувальні мікрогранули можна отримувати як описано в US 2005/0232988 або US 20010014340 гранулюванням дезінтегранту, який має середню величину частинки, приблизно,

не більше 30 мкм, з цукровим спиртом та/або сахаридом, який має середню величину частинки, приблизно, не більше 30 мкм. Грануляцію можна робити, наприклад, у грануляторі високого подрібнення з, приблизно, 20-25 % води як гранулювальної рідини, та якщо потрібно, - з вологим помелом та висушеним, щоб швидко отримати диспергувальні мікрогранули, які мають середню величину частинки, приблизно, не більше 300 мкм (наприклад, приблизно, 175-300 мкм).

Співвідношення дезінтегранту до цукрового спирту, сахариду або їх суміші у швидко диспергувальних мікрогранулах є в діапазонах, приблизно, 90/10-99/01, наприклад, приблизно, 90/10, приблизно, 91/9, приблизно, 92/8, приблизно, 93/7, приблизно, 94/6, приблизно, 95/5, приблизно, 96/4, приблизно, 97/3, приблизно, 98/2, приблизно, 99/1, охоплюючи тут всі величини, діапазони та піддіапазони.

Співвідношення швидко диспергувальних мікрогранул до частинок, які містять ліки, є в діапазонах, приблизно, 5/1-1/1, охопл. юючи приблизно, 5/1, 4/1, 3/1, 2/1, 1/1, охоплюючи тут всі величини, діапазони та піддіапазони.

Кортикостероїду, який містять частинки форми дозування ODT, також слід мати достатню малу величину частинки, щоб після розпаду ODT у ротовій порожнині пацієнта, створювалась слизка, легка для ковтання суспензії. У найбільшій кількості утілень, у яких фармацевтичні композиції заявленого винаходу запропоновано як форму дозування ODT, середня величина неопіодних анагезивних/опіодних анагезивних частинок із замаскованим смаком, які не містять ліків, мікрочастинок, приблизно, є не більшою 400 мкм, або в деяких утіленнях, приблизно, є не більшою 300 мкм.

Форма дозування ODT, яку тут описано, також може охоплювати фармацевтично прийнятні наповнювачі, типово застосовані в композиціях таблеток, які розпадаються, як-то мікрокристалічна целюлоза та розпилювальний сухий манітол (розчинники, які стискаються,), натрій кроскармелоза або кросповідон (найвищої якості дезінтегрувальний засіб), барвники, та не обов'язково магній стеарат або натрій стерилфумарат (змащував, змішаний у гранулі, або застосований зовнішньо для змащеної матриці та ефективних поверхонь).

Форми дозування у вигляді таблетки, охоплюючи форми дозування ODT, які містять фармацевтичну композицію заявленого винаходу, мають низьку крихкість, наприклад, приблизно, менше 1 %, (наприклад, приблизно, менше 0,9 %, приблизно, менше 0,8 %, приблизно, менше 0,7 %, приблизно, менше 0,6 %, приблизно, менше 0,5 %, приблизно, менше 0,4 %, приблизно, менше 0,3 %, т.д., охоплюючи тут всі величини, діапазони та піддіапазони) для того, щоб мати достатню міцність для маніпулювання, перевезення, та/або пакування при проштовхуванні до блистерної упаковки.

Необмежувальний список придатних дезінтегрантів для швидкого диспергування мікрогранул охоплює наступне: кросповідон (зшитий ПВП), натрій крохмальгліколят, зшитий натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцій силікат та низькозаміщена гідроксипропілцелюлоза. Кількість дезінтегранту в ODT типово є в діапазоні, приблизно, 1 % - 10 % за масою.

Необмежувальний список придатних цукрових спиртів охоплює манітол, сорбітол, ксилітол, малітол, арабітол, рибітол, дуліцитол, ідітол, ізомалт, лактитол, еритритол та їх комбінації. Необмежувальний список придатних сахаридів охоплює наступне: лактоза, сахароза, мальтоза, та їх комбінації. Кількість цукрового спирту та/або сахариду в ODT є в діапазонах, приблизно, 30 % - 70 % за масою.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі охоплюють ущільнювачі, розріджувачі, ковзні засоби, дезінтегранти, зв'язувачі та змащувачі. Інші фармацевтично прийнятні наповнювачі охоплюють підкислювальні засоби, підлужувальні засоби, консерванти, антиоксиданти, буферувальні засоби, хелатні засоби, барвники, комплексоутворювальні засоби, емульсувальні та/або солюбілізувальні засоби, засоби присмаку, ароматизатори, зволожувачі, підсолонкувачі та зволожувальні засоби.

Приклади придатних ущільнювачів, розріджувачів та/або зв'язувачів охоплюють наступне: лактоза (наприклад, висушена розпилюванням лактоза, α -лактоза, β -лактоза, Таблетоза®, різні сорти наступного: Фарматоза®, Мікротоза® або Фест-Фло®), мікрокристалічна целюлоза (різні сорти наступного: Авіцел®, Цеолюс®, Елцема®, Вівацел®, Мінг Тай® або Солка-Флок®), гідроксипропілцелюлоза, L-гідроксипропілцелюлоза (низько заміщена), низької молекулярної маси гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC) (наприклад, Метоцел Е, F та K від Dow Chemical, Метолоза SH від Shin-Etsu, Ltd), гідроксиетилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, карбоксиметилгідроксиетилцелюлоза та інші похідні целюлози, сахароза, агароза, сорбітол, манітол, декстрини, мальтодекстрини, крохмалі або модифіковані крохмалі (охоплюючи картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль та рисовий крохмаль), кальцій фосфат

(наприклад, основний кальцій фосфат, кальцій гідрогенфосфат дикальцій фосфат гідрат), кальцій сульфат, кальцій карбонат, натрій альгінат та колаген.

Приклади придатних розріджувачів охоплюють, наприклад, наступне: кальцій карбонат, двохосновний кальцій фосфат, трьохосновний кальцій фосфат, кальцій сульфат, мікрокристалічна целюлоза, порошкоподібна целюлоза, декстрини, декстрин, декстроза, фруктоза, каолін, лактоза, манітол, сорбітол, крохмаль, пептизований крохмаль, сахароза та цукор.

Приклади придатних дезінтегрантів охоплюють, наприклад, наступне: альгінова кислота або альгінати, мікрокристалічна целюлоза, гідроксипропілцелюлоза та інші похідні целюлози, натрій кроскармелоза, кросповідон, калій полакрилін, натрій крохмальгліколят, крохмаль, пептизований крохмаль, та карбоксиметилкрохмаль (наприклад, Примогель® та Експлота®).

Конкретні приклади ковзних засобів та змащувачів охоплюють наступне: стеаринова кислота, магній стеарат, кальцій стеарат або інші стеарати металів, тальк, воски та гліцериди, легке мінеральне масло, ПЕГ, гліцерилбегенат, колоїдний діоксид силіцію, гідрогенізовані рослинні масла, кукурудзяний крохмаль, натрій стерилфумарат, поліетиленгліколі, алкілсульфати, натрій бензоат та натрій ацетат.

Інші наповнювачі охоплюють, наприклад, ароматизатори, барвники, засоби маскування смаку, засоби регулювання рН, буферувальні засоби, консерванти, стабілізувальні засоби, антиоксиданти, змочувальні засоби, засоби регулювання вологості, поверхнево-активні засоби, суспендувальні засоби, засоби підсилення абсорбції та засоби для модифікованого вивільнення.

Інші функціональні наповнювачі, як-то циклодекстрини, можна застосовувати, наприклад, як засоби маскування смаку (наприклад, через їх комплексування з кортикостероїдом). Циклодекстрини також можна застосовувати як носій та/або диспергатор, щоб сприяти постачанню та розподіленню корти ко стероїду до призначеного місця терапевтичної активності.

Композиції заявленого винаходу у формі ODT розщеплюються на кортикостероїд, який містить частинки, у той час, як розміщені в композиції гранули цукру, які містять спирт/сахарид, швидко розчиняються, утворюючи, таким чином, рівномірну суспензію, яку можна легко ковтати.

Інші форми дозування, які містять кортикостероїд, який перорально розпадається або перорально розчиняється, як-то вафлі або плівки, також можна застосовувати. Наприклад, вафлі можуть містити сухі або ліофілізовані композиції, як-то форми дозування, які перорально розпадається або перорально розчиняється, отримані способом ліофілізації Zydis® (наприклад, як описано в U.S. Patent No. 6,316,027), які містять кортикостероїд як активний фармацевтичний інгредієнт. Плівкові форми дозування можуть охоплювати їстівні плівки, як-то описані в US 6,596,298 або US 6,740,332, які містять кортикостероїд як активний фармацевтичний інгредієнт.

Швидкість розпаду композицій заявленого винаходу в ротовій порожнині суб'єкта може дорівнювати, приблизно, 60 секунд або менше, приблизно, 50 секунд або менше, приблизно, 40 секунд або менше, приблизно, 30 секунд або менше, приблизно, 20 секунд або менше, або приблизно, 10 секунд або менше.

Швидкість розпаду твердих фармацевтичних композицій заявленого винаходу можна вимірювати, застосовуючи різні способи тесту in vitro, наприклад, USP <701> Тест на розклад. При застосуванні USP <701> Тесту на розклад швидкість розпаду композицій заявленого винаходу типово дорівнює приблизно, 60 секунд або менше, приблизно, 45 секунд або менше, приблизно, 30 секунд або менше, приблизно, 20 секунд або менше, або приблизно, 10 секунд або менше.

В інших утіленнях тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу можуть мати будь-яку швидкість розпаду або розчинення в ротовій порожнині пацієнта, яка постачає терапевтично ефективну кількість кортикостероїду до запаленої тканини шлунково-кишкового тракту. Наприклад, у деяких утіленнях тверді фармацевтичні композиції згідно із заявленим винаходом охоплюють композиції, які постачають приблизно, 0,5 мг - 20 мг кортикостероїду до запаленої тканини шлунково-кишкового тракту після перорального застосування.

В одному утіленні тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу містять адгезивний засіб. Придатні адгезивні засоби охоплюють наступне: комплекс сахароза-алюміній сульфат, хітозан та його похідні (наприклад, триметилхітозан, солі хітозану), полівінілпіролідон, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, зшитий або незшитий поліакрилати, зшиті поліакрилати, кислотні зшиті або незшиті поліакрилати, гомополімери або співполімери поліакрилової кислоти, співполімери аміноалкілметакрилату, співполімер метакрилової кислоти/метилметакрилату, співполімери алкілакрилату/алкілметакрилату, співполімери амонійметакрилату, Eudragit®-полімери (марок E, L, S, NE, RL, та RS). гомополімери або співполімери карбомеру, гідрофільні смоли

полісахариду, мальтодекстрини, гелі смол зшитого альгілату, полікарбоніві вініл-полімери, пектини, смоли ксантану, альгінова кислота, модифіковані альгінові кислоти, та їх комбінації.

У деяких утіленнях твердих фармацевтичних композицій заявленого винаходу внутрішньо поєднано кортикостероїд та адгезивний засіб. В одному такому втіленні тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, оточений або інкапсульований адгезивним засобом. У ще одному такому втіленні тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, розташований на поверхні адгезивного засобу. Крім того, в інших утіленнях тверда фармацевтична композиція містить кортикостероїд, змішаний або гранульований з адгезивним засобом.

Місцеве застосування кортикостероїду до ротової порожнини суб'єктів асоціювали з інфекцією кандидозу. Отже, в одному втіленні фармацевтичні композиції заявленого винаходу охоплюють протигрибковий засіб. Придатні протигрибкові засоби охоплюють, але без обмеження, наступні протигрибкові засоби: протигрибкові мітотичні інгібітори, протигрибкові аналоги піримідину, протигрибкові полієни, протигрибкові бензімідазоли, протигрибкові імідазоли, протигрибкові полієни, протигрибкові триазоли, протигрибкові тіазоли, протигрибкові аліламіни, протигрибкові ехінокандини та інші "не розподілені по категоріям" протигрибкові засоби, визнані в рівні техніки, які не випали з будь-якої з вищевказаних категорій (наприклад, толнафлат та циклопірокс). Наприклад, придатні протигрибкові засоби, які можна вводити у тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють наступне: абафунгін, аморолфін, анідулафунгін, біфоназол, бутенафін, бутоконазол, кандидин, каспофунгін, циклопірокс, клотримазол, еконазол, фентиконазол, філіпін, флуконазол, флуцитозин, грисеофулвін, ізавуконізол, ізоконазол, ітраконазол, кетоназол, мікафунгін, міконазол, міконазол нітрат, нафтифін, натамун, ністатин, оксиконазол, позаконазол, праміконазол, равуконазол, римоцидин, сетаконазол, сулконазол, тарбафін, терконазол, тіконазол, толнафат, ундециленова кислота та вориконазол.

У ще одному втіленні фармацевтичні композиції заявленого винаходу охоплюють протівірусний засіб. Протівірусні засоби, які можна вводити у тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють інтерферони, та інгібітори нуклеозиду та нуклеотид-зворотної транскриптази, інгібітори ненуклеозид-зворотної транскриптази, інгібітори протеази, інгібітори інтегрази, інгібітори злиття, інгібітори дозрівання, аналоги гуанозину, аналоги пуридину, аналоги піримідину, та інші "не розподілені по категоріям" протівірусні ліки, визнані в рівні техніки, які не випали з будь-якої з вищевказаних категорій (наприклад, фоскамет та мілтефозин). Наприклад, придатні протигрибкові засоби, які можна вводити у тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу, охоплюють наступне: абакавір, ацикловір (також відомий як ацикловір), адефовір, амантадин, амдоксовір, ампренавір, аплавірок, априцитабін, арбідол, атазанавір, бевірімат, BMS-488043, боцепревір, бривудин, цидофовір, DCM205, докосанол, делавірдин, диданозин, дурунавір, ефавіренз, елвітегравір, елвусцитабін, емтрицитабін, енфувіртид, епігалокатецингалат, етравірін, фамцикловір, фозампренавір, ганцикловір, глободан А, грифтізин, ібалізумаб, ідоксуридин, індинавір, ламівудин, лопінавір, ловірид, маравіроц, нелфінавір, невірапін, оселтамівір, пегілований інтерферон α -2a, пегілований інтерферон α -2b, пенцикловір, перамівір, плериксафор, PRO 140, рацівір, ролтегравір, ритонавір, рибавірін, римантадин, рліпівірін, саквінавір, стамвідин, ставудин, тенофовір, типранавір, TNX-355, трифлуридин, тромантадин, валацикловір, валганцикловір, вікрівірок, відарабін, вірамідин, вівекон, залцитабін, занамівір та зидовудин.

В одному втіленні тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу містять гранули, які містять кортикостероїд. Гранули, які містять кортикостероїд, це - гранули, які містять кристали кортикостероїду та зв'язувач, який створює плівку, наприклад, отриманий грануляцією. Кристали кортикостероїду можуть мати середню величину частинки в діапазоні, приблизно, 1-300 мкм, наприклад, приблизно, 1-50 мкм, приблизно, 1-100 мкм, приблизно, 1-150 мкм, приблизно, 1-200 мкм, приблизно, 1-250 мкм, приблизно, 50-100 мкм, приблизно, 50-150 мкм, приблизно, 50-200 мкм, приблизно, 50-250 мкм, приблизно, 50-300 мкм, приблизно, 100-150 мкм, приблизно, 100-200 мкм, приблизно, 150-200 мкм, приблизно, 150-250 мкм, приблизно, 150-300 мкм, приблизно, 200-250 мкм, приблизно, 200-300 мкм, або приблизно, 250-300 мкм.

У ще одному втіленні кортикостероїд може бути у формі кристалів. Такі кристали можуть мати середню величину в субмікронному діапазоні (наприклад, середня величина частинки, приблизно, < 1 мкм), або можуть бути наночастинками (наприклад, з середньою величиною частинки в діапазоні, приблизно, 1-100 нм).

У ще одному втіленні кортикостероїд може бути присутнім у аморфній формі в поєднанні зі стабілізуювальним засобом, який обмежує перекристалізацію ліків, наприклад, наступним: полівінілпіролідон (ПВП) (охоплюючи наступне: гомо- та співполімери полівінілпіролідону та

гомополімери або співполімери N-вінілпіролідону); смоли кросповідону;; похідні целюлози (охоплюючи наступне: гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), фталат гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцій карбоксиметилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза та інші); декстран; гуміарабік; гомо- та співполімери вінілацтаму, та їх суміші, циюподекстрини; желатини; фталат гідромелозаи; цукри; полігідрогенові сприти; поліетиленгліколь (ПЕГ); поліетиленоксиди; похідні поліоксietiлену; полівініловий спирт; похідні та подібні пропіленгліколю, натрій лаурилсульфат, поверхнево-активні речовини Твін®, Еудрагіт®-полімери; та їх комбінації.

Зв'язувач, який створює плівку, може містити будь-який придатний зв'язувач, застосований у грануляції. Приклади, але без обмеження, придатних зв'язувачів, які створюють плівку, охоплюють розчинні у воді, розчинні в спирті або ацетоні/воді зв'язувачі, наприклад, наступні: полівінілпіролідон (ПВП), кукурудзяний крохмаль, поліетиленоксид, поліетиленгліколь, гідроксипропілметилцелюлоза (HPMC), метилцелюлоза або гідроксипропілцелюлоза (HPC). Кількість зв'язувану, який створює плівку в гранулах, які містять кортикостероїд, може бути в діапазоні, приблизно, 0,5 %-10 %, охоплюючи приблизно, 0,5 %-1 %, приблизно, 0,5 %-2 %, приблизно, 0,5 %-5 %, приблизно, 0,5 %-7 %, приблизно, 1 %-2 %, приблизно, 1 %-5 %, приблизно, 1 %-7 %, приблизно, 1 %-10 %, приблизно, 2 %-5 %, приблизно, 2 %-7 %, приблизно, 2 %-10 %, приблизно, 5 %-7 %, приблизно, 5 %-10 % та приблизно, 7 %-10 %.

Гранули заявленого винаходу, які містять кортикостероїд, також можуть охоплювати інші фармацевтично прийнятні інгредієнти, наприклад, ущільнювачі або розріджувачі. Приклади, але без обмеження, інших фармацевтично прийнятних інгредієнтів для гранул, які містять кортикостероїд, охоплюють, наприклад, наступне: манітол, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, калій сульфат, кальцій фосфат, модифікований крохмаль та їх суміші. Кількість інших фармацевтично прийнятних інгредієнтів (наприклад, ущільнювачів або розріджувачів) у гранулах, які містять кортикостероїд, мають діапазон, приблизно, 5 %-80 %, охоплюючи приблизно, 5 %-70 %, приблизно, 5 %-60 %, приблизно, 5 %-50 %, приблизно, 5 %-40 %, приблизно, 5 %-30 %, приблизно, 5 %-20 %, приблизно, 5 %-15 %, приблизно, 5 %-10 %, приблизно, 10 %-70 %, приблизно, 10 %-60 %, приблизно, 10 %-50 %, приблизно, 10 %-40 %, приблизно, 10 %-30 %, приблизно, 10 %-20 %, приблизно, 10 %-15 %, приблизно, 20 %-70 %, приблизно, 20 %-60 %, приблизно, 20 %-50 %, приблизно, 20 %-40 %, приблизно, 20 %-30 %, приблизно, 20 %-25 %, приблизно, 30 %-70 %, приблизно, 30 %-60 %, приблизно, 30 %-50 %, приблизно, 30 %-40 %, приблизно, 30 %-35 %, приблизно, 40 %-70 %, приблизно, 40 %-60 %, приблизно, 40 %-50 %, приблизно, 40 %-45 %, приблизно, 50 %-70 %, приблизно, 50 %-60 %, приблизно, 50 %-55 %, приблизно, 60 %-70 %, або приблизно, 60 %-65 %.

У ще одному втіленні гранули заявленого винаходу, які містять кортикостероїд, можуть бути у формі кульок з нашарованим кортикостероїдом. Кульки з нашарованим кортикостероїдом містять ядро, наприклад, кульку фармацевтично прийнятного цукру, покрити шаром з кортикостероїду. Такі покриті шаром з кортикостероїду кульки можна отримувати, наприклад, розчиненням або суспендуванням кортикостероїду в розчині полімерного зв'язувачу, який тоді напильє або покриває інертні частинки (наприклад, сфери цукру або сфери целюлози (Celphere®)). Придатні полімерні зв'язувачі охоплюють будь-які з розкритих тут, наприклад, крохмалі, модифіковані целюлози (наприклад, гідроксипропілцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза), альгінова кислота, полівінілпіролідон (повідон), та їх суміші. Кількість кортикостероїду в шарі кортикостероїду, та товщину шару кортикостероїду можна модифікувати для отримання терапевтично ефективної дози кортикостероїду. Шар, який містить корти ко стероїд, містить приблизно, 90 %-99 % кортикостероїду, та приблизно, 1 % - 10 % зв'язувану.

Гранули, які містять кортикостероїд заявленого винаходу можна отримувати будь-яким придатним способом. Наприклад, гранули, які містять кортикостероїд, можна отримувати грануляцією кристалів кортикостероїду, одного або більше дезінтегрантів, та одного або більше наповнювачів (наприклад, наступного: цукровий спирт, сахарид та/або мікрокристалічна целюлоза) у грануляторі високого подрібнення або грануляторі псевдозрідженного шару, застосовуючи розчин одного або більше полімерних зв'язувачів, та висушувати в пристрої з псевдозрідженням шаром або на лотку в звичайній сушильній шафі для отримання гранул, які містять кортикостероїд.

Тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу можуть охоплювати швидко диспергувальні гранули, які містять дезінтегрувальний засіб та цукровий спирт та/або сахарид. Гранули, які містять дезінтегрувальний засіб, можуть охоплювати дезінтегранти або так звані супердезінтегранти, наприклад, кросповідон (поперечно зшитий ПВП), натрій крохмальгліколят, поперечно зшити натрій карбоксиметилцелюлозу, низькозаміщену гідроксипропілцелюлозу та їх

суміші. Кількість дезінтегранту в швидко диспергувальних гранулах може бути в діапазоні, приблизно, 1 %-10 %, або приблизно, 5 %-10 % загальної маси швидко диспергувальних гранул, охоплюючи тут усі діапазони та піддіапазони.

Цукрові спирти є гідрогенізованими формами вуглеводів, у яких група карбонілу (тобто, альдегід або кетон) відновлено до первинної або вторинної групи гідроксиду. Приклади, але без обмеження, придатних цукрових спиртів для гранул швидкого диспергування фармацевтичних композицій заявленого винаходу охоплюють, наприклад, наступне: арабітол, ізомалт, еритритол, гліцерин, лактитол, манітол, сорбітол, ксилітол, малітол, та їх суміші. Термін "сахарид" є синонімом терміну "цукри" та охоплює моносахариди, як-то глюкоза, фруктоза, лактоза, та рибоза; та дисахариди, як-то сахароза, лактоза, мальтоза, трегалоза та целобіоза. В одному втіленні приклади, але без обмеження, придатних сахаридів для застосування в композиції заявленого винаходу охоплюють, наприклад, наступне: лактоза, сахароза, мальтоза, та їх суміші. У ще одному втіленні швидко диспергувальні гранули містять, принаймні, один дезінтегрувальний засіб у комбінації з цукровим спиртом. У ще одному втіленні гранули, які швидко диспергуються, містять, принаймні, один дезінтегрувальний засіб у комбінації з сахаридом. У ще одному втіленні гранули, які містять дезінтегрувальний засіб, містять, принаймні, один дезінтегрувальний засіб у комбінації з цукровим спиртом та сахаридом. Кількість цукрового спирту та/або сахариду в гранулах, які швидко диспергуються, є в діапазонах, приблизно, 99 %-90 %, або приблизно, 95 %-90 % загальної маси гранул, які містять дезінтегрувальний засіб, охоплюючи тут усі діапазони та піддіапазони. В одному втіленні середня величина частинки цукрового спирту та/або сахариду дорівнює 30 мкм або менше, наприклад, приблизно, 1-30 мкм, приблизно, 5-30 мкм, приблизно, 5-25 мкм, приблизно, 5-20 мкм, приблизно, 5-15 мкм, приблизно, 5-10 мкм, приблизно, 10-30 мкм, приблизно, 10-25 мкм, приблизно, 10-20 мкм, приблизно, 10-15 мкм, приблизно, 15-30 мкм, приблизно, 15-25 мкм, приблизно, 15-20 мкм, приблизно, 20-30 мкм, приблизно, 20-25 мкм або, приблизно, 25-30 мкм.

Частинки твердих фармацевтичних композицій заявленого винаходу, які містять кортикостероїд, (наприклад, кристали, гранули, або кульки, нашаровані ліками,) також можна покривати шаром для маскування смаку, щоб покращити смакові якості композиції. Смак частинок, які містять кортикостероїд (наприклад, кристалів, гранул, або кульок, нашарованих ліками), можна покращити покриттям, нерозчинним у воді полімером. Приклади, але без обмеження, придатних нерозчинних у воді полімерів для шару маскування смаку охоплюють наступне: етилцелюлоза, полівінілацетат (ПВА), целюлоза ацетат (СА), целюлоза ацетат бутират (СAB), співполімери метакрилату, як-то доступні від торгової марки "EUDRAGIT" (наприклад, тип RL, RS, та NE30D), та їх комбінації.

В одному втіленні нерозчинний у воді полімер є етилцелюлозою, яка має в'язкість, приблизно, 90-110 сП за тестуванням у віскозиметрі Ubbelohde при 5 мас % в розчині 80:20 толуолу/етанолу при 25 °C.

В одному втіленні тверді фармацевтичні композиції заявленого винаходу містять приблизно, 25-35 % кристалів кортикостероїду, мікрокапсульованого з шаром маскування смаку, який містить нерозчинний у воді полімер (наприклад, етилцелюлозу); приблизно, 60-70 % гранул, які швидко диспергують (наприклад, які містять кросповідон та манітол); приблизно, 5 % додаткового дезінтегрувального засобу (наприклад, кросповідону); приблизно, 1 % одного або більше ароматизаторів, та приблизно, 0,5 %-1 % підсолоджувача (наприклад, сахарози).

В одному втіленні винаходу спосіб отримання кульок, нашарованих ліками, полягає в розчиненні або суспендуванні кортикостероїду в розчині полімерного зв'язувачу та нашарування на інертні частинки (50-100 меш або 150-300 мкм у діаметрі), як-то шари цукру або шари целюлози (наприклад, Celphere® CP-203), застосовуючи пристрій для псевдозрідженого покриття, оснащений вкладкою для розпилювання Wurster. Тоді на ці покриті кортикостероїдом кульки можна наносити засіб для маскування смаку псевдозрідженим покриттям або коацервацією розчинником, як тут описано.

У ще одному втіленні композиції заявленого винаходу можуть містити частинки кортикостероїду (наприклад, кристали), покриті шаром маскування смаку. Шар маскування смаку (як тут описано) можна наносити на частинки кортикостероїду будь-яким придатним способом, наприклад, коацервацією або способами покриття псевдозрідженим шаром. Альтернативно, композиції заявленого винаходу можуть містити комплекс кортикостероїду з циклодекстрином.

В одному втіленні спосіб отримання композиції заявленого винаходу охоплює етап маскування смаку. Частинки композицій заявленого винаходу із замаскованим смаком, які містять кортикостероїд, (наприклад, кристали кортикостероїду, нашаровані ліками мікрогранули або кульки, які містять кортикостероїд), можна отримувати різними способами, охоплюючи

коацервацію розчиннику нерозчинним у воді полімером, як-то етилцелюлоза. Нерозчинний у воді полімер (наприклад, етилцелюлоза), фазоіндуктор (наприклад, поліетилен) та кортикостероїд завантажують у резервуар для коацервації, який містить циклогексан. Суміш у резервуарі нагрівають, приблизно, до 80 °C до розчинення етилцелюлози, і тоді повільно охолоджують у контрольованих умовах, таким чином, спричиняючи фазоіндуковану мікрокапсуляцію частинок кортикостероїду етилцелюлозою. Мікрокапсуляція або коацервація стосується способу нанесення оболонки фазовим розділенням для надання властивостей маскування смаку (або уповільненого вивільнення). Після досягнення температури навколишнього середовища суспензію мікрокапсульованих частинок кортикостероїду фільтрують, промивають свіжим циклогексаном та сушать для зниження рівнів залишку розчиннику до прийнятних меж (наприклад, <4,000 млн⁻¹), в одному втіленні - менше 1,000 млн⁻¹. Покриття маси частинки мікрокапсульованого кортикостероїду можуть мати діапазон, приблизно, 5 % - 30 %, охоплюючи приблизно, 10 %, 15 %, 20 %, та 25 %, охоплюючи тут всі величини, діапазони та піддіапазони. Приклади такого способу коацервації розкрито в U.S. Pat. Nos. 5,252,337, 5,639,475, 6,139,865 та 6,495,160.

Альтернативно, розчин коацервації може містити суміш нерозчинного у воді полімеру (наприклад, етилцелюлози) та нерозчинного у воді або гастророзчинного формувача пори (наприклад, кальцій карбонату). Співвідношення нерозчинного у воді полімеру до формувача пори може бути в діапазоні, приблизно, 50/50-95/05, охоплюючи приблизно, 55/45, приблизно, 60/40, приблизно, 65/35, приблизно, 70/30, приблизно, 75/25, приблизно, 80/20, приблизно, 85/15, та приблизно, 90/10, охоплюючи тут усі величини, діапазони та піддіапазони. Маса покриття мікрокапсульованих частинок кортикостероїду може бути в діапазоні, приблизно, 5 % - 30 %, охоплюючи приблизно, 10 %, 15 %, 20 %, та 25 %, охоплюючи тут усі величини, діапазони та піддіапазони. В одному втіленні етап коацервації містить суспендування частинок, які містять ліки, у розчині нерозчинної у воді етилцелюлози при 80 °C у резервуарі для коацервації. Протягом циклу охолодження формувач мікронізованої пори вводили в резервуар при температурі, приблизно, 58 °C при безперервному перемішуванні суспензії для рівномірного розміщення формувача пори в мікронізовану оболонку, при формуванні/твердінні фази. Приклади таких способів коацервації розкрито в U.S. Patent Publication No. US 2006/0105038.

В одному втіленні тверда фармацевтична композиція заявленого винаходу є у формі таблетки, яка розкладається перорально (ODT). В одному такому втіленні ODT містить частинки ліків та гранули, які швидко диспергують, де частинки ліків містять кортикостероїд, та гранули, які швидко диспергують, містять дезінтегрувальний засіб та цукровий спирт та/або сахарид. Частинки ліків можуть містити, наприклад, кристали кортикостероїду з покриттям або без покриття, кульки шаруватого кортикостероїду або грануляти кортикостероїду з одною більше додатковими складовими. У деяких втіленнях ODT є у формі вафлі або плівки (наприклад, як описано в US 6,534,549, US 7,125,564, т.д.).

В одному втіленні заявленого винаходу тверда композиція містить ліофілізовану матрицю, яка містить кортикостероїд та наповнювач. Придатні наповнювачі охоплюють манітол, ксилітол, сорбітол, мальтол, мальтитол, лактоза, сахароза, мальтоза, та їх комбінації.

Кількість гранули, які містять кортикостероїд у твердій композиції заявленого винаходу можуть бути в діапазоні, приблизно, 5 % - 50 %, охоплюючи приблизно, 5 %, приблизно, 10 %, приблизно, 15 %, приблизно, 20 %, приблизно, 25 %, приблизно, 30 %, приблизно, 35 %, приблизно, 40 %, приблизно, 45 %, та приблизно, 50 %, охоплюючи тут усі величини, діапазони, та піддіапазони. В одному втіленні композицією заявленого винаходу є ODT, яка містить приблизно, 30 мас. % гранул, які містять кортикостероїд.

Одне втілення способу отримання приємних на смак кортикостероїд-ODT композицій заявленого винаходу, які містять мікрочастинки кортикостероїду з середньою величиною частинки, приблизно, 100-400 мкм, полягає в наступному: (i) отримання ядер, які містять ліки, які мають кристали кортикостероїду з бажаною середньою величиною частинки, наприклад, як мікрогранули, частинки кортикостероїду (наприклад, кристали), або як кульки, нашаровані ліками, (ii) отримання гранул, які містять дезінтегрувальний засіб, цукровий спирт та/або сахарид, та (iii) пресування суміші, яка містить мікрочастинки кортикостероїду та гранули дезінтегрувального засобу, необов'язково з фармацевтично прийнятними ароматизаторами, підсолоджувачами, іншими дезінтегрувальними засобами, барвниками та/або ущільнювачами, як-то мікрокристалічна целюлоза, у достатніх кількостях у формі ODT, при застосуванні пресу для таблетки, як-то ротаційний таблетковий прес, оснащений системою зовнішнього змащування, щоб змащувати прес-форми та пуансони перед пресуванням. Ці таблетки ODT швидко розщеплюються після дії слини в роті до гладкої, яку легко ковтати, суспензії без присмаку твердого.

У ще одному втіленні спосіб отримання композицій ODT заявленого винаходу, які містять мікрочастинки кортикостероїду з середньою величиною частинки, приблизно, 100-400 мкм, також може полягати в способі маскувння смаку частинок, які містять кортикостероїд, (наприклад, кристали кортикостероїду, гранули, які містять кортикостероїд, або кульки, нашаровані ліками), коацервацією або псевдозрідженим покриттям перед змішуванням та пресування в таблетки ODT. Наприклад, кристалічну речовину кортикостероїду з середньою величиною частинки, приблизно, у діапазоні 1-200 мкм, конкретніше, приблизно, 50-150 мкм, можна покривати шаром маскувння смаку псевдозрідженим покриттям або коацервацією розчиннику згідно з іншими аспектами винаходу. Маскувати смак кристалічної речовини кортикостероїду з середньою величиною частинки, приблизно, 5-50 мкм, також можна коацервацією розчиннику, яку тут описано.

У ще одному втіленні композиції заявленого винаходу можуть бути таблетками, які розкладається перорально, які отримано змішуванням наступного: мікрогранули кортикостероїду або мікрочастинки кортикостероїду з маскованим смаком, один або більше ароматизаторів, мікрогранули підсолоджувачу, які швидко диспергують, мікрокристалічна целюлоза та додатковий дезінтегрувальний засіб, та пресуванням цієї суміші в таблетки, які розкладається перорально. Таблетки, які розкладається перорально, створено такими чином, щоб вони швидко розпадалися при контакті зі слиною в ротовій порожнині, та мали приємний смак (відчуття гарного аромату в роті) та забезпечували, по суті, повне вивільнення дози в шлунку.

У ще одному втіленні композиції заявленого винаходу можуть бути таблетками, які розкладається перорально, сформованими пресуванням композиції, яка містить частинки, які містять кортикостероїд, швидко диспергувальні гранули, та необов'язково ароматизатори, підсолоджувачі, та інші фармацевтично прийнятні наповнювачі, у таблетковому пресі, оснащеному системою зовнішнього змащування, щоб попередньо змащувати прес-форми та пуансони, таким чином, забезпечуючи іншим способом незалежність від змащувача для композиції таблетки. Отже, таблетки, які розкладається перорально, типово виявляють достатню твердість та достатню низьку крихкість, щоб бути придатними для пакування у флакони HDPE (поліетилен високої щільності) та підтримування плівкою або відривною паперовою підкладкою на прозорих упаковках, застосовуючи звичайне оснащення для збереження, транспортування та комерційного розподілу.

У ще одному втіленні заявленого винаходу спосіб виготовлення таблеток, які розкладається перорально, полягає в наступних етапах: (а) отримання мікрогранул, які містять кортикостероїд, гранулюванням кристалічного кортикостероїду, які мають середню величину частинки, приблизно, 5-50 мкм та один або більше розріджувачів/ущільнювачів, як-то лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та їх суміші, з полімерним зв'язувачем у грануляторі високого зрізування або пристрої для нанесення псевдозрідженого покриття; (b) гранулювання одного або більше цукрових спиртів та/або сахаридів, які мають середній діаметр частинки, приблизно, не більше 30 мкм, з дезінтегрувальним засобом, як-то кросповідон, застосовуючи водну або спиртово-водну суміш у звичайному грануляторі, та сушіння грануляту в пристрої з псевдозрідженим шаром або звичайній сушильній шафі для отримання швидко диспергувальних мікрогранул з середньою величиною частинки, приблизно, не більше 400 мкм, як описано в U.S. Patent Publication No. US 20050232988; filed Apr. 19, 2004; (c) змішування мікрогранул кортикостероїду етапу (а) з одним або більше ароматизатором, підсолоджувачем, мікрокристалічною целюлозою, додатковим дезінтегрувальним засобом, та швидко диспергувальними мікрогранулами етапу (b); та (d) пресування суміші етапу (c) у таблетки, застосовуючи, наприклад, звичайний роторний прес для таблетки, оснащений системою зовнішнього змащування для попереднього змащування прес-форм та пуансонів.

У ще одному втіленні заявленого винаходу спосіб виготовлення таблетки, яка розкладається перорально, полягає в наступних етапах: а) отримання ліків, які містять частинки ядра (наприклад, кристали кортикостероїду, кульки, нашаровані ліками, або мікрогранули, які містять кортикостероїд) гранулюванням ліків та необов'язково одного або більше розріджувачів/ущільнювачів, як-то лактоза, манітол, мікрокристалічна целюлоза та їх суміші, з полімерним зв'язувачем у грануляторі високого зрізування або пристрої для нанесення псевдозрідженого покриття, або нашарування ліків на інертні частинки (60-100 меш сфери цукру або сфери целюлози, наприклад, Celphere® CP-203) з розчину/суспензії, які містять полімерний зв'язувач та ліки, у пристрої для нанесення псевдозрідженого покриття, та необов'язково застосовуючи верхній ізолюючий від воді", шар (наприклад, Opadry® Clear); b) маскувння смаку ядра частинки мікрокапсуляцією, наприклад, коацервацією розчинника або псевдозрідженим покриттям нерозчинним у воді полімером, як-то етилцелюлоза, або сумішшю

нерозчинного у воді функціонального полімеру та розчинного у воді/гасторозчинного формувача пори (наприклад, етилцелюлози та натрій хлориду або кальцій карбонату при співвідношенні, 50/50-95/5) для отримання мікрочастинок приємного смаку з бажаним розподіленням величини частинки (наприклад, середня величина частинки, приблизно, не більше 400 мкм, або середня

5 величина частинки, приблизно, не більше 300 мкм); с) гранулювання одного або більше цукрових спиртів та/або сахаридів, кожен з яких має середній діаметр частинки, приблизно, не більше 30 мкм, з дезінтегрувальним засобом, як-то кросповідон, який розкрито тут; d) змішування мікрочастинок маскованого смаку етапу (b) з одним або більше ароматизаторами, підсолоджувачем, мікрокристалічною целюлозою, додатковим дезінтегрувальним засобом, та

10 швидко диспергувальними мікрогранулами етапу (c); та е) пресування суміші етапу (d) в таблетки, застосовуючи наприклад, звичайний роторний прес для таблетки, оснащений системою зовнішнього змащування для попереднього змащування прес-форм та пуансонів.

Приклад 1

Мікрогранули флутиказон пропіонату А: Манітол 25 (91,2 мас. %) та кросповідон XL-10 (4,8 мас. %) при співвідношенні 95/5 сумісно мололи проходженням суміші через апарат для помелу Сотіі®, оснащений прокладками 0,225", при швидкості, приблизно, 1400-1500

15 оберт./хвил. Манітол, кросповідон, та кристалічний флутиказон пропіонат (4 мас. %) змішували, приблизно, 3-5 хвилин. Апарат з псевдозрідженим шаром Glatt GPCG-3, оснащений камерою для грануляції з верхнім розпилюванням та грануляційним резервуаром, завантажували

20 готовою сумішшю манітолу, кросповідону, та флутиказон пропіонату (величина порції: 1500 г) та гранульованою розпиленням чистою водою (кінчик форсунки: 1,2 мм) при тиску розпилювання, приблизно, 1,25 бар та при швидкості потоку 30-50 мл/хвил. та температурі виходу >70 °C, та при температурі продукту >33 °C. Вологу масу сушили поки рівень вологості (втрата при сушінні) був, приблизно, менше 1 %.

Таблетування: прес для отримання таблетки Nata, оснащений системою для вакуумування, пиловловлювачем від таблетки, детектором металу та системою змащування Matsui Ex-lube, установлювали згідно зі стандартними способами експлуатації. Магній стеарат застосовували як технологічний додаток, тобто, для зовнішнього змащування поверхонь пуансону та прес-

25 форми та, отже, для присутності на таблетках тільки в слідових кількостях. Діапазон маси таблеток типово був ± 5 % цільової маси таблетки. Систему Ex-lube запускали, щоб гарантувати придатне розпилення змащувачу при експлуатації пресу для таблетки. Параметри таблетування, як-то товщина наповнення (мм), місце попереднього ущільнення (мм або кН) та місце головного ущільнення (мм або кН) регулювали на пресі для того, щоб отримати таблетки

30 по 4 мг, що відповідає зразковим технічним умовам, указаним нижче:

Таблиця

Параметри таблетки

Параметр	Зразок	Діапазон
Маса (мг)	100	95-105
Товщина (мм)	2,4	2,0-2,8
Твердість (Н)	28	8-48
Крихкість	NMT 0,6 %	1,0 %
Маса 10 таблеток (г)	1,0 г	0,96-1,04

Після успішного налаштування прес працював в "автоматичному режимі" до завершення. Протягом роботи таблетки періодично випробовували, щоб гарантувати відповідність указаним

40 вище технічним умовам.

Таблетки тестували в USP <701> Тест на розклад, і вони розщеплювались, приблизно, за 60 секунд або менше.

Приклад 2

Рідину отримували змішуванням 95 % етанолу - 89,8 %, етилцелюлози - 5 мас. %, олеїнової кислоти - 0,2 мас. % та флутиказон пропіонату - 5 %. Після нанесення на поверхню слизової

45 оболонки утворено плівку, яка легко прилипає до шкіри або тканини слизової оболонки.

Базований на етиловому спирті гель отримували змішуванням наступних складових: 67 мас. % 95 % етилового спирту; 8 мас. % етилцелюлози; 2 мас. % гідроксипропілцелюлози; 2 мас. % поліакрилової кислоти; 14 мас. % ментолу; 5 мас. % водн. USP; та 2 мас. % флутиказон пропіонату. Утворювали рівний, злегка непрозорий та в'язкий гель.

Плівка, отримана внаслідок нанесення цього гелю на поверхню слизової оболонки, прилипає до поверхні та потребує механічних зусиль для її зняття.

Слід брати до уваги, що хоча конкретні утілення винаходу описано тут з метою ілюстрації, можна робити різні видозміни незалежно від відхилення суті та меж винаходу. Отже, винахід не обмежено, окрім як доданою формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда фармацевтична композиція, що розпадається у ротовій порожнині, яка містить менше 20 мг або містить 20 мг кортикостероїду, що застосовується місцево, та принаймні один дезінтегровальний агент, де композиція не має значної системної активності глюкокортикоїду або мінералокортикоїду після перорального застосування, де тверда фармацевтична композиція розкладається за 60 секунд у штучний рідкій слині, коли її аналізують, застосовуючи USP <701> тест на розкладання, та де при введенні кортикостероїд відкладається місцево у верхній частині шлунково-кишкового тракту.
2. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, де вказана тверда фармацевтична композиція розщеплюється за 30 секунд.
3. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, де вказаний кортикостероїд є вибраним із групи, яка включає будезонід, флутиказон, флунізолід, циклезонід, мометазон, беклометазон та їх солі, сольвати та естери.
4. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково включає адгезивний агент.
5. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, в якій принаймні один дезінтегровальний агент є вибраним із групи, яка включає кросповідон, крохмальгліколят натрію, поперечно зшити карбоксиметилцелюлозу, низькозаміщену гідроксилпропілцелюлозу, манітол, ксилітол, сорбітол, мальтол, мальтитол, лактозу, сахарозу, мальтозу та їх комбінації.
6. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка додатково включає наповнювач, вибраний із групи, яка включає манітол, ксилітол, сорбітол, мальтол, мальтитол, лактозу, сахарозу, мальтозу, циклодекстрин та їх комбінації.
7. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, яка, по суті, є вільною від змащувального агента.
8. Фармацевтична композиція за п. 1, де фармацевтична композиція знаходиться у формі таблетки, що розпадається у ротовій порожнині (ODT).
9. Фармацевтична композиція за п. 8, де ODT включає частинки лікарського засобу та здатні до швидкого розпаду гранули, де частинки ліків включають кортикостероїд, а здатні до швидкого розпаду гранули включають принаймні один дезінтегровальний агент та цукровий спирт та/або сахарид.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де частинки лікарського засобу мають середній розмір частинки приблизно менше 400 мкм, здатні до швидкого розпаду гранули мають середній розмір частинки приблизно менше 300 мкм, а дезінтегровальний агент та цукровий спирт та/або сахарид мають середній розмір частинки приблизно менше 30 мкм.
11. Фармацевтична композиція за п. 9, де кортикостероїд є розташованим на поверхні наповнювача, здатні до швидкого розпаду гранули мають середній розмір частинки приблизно менше 300 мкм, а дезінтегровальний агент та цукровий спирт та/або сахарид мають середній розмір частинки приблизно менше 30 мкм.
12. Фармацевтична композиція за п. 4, де адгезивний агент та кортикостероїд є тісно асоційованими між собою.
13. Фармацевтична композиція за п. 9, де ODT включає ліофілізовану матрицю, де ліофілізована матриця включає кортикостероїд у комбінації з принаймні одним наповнювачем.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, де наповнювач є вибраним із групи, яка включає манітол, ксилітол, сорбітол, мальтол, мальтитол, лактозу, сахарозу, мальтозу та їх комбінації.
15. Таблетка, що розпадається у ротовій порожнині, яка включає менше 20 мг або включає 20 мг кортикостероїду, вибраного із групи, що включає флутиказон, будезонід, мометазон та їх солі, сольвати та естери, та принаймні один дезінтегровальний агент, де таблетка, що розпадається у ротовій порожнині, розкладається за 60 секунд у штучний рідкій слині, коли її аналізують, застосовуючи USP <701> тест на розкладання.
16. Таблетка, що розпадається у ротовій порожнині, за п. 15, де таблетка, що розпадається у ротовій порожнині, включає приблизно 0,05-0,3 мг флутиказону.
17. Спосіб лікування запального стану шлунково-кишкового тракту, який полягає у введенні суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції за п. 1.
18. Спосіб за п. 17, де вказане запалення шлунково-кишкового тракту включає запалення стравоходу.

19. Спосіб за п. 17, де вказаний стан являє собою еозинофільний езофагіт.
20. Спосіб за п. 17, де вказане запалення включає запалення голосової щілини, надгортанника, мигдалеподібної залози або ротової частини глотки.
21. Тверда фармацевтична композиція за п. 4, де адгезивний агент є вибраним із групи, яка складається з комплексу сахароза-сульфат алюмінію, хітозану та його похідних, полівінілпіролідону, метилцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, гідроксипропілцелюлози, зшитих або незшитих поліакрилатів, зшитих поліакрилатів, кислотних зшитих або незшитих поліакрилатів, гомополімерів або співполімерів поліакрилової кислоти, співполімерів аміноалкілметакрилату, співполімеру метакрилової кислоти/метилметакрилат, співполімерів алкілакрилат/алкілметакрилат, співполімерів амонійметакрилату, гомополімерів або співполімерів карбомеру, гідрофільних смол полісахариду, мальтодекстринів, гелів смоли зшитого альгінату, полікарбоксильованих полімерів вінілу, пектинів, смол ксантану, альгінової кислоти, модифікованих альгінових кислот та їх комбінацій.
22. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, що додатково включає принаймні один протигрибковий агент.
23. Тверда фармацевтична композиція за п. 22, де протигрибковий агент є вибраним із групи, що включає протигрибкові інгібітори мітозу, протигрибкові аналоги піримідину, протигрибкові полієни, протигрибкові бензімідазоли, протигрибкові імідазоли, протигрибкові полієни, протигрибкові триазоли, протигрибкові тіазоли, протигрибкові аліламіни, протигрибкові ехінокандини та неklasифіковані протигрибкові агенти.
24. Тверда фармацевтична композиція за п. 23, де протигрибковий агент є вибраним із групи, що включає анідулафунгін, каспофунгін, клотримазол, флуконазол, ітраконазол, мікафунгін, ністатин, позаконазол та вориконазол.
25. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, що додатково включає принаймні один протівірусний агент.
26. Тверда фармацевтична композиція за п. 25, де протівірусний агент є вибраним із групи, що включає інтерферони, нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори протеази, інгібітори інтегрази, інгібітори злиття, інгібітори дозрівання, аналоги піридину, аналоги піримідину та інші неklasифіковані протівірусні лікарські засоби.
27. Тверда фармацевтична композиція за п. 25, де протівірусний агент є вибраним із групи, що включає ацикловір, бривудин, докозанол, фамцикловір, ганцикловір, ідоксуридин, пенцикловір, трифлуридин, тромантадин, валацикловір та валганцикловір.
28. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, де верхня частина шлунково-кишкового тракту також визначається як стравохід.
29. Тверда фармацевтична композиція, що розпадається у ротовій порожнині, за п. 8, що включає від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг флутиказону.
30. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, що включає від приблизно 0,01 мг до приблизно 20 мг флутиказону.
31. Тверда фармацевтична композиція за п. 1, що включає від приблизно 2 мг до приблизно 20 мг флутиказону.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601