



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79453 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 9/72
A61K 31/573 (2007.01)
A61P 11/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ПРИГОТУВАННЯ СТЕРИЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ КОРТИКОСТЕРОЇДНИХ ЧАСТОК ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

(21) 20041008327
(22) 15.04.2003
(24) 25.06.2007
(86) РСТ/ЕР03/03916, 15.04.2003
(31) MI2002A000808
(32) 17.04.2002
(33) IT
(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.
(72) Самбуко Барбара, IT, Піротта Даніеле, IT
(73) К'ЄЗІ ФАРМАЧЕУТІЧІ С.П.А., IT
(56) WO 00 24746 A, 11.05.2000
(57) 1. Спосіб приготування стерильної водної суспензії для застосування у фармацевтичних композиціях для інгаляції за допомогою розпилювання, який складається з наступних етапів:
а) водний розчин, який утворює носій, готують у придатній посудині, потім переносять у турбоемульгатор, обладнаний вакуумною помпою і турбіною високої потужності, з'єднаною з лішкою;
б) у турбоемульгаторі створюють вакуум, і
в) додають один або більше активних інгредієнтів у формі стерильного порошку до водного розчину, який утворює носій;
г) активний інгредієнт диспергують, використовуючи турбінну систему, для отримання гомогенізованої водної суспензії,
і в якому стерильний порошок активного інгредієнта на етапі в) завантажують у ліжку, потім переносять у турбоемульгатор через турбіну високої потужності.
2. Спосіб за п.1, згідно з яким турбоемульгатор має систему перемішування.
3. Спосіб за п.1, згідно з яким турбіна має систему радіальних форсунок.
4. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-3, згідно з яким водний розчин, який є носієм, містить домішки або наповнювачі, вибрані зі зволожувачів, стабілізаторів, ізотонічних або буферних засобів.

2

5. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-4, згідно з яким активний інгредієнт - це кортикостероїд у мікронізованій формі.
6. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-5, згідно з яким кортикостероїд стерилізують опроміненням або нагріванням.
7. Спосіб за пунктом 5 або 6, згідно з яким кортикостероїд це мікронізований беклометазону дипропіонат, стерилізований гамма-випромінюванням.
8. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-7, згідно з яким етап гомогенізації суспензії здійснюють при швидкості 750-4000 об/хв.
9. Спосіб за п.8, згідно з яким швидкість складає 1600-3000 об/хв.
10. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-9, згідно з яким гомогенізацію суспензії здійснюють протягом 5-60 хвилин.
11. Спосіб за п. 10, згідно з яким час складає 20-40 хвилин.
12. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-11, в якому є додатковий етап розподілу водної суспензії у стерильний контейнер, такий як одноразова ампула.
13. Фармацевтична композиція для застосування розпиленням у формі водної суспензії, отриманої за допомогою способу за будь-яким з пунктів 1-12, де активним інгредієнтом є кортикостероїд при концентрації, яка складає 0,01-0,1% маса/об'єм.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, в якій середній об'ємний діаметр 90% суспендованих частинок менший, ніж 8 мкм, а 50% частинок мають діаметр 2-3,5 мкм, як встановлено за допомогою апарата Малверна.
15. Фармацевтична композиція за п.13 або 14, в якій кортикостероїд вибраний з беклометазону дипропіонату, мометазону фуруату, флунізоліду, будезоніду, флутиказону пропіонату або циклезоніду.

Представлений винахід стосується способу отримання водних суспензій частинок медикаменту для застосування при інгаляції, який дає гомо-

генні дисперсії частинок, які характеризуються оптимальним розміром і розподілом за розміром.

Спосіб доставки медикаментів шляхом інгаляції застосовують протягом декількох років і це є

C2
(13)

79453
(11)

UA
(19)

основою лікування таких захворювань, які обмежують дихальний потік, як астма і хронічний бронхіт.

Перевагою інгаляції над системним шляхом є той факт, що медикамент вводять безпосередньо в місце дії, таким чином запобігаючи системним побічним ефектам і призводячи до більш швидкої клінічної реакції і вищого терапевтичного показника.

Серед різних типів медикаментів, які застосовують шляхом інгаляції для лікування респіраторних захворювань, є дуже важливими такі кортикостероїди, як беклометазон дипропіонат (БДП), мометазону фураат, флунізолід, будезонід, флутиказону пропіонат та інші. Їх, як правило, застосовують у мікронізованій формі у суспензії у водній фазі, яка зазвичай має поверхнево-активні речовини і/або співрозчинники, або у пропеленті. Медикамент вдихають в аерозольній формі, наприклад, у формі дисперсії твердих частинок в газовому середовищі. Ефективність цієї форми застосування залежить від осідання достатньої кількості частинок на місці дії.

Для забезпечення ефективного проникнення до нижніх дихальних шляхів пацієнта, наприклад, до бронхіол і альвеол, одним з найбільш важливих параметрів є розмір частинок, який повинен бути рівним або меншим 5-6мкм. Цей розмір визначають вимірюванням характеристичного сферично-еквівалентного діаметра, відомого як середній аеродинамічний діаметр (САД), який виражає здатність частинок до транспортування в суспензії у повітряному потоці.

Частинки з великим САД є неефективними, тому що вони осаджуються у рото-глотковій порожнині і тому не здатні досягти найвіддаленіших відгалужень респіраторного дерева; вони також можуть викликати місцеві побічні ефекти або можуть бути абсорбовані через внутрішньоротову слизову оболонку і викликати системні побічні ефекти.

Іншою важливою характеристикою стосовно забезпечення правильного застосування і таким чином терапевтичної ефективності є гомогенна дисперсія частинок в суспензії без формування скупчень, які запобігають належній аерозолізації. Формування більш або менш компактних скупчень може також викликати проблеми розподілу, а відтак постійності дози під час заповнення контейнерів. З технологічної точки зору також дуже важливо, щоб частинки відповідали найвужчій і наскільки можливо найбільш гомогенній області розподілу за розміром, і були якомога дрібнішими, згідно з верхньою межею (5-6мкм); внаслідок зміни вологості навколишнього середовища, водна фаза суспензій може з часом мати проблеми стосовно незмінності розподілу частинок внаслідок повної або часткової рекристалізації невеликої кількості розчиненої речовини [Davis S et al. *Int J Pharm* 1, 303-314, 1978; Tiano S et al. *Pharm Dev Tech* 1, 261-268, 1996; Taylor K et al. *Int J Pharm* 153, 93-104, 1997]. Якщо цей параметр зворотно корелює із САД частинок, таке збільшення може ставити під сумнів ефективність розпилювання і терапевтичну ефективність, оскільки частинки з САД, що перевищує 5-6мкм, не здатні досягти переважного місця дії.

Тому чим дрібніші частинки, тим менша імовірність, що після часткової рекристалізації вони досягнуть необхідного розміру, достатнього, щоб стати під сумнів властивості композиції в показниках технологічних і фармацевтичних параметрів.

Іншою важливою вимогою, якій повинні відповідати фармацевтичні композиції для інгаляції, є стерильність. Ця вимога стає все більше і більше обов'язковою, будучи підтвердженою кінцевим правилом FDA ["Вимога стерильності для медичних продуктів на водній основі для пероральної інгаляції", опублікованим у Федеральному Регістрі від 26 травня, 2000 (65 FR 34082)], контролюючим якість і безпеку фармацевтичних продуктів з огляду на ряд причин, включаючи факт, що легені є особливо уразливою частиною людського тіла, і багато пацієнтів, які застосовують інгаляційні медикаменти, мають проблеми зі здоров'ям загального характеру.

Сучасна тенденція спрямована на отримання інгаляційних композицій без консервантів і бактеріостатиків, як це було повідомлено в літературі, деякі з речовин, які як правило застосовують для цього, можуть викликати алергічні реакції або подразнення дихальної слизової оболонки [Menendez R et al. *J Allergy Clin Immunol* 84, 272-274, 1989; Afferty P et al. *Thorax* 43, 446-450, 1988]. Різнноманітні способи можна застосовувати для виробництва стерильних фармацевтичних композицій для інгаляції. Наприклад, активний інгредієнт можна стерилізувати сухим нагріванням або опроміненням, з наступним отриманням композиції в асептичних умовах, або композицію можна заздалегідь отримувати і стерилізувати обробкою в автоклаві або фільтруванням.

Деякі з описаних способів стерилізації пов'язані з перешкодами або обмеженнями. Наприклад, термічна обробка не підходить у випадку водних суспензій термолабільних кортикостероїдів, як-то беклометазон дипропіонат (БДП), а стерилізація фільтруванням не підходить для суспензій.

[Патент WO 99/25359] стосується способу стерилізації кортикостероїдів нагріванням їх при нижчих температурах, ніж описано в деяких Фармакопеях (110-130°C проти 140-180°C), але не має ніякого наставлення стосовно отримання підходящих фармацевтичних композицій у формі суспензій.

[У заявці на патент WO 00/25746] заявник описав спосіб отримання водних суспензій для розпилювання, основаних на мікронізованому активному інгредієнті, стерилізованому гамма-випромінюванням.

Згаданий спосіб в основному складається з першого етапу отримання водного розчину, який утворює основу і містить відповідні наповнювачі, у турбоемульгаторі, за чим слідує додавання стерильного мікронізованого активного інгредієнту, який в свою чергу диспергують під атмосферним тиском в тому ж турбоемульгаторі. Дисперсію активного інгредієнту у водній фазі можна додатково гомогенізувати під високим тиском, що далі зменшує середній розмір частинок в суспензії.

У тексті наведено приклад (Пр.2) отримання композиції суспензії в пілотному масштабі (100 літрів), починаючи зі стерилізації мікронізованих БДП гамма-випромінюванням. У згаданому прикладі

активний інгредієнт додають до стерильної водної основи і диспергують, застосовуючи спочатку тільки магнітне перемішування, а потім турбінну систему протягом 15-20 хвилин.

Однак, коли цей спосіб застосували у промисловому масштабі, було помічено, що для етапу гомогенізації потребуються більш тривалі проміжки часу. Для отримання більше 1000 літрів потребується час змішування більше двох годин. Більше того, отримані дисперсії не задовольняють вимогам гомогенності.

Спостерігали, що ці недоліки в більшій мірі можуть бути віднесені до технологічних характеристик стерильного мікронізованого активного інгредієнту, який диспергується набагато повільніше, як і набагато важче у водному розчиннику, ніж нестерилізована сполука. Фактично, стерильні мікронізовані частинки кортикостероїду слід зберігати під вакуумом для підтримання їхньої стерильності, і як наслідок, вони мають тенденцію ущільнюватися набагато міцніше, ніж нестерильні частинки того ж самого активного інгредієнту, як показано вимірюваннями густини. Сильніше ущільнення, в свою чергу, є відповідним за труднощі диспергування.

Винайдено спосіб отримання у промисловому масштабі водних суспензій для розпилювання, які містять стерильний мікронізований активний інгредієнт, переважно стерилізований опроміненням гама-променями, і він є об'єктом цього винаходу. Спосіб згідно з винаходом зменшує час обробки і дає початок суспензіям з гомогенним, відтворюваним розподілом частинок і оптимальним розподілом частинок за розміром, таким чином даючи композиції з високим рівнем фізичної стабільності і терапевтичної ефективності. Суспензії, отримані способом згідно з винаходом, застосовують як фармацевтичні композиції для аерозольної інгаляції після вміщення у такі відповідні посудини, як багатодозові ампули для розпилювання, а переважно однодозові ампули.

У втіленні винаходу спосіб здійснюють з застосуванням турбоемульгатора, оснащеного турбіною високої потужності, спосіб відрізняється тим, що активний інгредієнт у формі порошку пропускають через турбіну, застосовуючи вакуум в турбоемульгаторі. Навпаки, у попередньому рівні техніки активний інгредієнт додають згори безпосередньо в турбоемульгатор.

Було помічено, що діючи згідно з цим винаходом, тобто завантажуючи стерильний активний інгредієнт в турбоемульгатор через турбіну після застосування вакууму, замість завантаження його згори під атмосферним тиском, можна отримати більш ефективне диспергування активного інгредієнту, а тому гомогенні суспензії з розподілом, відтворюваним від одної партії до іншої, у промисловому масштабі за більш короткий проміжок часу. Діючи під вакуумом, також можливо запобігти утворенню піни, а тому додатковій операції її видалення. Більш того, було випадково виявлено, що дрібніші частинки з вужчими, більш гомогенними межами розподілу частинок за розміром, можна отримати за допомогою способу винаходу без потреби в такій подальшій обробці, як обробка в гомогенізаторі високого тиску, [як описано в патенті WO 00/25746]. Як вже згадано, ці властивості да-

ють значні переваги під час етапу заповнення великою кількістю суспензії відповідних контейнерів (багатодозових або однодозових ампул) і під час зберігання.

В суспензіях, отриманих за допомогою способу згідно з винаходом, частинки осідають повільніше завдяки їхньому дрібнішому розміру, згідно із законом Стокса, який виражається формулою:

$$V = \frac{d^2(\rho - \rho_0)g}{18\eta},$$

де V - швидкість осідання, d - середнє значення діаметра частинок, η - в'язкість середовища у рівноважному стані, ρ - густина частинок, ρ_0 - густина дисперсійного середовища, і g - прискорення вільного падіння.

Під час етапу заповнення контейнера умови рециркуляції, яким піддають частинки активного інгредієнту, достатні для досягнення рівномірного розподілу частинок в контейнерах, оскільки вони проходять через систему радіальних форсунок турбіни, і немає потреби у застосуванні таких зовнішніх елементів, як труби або леза для підтримки частинок в суспензії. Застосування таких елементів зробить обов'язковим періодичне відкриття апарату для очищення, таким чином ставлячи під сумнів безперервність отримання за стерильних умов. У способі винаходу частинки не тільки осідають повільніше, але і менш схильні до формування агломератів, що означає, що будучи один раз уведений у ампули, суспензії будуть більш фізично стабільними, і період зберігання може бути подовжений. Формування агломератів, особливо "грудок", тобто агрегатів дуже компактних частинок суспензії, може ставити під сумнів відповідну дозу медикаменту, або в крайньому випадку, зробити застосування менш терапевтично ефективним, оскільки доза може бути перенесеною з ампул до балону розпилювального апарату неповністю.

Винахід далі описано детально з посиланням на Фіг.1, на якій зображена схема установки, яка може бути застосована для здійснення способу згідно з винаходом.

Вакуумний турбоемульгатор (1), який складається зі сталевого контейнера (2) і оснащений турбіною високої потужності і, можливо, системою перемішування, можна переважно застосовувати для отримання суспензії. "Турбіна високої потужності" означає турбіну з потужністю 15-55кВт. Турбоемульгатор, який може перемішувати суспензію за допомогою радіальних форсунок турбіни (3), через яку проходить активний інгредієнт, буде переважно застосований разом з турбіною на 30кВт.

Система також оснащена лією (4), встановленою всередині ізолятора (5) і з'єднаною з турбіною турбоемульгатора жорсткою трубою або шлангом (6) для завантаження порошку. Вхід порошку до труби може бути регульований дросельним затвором для мінімізації кількості вхідного повітря, яке може сприяти утворенню піни. "Ізолятор" означає прозорий контейнер, як правило виготовлений з оргскла або полівінілхлориду (ПВХ), що має одну або більше вхідних заслінок і маніпуляційних рукавиць для переміщення порошку.

Перший етап способу отримання складається з отримання водного розчину, що утворює носій, у

відповідній посудині, переважно виготовлений з нержавіючої сталі; розчин, який можна стерилізувати нагріванням або фільтруванням, може містити відповідні добавки або наповнювачі, переважно відібрані з таких зволожувачів, як полісорбат 20 або сорбіт-монолаурат, таких ізотонічних засобів, як хлорид натрію, і, як варіант, таких стабілізаторів, як динатрій едетат, і/або буферів. Носій переважно стерилізують при 121°C протягом 20 хвилин. Якщо потрібно, отриманий таким чином розчин очищають фільтруванням і переносять у турбоемульгатор, оснащений вакуумним насосом. На другому етапі, після застосування вакууму в турбоемульгаторі, один або більше стерильних мікронізованих активних інгредієнтів додають до водного середовища введенням їх із завантажувальної лійки через турбіну.

Альтернативно, водний розчин, що утворює носій, можна отримати і стерилізувати в турбоемульгаторі, оснащеному чохлам, який підходить як для парового нагрівання, так і для водяного охолодження.

Переважно, активним інгредієнтом буде такий кортикостероїд, як беклометазон дипропіонат, метатазон фураат, флутиказон пропіонат, флунізолід, циклозонід або будезонід, мікронізований звичайними способами і стерилізований опроміненням або нагріванням. Переважно, активним інгредієнтом буде мікронізований беклометазон дипропіонат, стерилізований обробкою гамма-променями за умов, [описаних в патенті WO 00/25746]. На третьому етапі активний інгредієнт гомогенізують, знову під вакуумом, застосовуючи турбінну систему і працюючи на швидкості 750-4000об./хв., переважно, 1000-3600об./хв., і навіть більш переважно, 1600-3000об./хв., протягом 5-60 хвилин, і переважно, протягом 20-40 хвилин. За переважних умов застосовують турбінну систему, що працює зі швидкістю 2900об./хв. протягом 30 хвилин.

Суспензію мікронізованого продукту, отриману вкінці обробки, розподіляють у відповідні контейнери, які переважно є заздалегідь сформованими однодозовими ампулами для розпилювання, можливо заздалегідь стерилізованими бета-опроміненням або виготовленими за допомогою технології "видування, заповнення та герметизація".

Як наслідок, цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, які застосовують для розпилювання, переважно, в однодозових препаратах, що містять водні суспензії, отримані способом згідно з винаходом.

У згаданих композиціях, діаметр Ферета щонайменше 90% частинок суспензії в останньому контейнері, переважно, буде меншим або рівним 8мкм. Переважно, діаметр щонайменше 50% частинок буде меншим за 3мкм, і щонайменше 90% меншим за 7мкм. Навіть більш переважно, діаметр щонайменше 50% частинок буде меншим за 2,5мкм, і щонайменше 90% меншим за 6мкм. "Діаметр Ферета" означає відстань між уявними паралельними лініями, тангенціальним до випадково орієнтованої частинки, і перпендикулярними шкалі окуляра [USP 26, 2003, стор. 2185].

Просторові характеристики частинок були та-

кож встановлені за допомогою апарату Малверна. Цей спосіб перевірки застосовує дифракцію лазерного променя частинками для визначення розподілу частинок за розміром в суспензії. Параметром, який треба брати до уваги, є середній об'ємний діаметр в мкм 10%, 50% і 90% частинок, який записують, як $d(v,0,1)$, $d(v,0,5)$ і $d(v,0,9)$ відповідно, його визначають, вважаючи, що частинка має геометричну форму, аналогічну сфері. Переважно, у суспензійному композиції винаходу $d(v,0,9)$ після обробки ультразвуком є меншим за 8 мкм і $d(v,0,5)$ має значення 2-3,5 мкм. Більш переважно, $d(v,0,9)$ є меншим за 7мкм і $d(v,0,5)$ має значення 2,5-3мкм, і розподіл частинок за розміром (тобто різниця між $d(v,0,9)$ і $d(v,0,1)$) не більше, ніж 7мкм, переважно, 6мкм.

Концентрація активного інгредієнту у фармацевтичних композиціях згідно з винаходом складає 0,01-0,1% за масою/об'ємом, переважно, 0,04% за масою/об'ємом у випадку БДП і 0,025-0,05% за масою/об'ємом у випадку будезоніду.

Наступним об'єктом цього винаходу є застосування фармацевтичних композицій при отриманні доз, які складаються з водних суспензій, отриманих способом згідно з винаходом, для лікування таких легеневих захворювань, як астми і хронічного бронхіту, за допомогою застосування раз на добу.

Як описано в літературі про будезонід [Tunek et al. Drug Metab Dispos 1997, 25, 1311-1317], було помічено, що в мікросомах легеневих клітин людини формуються стійкі естери активного метаболіту БДП, тобто беклометазон-17-монопропіонату (17-БМП), з такими довголанцюговими жирними кислотами, як олеїнова кислота.

Ці естери утримуються в клітинах набагато довше, ніж вихідний стероїд, і виділяють незмінний активний інгредієнт регульованим чином, так що період, протягом якого на тканини діє медикамент, зростає.

Також було помічено, що завдяки формуванню моноестеру в клітинах легень, період напіввиведення і середній час існування 17-БМП триваліший після введення водних суспензій розпилюванням БДП, ніж композицій в суспензії, введеній у формі аерозолів з балонів під тиском.

Це останнє спостереження було приписане розподілу частинок, отриманих після суспендування мікронізованого активного інгредієнту у водному розчиннику. Як можна оцінити з Таблиці 2 і Фіг.2 Прикладу 3, частинки стерильного мікронізованого активного інгредієнту з водної суспензії згідно з винаходом дійсно набагато дрібніші, ніж ті, що отримані згідно з попереднім рівнем техніки і також мають точніший і більш гомогенний розподіл частинок за розміром. Згадані частинки можуть легше розчинятись у легеневих рідинах і краще потрапляти всередину клітин, дозволяючи активному інгредієнту, завдяки формуванню естерів в клітинах, існувати у місці дії довше, таким чином надаючи можливість тривалої дії.

Як наслідок оптимальних характеристик в показниках розміру частинок композицій суспензій, отриманих способом згідно з винаходом, а також поведінки їхніх активних метаболітів, яку спостерігали, можна отримати фармацевтичні композиції

для розпилювання БДП і будезоніду, корисні для лікування легеневих захворювань, для застосування раз на добу.

Це дає значні переваги з огляду на схвалення пацієнтами.

Винахід більш детально ілюстрований у нижченаведених прикладах.

Приклади

Приклад 1: Технологічні характеристики мікронізованого беклометазон дипропіонату (БДП), стерилізованого гама-опроміненням, порівняно з аналогічним нестерилізованим продуктом.

Стерильний мікронізований БДП був отриманий, [як описано в патенті WO 00/25746].

Удавані об'єми і густини були виміряні згідно з Європейською Фармакопеею, 4-й випуск, параграф 2.9.15.

100г випробувальної субстанції вміщують в сухий циліндр на 250мл без ущільнення. Вимірюють уявний об'єм перед струшуванням (V_0), потім здійснюють 10, 500 і 1250 легких ударів, і вимірюють об'єми (V_{10} , V_{500} і V_{1250}). Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} більша за 2мл, здійснюють 1250 наступних легких ударів (V_{2500}).

Таблиця 1 показує: 1) уявну густину до струшування (dv), яка є відношенням маси (г) до об'єму перед струшуванням (мл); 2) уявну густину після ущільнення (ds), яка є відношенням маси (г) до об'єму після ущільнення (мл); 3) здатність до ущільнення (Cs), яка є різницею між V_{10} і V_{500} (мл).

Просторові характеристики частинок були встановлені за допомогою апарату Малверна. Результати викладені у Таблиці 1.

Таблиця 1

Технологічні характеристики мікронізованого БДП до і після стерилізувального опромінення

Технологічні характеристики	Неопромінений БДП	Опромінений БДП
dv (г/мл)	0,21	0,32
ds (г/мл)	0,27	0,42
Cs (мл)	16	12
Розмір частинок (мкм, Малверн)		
$d(v,0,1)$	0,49	0,48
$d(v,0,5)$	1,91	1,81
$d(v,0,9)$	5,98	5,73

Результати показують, що після опромінення, незважаючи на те, що нема змін у розмірі частинок БДП, він ущільнюється в більшій мірі, ніж неопромінений продукт, як показано величиною "здатність до ущільнення" (Cs).

Приклад 2: Отримання стерильної суспензії з мікронізованого БДП, стерилізованого гама-променями.

Композиція:

Інгредієнти	Загальна кількість препарату	Кількість на фармацевтичну одиницю
Стерильний мікронізований БДП	0,6кг	(0,8мг)
Полісорбат (Tween) 20	1,5кг	(2,0мг)
Сорбітан-монолаурат	0,3кг	(0,4мг)
Хлорид натрію	13,5кг	(18,0мг)
Вода для ін'єкцій до	1500л	(2,0мл)

На першому етапі отримання стерильної суспензії отримують водну основу у турбоемульгаторі Unimix, оснащеному турбіною 30кВт.

Після завантаження води для ін'єкцій з температурою 60-70°C в апарат додають хлорид натрію і поверхнево-активні речовини, і препарат перемішують турбіною для отримання гомогенного розподілу поверхнево-активних речовин.

Препарат потім стерилізують в турбоемульгаторі, оснащеному чохлам, який підходить як для парового нагрівання, так і для водяного охолодження; стерилізацію проводять при температурі 121°C протягом приблизно 20 хвилин.

Після фільтрування і охолодження препарату до температури 30-35°C турбоемульгатор вакууюють, і стерильний БДП переносять у стерильний водний носій через турбіну, застосовуючи вакуум. Активний інгредієнт диспергують під вакуумом протягом всього етапу гомогенізації, застосовуючи турбінну систему на швидкості 2900об./хв. протягом 30 хвилин.

Після цього турбоемульгатор з'єднують за допомогою стерильного трубопроводу з накопичувальним баком машини для заповнення контейнерів і встановлюють у витяжну шафу с ламінарним потоком у середовищі з контрольованим забрудненням, і суспензію розподіляють в односторові ампу-

ли до об'єму 2,15мл, застосовуючи технологію "видування, заповнення та герметизація".

Приклад 3: Аналіз розміру частинок препаратів, отриманих згідно з прикладом 2.

Просторові характеристики частинок були встановлені за допомогою апарату Малверна і мікроскопії.

Випробування Малверна проводили як описано у Прикладі 1. Середній волюметричний діаметр частинок визначали до і після обробки ультразвуком.

З ціллю обстеження під мікроскопом краплю суспензії помістили на предметне скло і накрили покривкою. Діаметр частинок, записаний як діаметр Ферета, виміряли за допомогою мікрометра.

Результати, записані як $d(v,0,1)$, $d(v,0,5)$ і $d(v,0,9)$, тобто як діаметр у мкм 10%, 50% і 90% частинок, викладені у Таблиці 2, з ціллю порівняння з тими, що мають відношення до суспензії, отриманої, [як описано в патенті WO 00/25746].

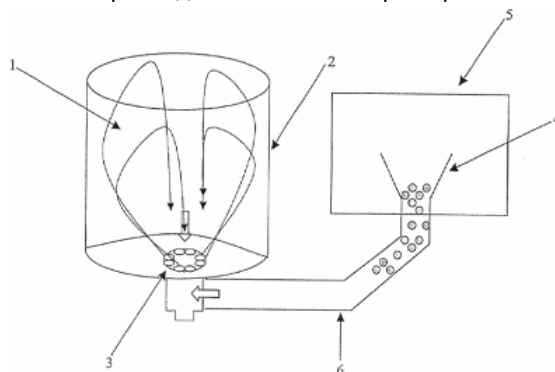
Дані, що мають відношення до відносної частоти розподілу діаметрів частинок, виміряних під мікроскопом, показані на Фіг.2 для суспензій, отриманих способом згідно з винаходом (а) і способом, [описаним в патенті WO 00/25746 (б)] відповідно.

Таблиця 2

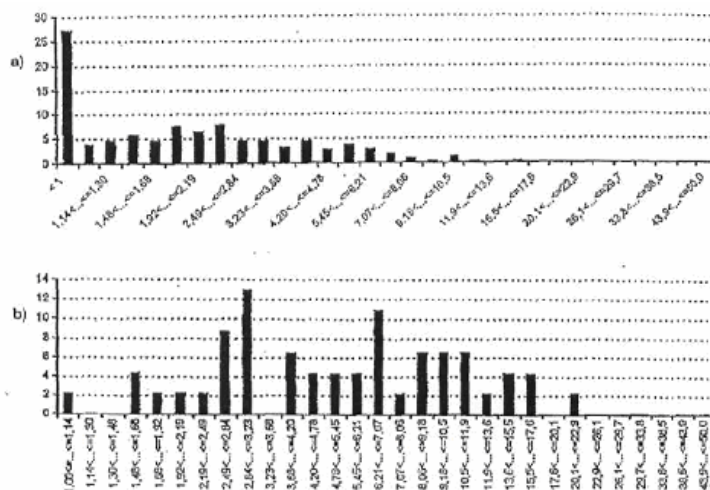
Характеристики розмірів частинок двох стерильних суспензій БДП, отриманих згідно з прикладом 2 (Преп.1) і згідно з способом, [описаним в патенті WO 00/25746] (Преп.2) відповідно

Характеристики розмірів частинок	Преп.1	Преп.2
Діаметр Ферета (мікроскопія)		
(1(0,1)	0,35	2,04
d(0,5)	1,82	5,75
d(0,9)	5,18	13,89
Середній волюметричний діаметр (Малверн) без обробки ультразвуком		
d(v,0,1)	0,78	1,32
d(v,0,5)	2,97	6,54
d(v,0,9)	7,88	15,94
Середній волюметричний діаметр (Малверн) після обробки ультразвуком		
d(v,0,1)	0,77	0,96
d(v,0,5)	2,59	4,51
d(v,0,9)	6,25	11,54

Результати, показані в Таблиці 2 і на Фіг.2 підтверджують, що спосіб згідно з винаходом дає дрібніші частинки з більш точним і гомогенним розподілом частинок за розміром.



Фіг.1



Фіг.2