

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092396** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.21

(22) Дата подачи заявки
2019.05.03

(51) Int. Cl. *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(54) НОВЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

(31) 1807286.8

(32) 2018.05.03

(33) GB

(86) PCT/GB2019/051237

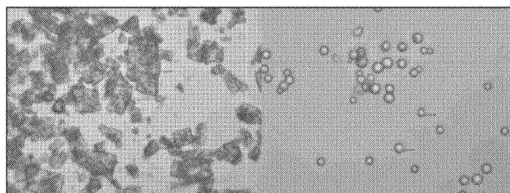
(87) WO 2019/211624 2019.11.07

(71) Заявитель:
ИННИМ ФАРМА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Далсгаард Карл-Джохан, Феилер
Адам, Жоу Чунфанг, Паскевич
Паулина, Ксиа Ксин (SE)

(74) Представитель:
Маркин Д.Н. (RU)

(57) В данном изобретении предлагается фармацевтическая композиция, пригодная для введения в легкие, которая включает множество аморфных нанопористых частиц диоксида кремния, при этом одно или большее количество иммуномодулирующих имидных лекарственных средств загружены в поры указанных частиц, и при этом указанные частицы диоксида кремния имеют (а) массовый медианный аэродинамический диаметр, который составляет от около 0,1 до около 10 мкм; а также (b) геометрическое стандартное отклонение, которое составляет менее 4, для применения в лечении интерстициального заболевания легких путем введения в легкие. Предпочтительные иммуномодулирующие имидные лекарственные средства включают талидомид. Можно указать интерстициальные заболевания легких, включая идиопатический фиброз легких и саркоидоз.



A1

202092396

202092396

A1

НОВЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Область техники изобретения

Это изобретение относится к новому фармацевтическому применению.

Предпосылки и предшествующий уровень техники

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний легких, которые поражают интерстиций, и характеризуются тем, что ткань вокруг альвеол становится рубцовой и/или утолщенной, что препятствует процессу дыхания.

ИЗЛ отличаются от обструктивных заболеваний дыхательных путей (например, хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБЛ) и астмы), которые обычно характеризуются сужением (обструкцией) бронхов и/или бронхиол. Причиной ИЗЛ может быть поражение легких, которое инициирует нарушенную реакцию заживления, но в некоторых случаях этиология этих заболеваний неизвестна. ИЗЛ могут быть вызваны химическими веществами (силикоз, асбестоз, некоторые лекарственные средства), инфекциями (например, пневмония) или могут быть проявлениями других патологических состояний (например, ревматоидного артрита, системного склероза, миозита или системной красной волчанки).

Наиболее распространенными ИЗЛ являются идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и саркоидоз, оба из которых характеризуются хроническим воспалением и снижением функции легких.

Саркоидоз - это заболевание с неизвестной причиной, которое характеризуется скоплением воспалительных клеток, которые образуют узелки (гранулемы), с частой первичной локализацией в легких (а также в коже и/или лимфатических узлах, хотя поражаться может любой орган). Когда саркоидоз поражает легкие, симптомы включают кашель, хрипы, одышку и/или боль в груди.

Лечение саркоидоза индивидуальное у каждого пациента. В большинстве случаев возможно симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но для пациентов с легочными симптомами часто применяются глюкокортикоиды (например, преднизон или преднизолон), антиметаболиты и/или моноклональные антитела против фактора некроза опухоли.

ИФЛ, с другой стороны, представляет собой хроническое заболевание легких, характеризующееся прогрессирующим и необратимым ухудшением функции легких, обусловленным рубцеванием легочной ткани. Симптомы обычно включают кашель и одышку. Несмотря на меньшую распространенность ИФЛ по сравнению с астмой и ХОБЛ, показатели смертности при ИФЛ намного выше (например, в 5 раз выше, чем при астме, и это при том, что частота распространенности астмы в 100 раз выше).

Существующее лечение ИФЛ включает применение кислорода. Испытанные на практике лекарственные препараты включают пирфенидон или нинтеданиб, но они характеризуются ограниченной эффективностью для замедления прогрессирования заболевания. Кроме того, оба этих препарата обычно вызывают побочные эффекты (преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта).

Около 5 миллионов человек во всем мире имеют ИФЛ. Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет около четырех лет.

Поскольку все вышеупомянутые лекарственные препараты для лечения ИФЛ имеют недостатки, существует реальная клиническая потребность в более безопасных и/или более эффективных способах лечения.

Иммуномодулирующие имидные препараты (IMiD) представляют собой класс иммуномодулирующих агентов, которые содержат имидную группу. Класс препаратов включает талидомид и его аналоги, такие как леналидомид и помалидомид.

Основное медицинское применение IMiD включает лечение раковых заболеваний, таких как множественная миелома и миелодиспластический синдром (состояние, предшествующее острому миелоидному лейкозу), а также некоторые аутоиммунные заболевания (включая узловатую эритему, как осложнение лепры). Применение, не

предусмотренное инструкцией, включает другие формы рака, такие как лимфома Ходжкина и рак предстательной железы, а также другие патологические состояния, такие как первичный миелофиброз. Также известны составы талидомида на основе циклодекстрина для лечения носовых кровотечений при наследственной геморрагической телеангиэктазии (см. Colombo *et al*, *Int. J. Pharm.*, **514**, 229 (2016)).

Также печально известна история возникновения врожденных дефектов после применения талидомида в качестве противорвотного средства во время беременности.

В дополнение к вышесказанному, есть опубликованные сообщения о потенциальном применении талидомида в качестве системного лечения ИЗЛ, таких как идиопатический ЛФ (см. Zhao *et al*, *Clin. Exp. Immunol.*, **157**, 310 (2000), Zhang и Yang, *Journal of Xi'an Jiatong University (Medical Sciences)*, **33**, 622 (2012), Horton *et al*, *Ann. Intern. Med.*, **157**, 398 (2012) and Haraf *et al*, *Am. J. Ther.*, 1 (2017)), индуцированный блеомицином ЛФ у животных (Tabata *et al*, *J. Immunol.*, **179**, 708 (2007) and Don *et al*, *Am. J. Transl. Res.*, **9**, 4390 (2017)), и легочный саркоидоз (Carlesimo *et al*, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **32**, 866 (1995) и Fazzi *et al*, *Biomedicin & Pharmacotherapy*, **66**, 300 (2012)). Леналиномид также был предложен для системного применения при легочном саркоидозе (Jafari *et al*, *Chest*, **148**, e35 (2015)).

На сегодняшний день нет четкого и прямого описания или предположения о возможности введения IMiD посредством легочного пути по каким-либо показаниям, не говоря уже о специфическом местном лечении ИЗЛ.

Частицы, содержащие нанопористые (мезопористые) материалы диоксида кремния, были описаны в контексте общего фармацевтического и косметического применений, в частности, в международной заявке на патент WO 2012/035074. Описанные в указанной заявке плохо растворимые активные ингредиенты включены в нанопористые каналы частиц диоксида кремния. Аналогичным образом составы, содержащие леналидомид в различных пористых носителях, включая диоксид кремния, были описаны в WO 2016/097030. В публикации Ao *et al* (*Braz. J. Med. Res.*, **51**, 1 (2018)), описаны модифицированные липопептидами наночастицы диоксида кремния низкой плотности, нагруженные доцетакселом и талидомидом, для применения в химиотерапии рака печени.

Ни в одном из этих документов нет предложения об применения таких композиций для доставки активных ингредиентов в легкие.

Было описано применение пористых материалов для потенциальной доставки активных ингредиентов в легкие. Например, во все нижеперечисленных патентах США: US 6254854, US 6740310 и US 7435408 описаны полимерные материалы, такие как полиангидриды и сополимеры поли(молочной кислоты), привитые к аминокислотам; а в международной заявке на патент WO 03/043586 описаны полимерные наночастицы. Tartula *et al* (*J. Drug Target.*, **19**, 900 (2011)), Li *et al* (*Nanomedicine*, **11**, 1377 (2015)) и Wang *et al*, (*Nanoscale Research Letters*, **12**, 66 (2017)) описали мезопористые наночастицы диоксида кремния для ингаляционной доставки препаратов. Наконец, в международной заявке на патент WO 03/011251 описаны мезопористые носители из диоксида кремния для доставки в легкие.

Устройства для ингаляции, которые обычно применяются для введения активных соединений в легкие, включают ингаляторы с отмеренными дозами (MDI), ингаляторы сухого порошка (DPI) и жидкостные ингаляторы (SMI). DPI можно разделить на DPI с низким, средним и высоким сопротивлением.

На эффективность DPI, например, влияют две основные силы: 1) поток вдыхаемого воздуха (IAF), который зависит от потока, создаваемого пациентом, и 2) турбулентность, создаваемая устройством.

Баланс между этими двумя силами важен для оптимальной работы устройства. Если IAF слишком высок, большая часть лекарственного средства теряется в верхних отделах легких, то есть в горле и трахее. С другой стороны, для большинства составов, вводимых посредством DPI, если IAF слишком низкий, большее количество лекарственного средства может быть доставлено в нижние части легкого (бронхи и альвеолы), но так, что часто наблюдается слабое дезагрегирование частиц, и, следовательно, недостаточное распространение препарата в легких.

Для типовых комбинаций лекарственных средств с фиксированной дозой для доставки в легкие требуется гомогенность порошка для доставки однородной дозы препарата

пациентам. Это часто достигается с помощью простой смеси микронизированных лекарственных средств с крупнозернистыми частицами носителя.

В MDI фармацевтическая композиция обычно присутствует в жидкой форме, в виде раствора или суспензии в пропелленте, таком как углеводород, фторуглерод или водородсодержащий фторуглерод. В таких системах часто трудно предотвратить растворение биологически активного соединения из частицы или предотвратить утечку соединения из частицы, содержащей лекарственное средство.

Обычно растворители или поверхностно-активные вещества применяются с целью придания стабильности суспензии частицы лекарственного средства. Соединение должно иметь низкую растворимость в применяемых растворителях.

При попытке составить специфические мезопористые материалы с диоксида кремния с конкретными свойствами с целью включения IMID, таких как талидомид, для доставки в легкие, возникла нежелательная агломерация, которую нельзя было уменьшить с помощью обычных смазывающих вспомогательных веществ. Неожиданно включение IMID, таких как талидомид, в полученные частицы диоксида кремния привело к деагломерации полученных загруженных частиц, чего не ожидалось. Это делает полученные частицы диоксида кремния потенциально пригодными для доставки в легкие таких активных ингредиентов.

Авторы также обнаружили, что IMID демонстрируют отличный профиль растворимости, когда представлены таким образом, что делает такие композиции потенциально пригодными для местного лечения ИЗЛ, таких как ИФЛ, путем введения в легкие.

Описание данного изобретения

Согласно данному изобретению предлагается фармацевтическая композиция, пригодная для введения в легкие, которая включает множество аморфных нанопористых (мезопористых) частиц диоксида кремния, при этом одно или большее количество IMID загружены в поры указанных частиц, и при этом указанные частицы диоксида кремния имеют:

- (a) массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD), который составляет от около 0,1 мкм до около 15 мкм (например, около 10 мкм); а также
 - (b) геометрическое стандартное отклонение (GSD), которое составляет менее 4,
- для применения в легочной терапии ИЗЛ.

Такие композиции для применения при лечении ИЗЛ, как определено выше, в дальнейшем вместе именуются «композиции по данному изобретению».

Загруженные частицы диоксида кремния в композициях по данному изобретению также могут иметь массовую плотность меньше чем около 0,4 г/см³, например, от около 0,15 г/см³ до около 0,35 г/см³.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) означает диаметр, при котором 50% частиц имеют больший размер по массе, а 50% - меньший (см. Фармакопею США на <601>). MMAD может быть легко определен специалистами в данной области техники, например, путем нанесения на логарифмический график вероятности процентных соотношений массы, которая меньше заявленных аэродинамических диаметров, по сравнению с существующими аэродинамическими диаметрами. MMAD принимается как пересечение линии с 50% кумулятивным процентом.

MMAD частиц может варьироваться в зависимости от предпочтительного и/или предполагаемого места доставки соединения IMID. Можно указать MMAD между около 5 мкм и около 15 мкм. Однако предпочтительно, чтобы MMAD частиц в композициях по данному изобретению составлял от около 0,5 мкм до около 8 мкм, например, от около 1 мкм до около 7 мкм, например, от около 2 мкм до около 6 мкм, более предпочтительно от около 3 мкм до около 5 мкм. Это будет означать, что частицы будут оседать в основном в бронхиолах.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что GSD является мерой разброса аэродинамического распределения частиц по размеру. Обычно этот показатель рассчитывается следующим образом:

$$(d_{90}/d_{10})^{1/2}$$

где d_{90} и d_{10} представляют диаметры, при которых содержится 90% и 10% массы аэрозоля, соответственно, в диаметрах, меньших чем эти диаметры.

Предпочтительно, чтобы GSD частиц в композициях по данному изобретению составляло меньше чем около 2,5, например, меньше чем около 2,2, например, меньше чем около 2,0, включая меньше чем около 1,8, или более предпочтительно меньше чем около 1,5, например, около 1 и около 1,5.

Другие параметры, которые могут применяться для определения частиц, включают массовую плотность и фракцию мелких частиц (FPF). FPF представляет собой долю частиц, имеющих диаметр меньше чем 5 мкм. Предпочтительные FPF составляют по меньшей мере около 75%, например, по меньшей мере около 80%, включая, по меньшей мере около 85%, например, по меньшей мере около 90%, например, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98% и до по меньшей мере около 99%, по меньшей мере около 99,9% или около 100%.

Частицы диоксида кремния можно разделить и классифицировать по желаемому диапазону размеров частиц любым способом, известным специалистам в данной области техники. Например, частицы могут быть разделены путем циклонного разделения, с помощью воздушного классификатора, элютриации, осаждения и/или просеивания с использованием одного или большего количества сит или фильтров для получения частиц в пределах желаемого диапазона размеров. Предпочтительно, чтобы частицы в пределах желаемого диапазона размеров получали с помощью воздушного классификатора.

Частицы диоксида кремния, которые применяются в композициях по данному изобретению, могут иметь размер пор от около 1 нм (например, около 2 нм) до около 100 нм (например, около 50 нм). Пористые частицы диоксида кремния композиций по данному изобретению могут иметь предпочтительный средний размер пор, который составляет от около 3 нм (например, около 5 нм, например, около 8 нм) до около 30 нм (например, около 20 нм, например, около 15 нм), например, между около 11 нм и около 14 нм, например, около 13 нм и более предпочтительно около 12 нм. Такие частицы могут также иметь объем пор от около $0,1 \text{ см}^3/\text{г}$ (например, около $0,2 \text{ см}^3/\text{г}$) до около $3 \text{ см}^3/\text{г}$ и/или могут иметь площадь поверхности от около $40 \text{ м}^2/\text{г}$ (например, около $150 \text{ м}^2/\text{г}$) до около $1200 \text{ м}^2/\text{г}$. Все эти параметры могут быть определены с помощью обычных методов,

таких как изотерма адсорбции азота (Брунауэра, Эммета и Теллера (БЭТ)) и методов с включением ртути.

Формы пористых частиц можно регулировать в процессе изготовления. Форма может иметь значение для включения и растворения IMID. Таким образом, хотя частицы диоксида кремния в композициях по данному изобретению потенциально могут иметь любую форму (например, гироиды, палочки, волокна, псевдосферы, цилиндры, ядро/оболочка), предпочтительно, чтобы они являлись по существу сферическими. Под термином «по существу сферические» авторы подразумевают, что частицы могут иметь соотношение сторон меньше чем около 20, более предпочтительно меньше чем около 10, например, меньше чем около 4, и особенно предпочтительно меньше чем около 2, и/или могут иметь вариации в радиусах (измеряется от центра тяжести до поверхности частицы), по меньшей мере около 90% частиц, что составляет не больше чем около 20% от среднего значения, например, не больше чем около 10% от этого значения, например, не больше чем около 5% от этого значения.

Пористые частицы диоксида кремния могут быть нагружены одним или большим количеством IMID с помощью любого пригодного способа, известного специалистам в данной области техники. Например, частицы могут быть нагружены с помощью метода выпаривания растворителя, например, как описано ниже, импрегнации, например, с применением расплава, с применением сверхкритического CO₂, с помощью смешения со сдвигом, совместного измельчения, распылительной сушки или сублимационной сушки. Можно использовать хорошо известное оборудование, такое как псевдоожиженный слой. Предпочтительным методом является выпаривание растворителя.

Загрузка IMID в частицы диоксида кремния означает, что IMID загружают в нанопоры частиц. Предпочтительно, чтобы поры частиц диоксида кремния были нагружены таким образом, чтобы от около 0,1 до около 60%, предпочтительно до около 50%, например, до около 45% от общей массы нагруженных частиц составляли IMID и, необязательно, другие фармацевтические вспомогательные вещества, разбавители или добавки. В альтернативном варианте предпочтительно, чтобы до около 80%, например, до около 90%, например, до около 100% пор частиц диоксида кремния, были нагружены IMID и, необязательно, другими фармацевтическими наполнителями, разбавителями или

добавками. Всю массу IMID не нужно загружать в поры частиц; оставшаяся масса лекарственного средства может быть прикреплена к поверхности частицы.

Кроме того, предпочтительно, чтобы IMID находился в порах частиц композиций по данному изобретению по существу в аморфном состоянии. Под термином «по существу аморфный» авторы подразумевают, что IMID имеет не больше чем около 5%, например, не больше чем около 2%, например, не больше чем около 1%, например, не больше чем около 0,5% и предпочтительно не больше чем около 0,1% кристаллической структуры.

Наличие IMID в аморфном состоянии в порах частиц композиций по данному изобретению означает, что последние способны доставлять постоянную и/или однородную дозу IMID, которая не зависит от растворимости, после введения в легкие. Авторы обнаружили, что, вводя IMID в поры частиц композиций по данному изобретению, можно гарантировать, что IMID остается в аморфном состоянии во время и после изготовления, при нормальных условиях хранения и при применении.

Таким образом, авторы предусматривают, что соединение IMID может храниться в форме композиции по данному изобретению, необязательно в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или адъювантами, при нормальных условиях хранения, с незначительной степенью трансформации твердого состояния (например, кристаллизация, перекристаллизация, потеря кристалличности, фазовый переход в твердое состояние, гидратация, дегидратация, сольватизация или десольватизация).

Примеры «нормальных условий хранения» включают температуру от минус 80 °C до плюс 50 °C (предпочтительно от 0 °C до 40 °C и более предпочтительно температуру окружающей среды, например, от 15 °C до 30 °C), давление от 0,1 бар до 2 бар (предпочтительно атмосферное давление), относительную влажность от 5 % до 95 % (предпочтительно от 10 % до 60 %) и/или воздействие УФ/видимого света 460 люкс в течение продолжительных периодов (т.е. больше или равно шести месяцам). В таких условиях может быть обнаружено, что степень трансформации твердого состояния IMID составляет меньше чем около 15%, более предпочтительно меньше чем около 10% и особенно предпочтительно меньше чем около 5%. Квалифицированному специалисту будет понятно, что вышеупомянутые верхний и нижний пределы температуры и давления представляют собой крайние значения нормальных условий хранения, и что

определенные комбинации этих крайних значений не будут возникать при нормальном хранении (например, температура 50 °C и давление 0,1 бар).

Авторы предпочитают, чтобы частицы аморфного пористого диоксида кремния представляли собой биоразлагаемый мезопористый диоксид кремния.

Термин «биоразлагаемый» означает, что частицы диоксида кремния способны растворяться. Соответственно, предпочтительный вариант осуществления данного изобретения состоит в том, что диоксид кремния представляет собой синтетический аморфный диоксид кремния.

Чтобы быть полностью растворимыми, частицы диоксида кремния композиций по данному изобретению должны быть аморфными и, следовательно, полностью некристаллическими (и оставаться таковыми при нормальных условиях хранения, как определено выше), что означает, что кристалличность не может быть обнаружена с помощью стандартных методов, например, XPRD. Это особенно важно с учетом показаний к применению композиций по данному изобретению, при которых повреждение кристаллическим диоксидом кремния или другими агентами может быть одной из причин ИЗЛ, таких как ФЛ.

Аморфный диоксид кремния менее чувствителен к влажности по сравнению с композициями сухих кристаллических порошков, которые обычно применяются для доставки активных ингредиентов в легкие.

Частицы аморфного диоксида кремния могут быть получены с помощью любого способа, известного в данной области техники. В одном варианте осуществления данного изобретения пористые частицы могут быть изготовлены путем совместной самосборки видов диоксида кремния и органических подложек, таких как катионные поверхностно-активные вещества, такие как подложки алкилтриметиламмония с различной длиной углеродной цепи, и противоионы, такие как хлорид цетилтриметиламмония (СТА+Cl⁻ или СТАС) или бромид цетилтриметиламмония (СТА+Br⁻ или СТАВ) или неионные разновидности, такие как разновидности двухблочного и трехблочного полимера, такие как сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, например, поверхностно-активное вещество Pluronic 123.

Образование мезопористых частиц диоксида кремния происходит после гидролиза и конденсации предшественников диоксида кремния, которые могут включать алкилсиликаты, такие как тетраэтилортосиликат (TEOS) или тетраметилортосиликат (TMOS) в растворе или растворе силиката натрия. Размер частиц мезопористого диоксида кремния можно регулировать путем добавления пригодных добавок, например, неорганических оснований, спиртов, включая метанол, этанол, пропанол, и других органических растворителей, таких как ацетон, которые влияют на гидролиз и конденсацию частиц диоксида кремния.

На размер пор можно влиять гидротермальной обработкой реакционной смеси, такой как нагрев до 100 °C или даже выше, а также добавлением агентов набухания в виде органических масел и жидкостей, которые расширяют матрицу мицелл поверхностно-активного вещества.

После конденсации матрицы из диоксида кремния поверхностно-активное вещество, использованное в качестве подложки, может быть удалено путем прокаливания, обычно при температурах от 500 °C до 650 °C в течение нескольких часов, в результате чего органическая подложка сжигается и получают пористую матрицу из диоксида кремния. В альтернативном варианте подложку можно удалить с помощью экстракции и промывки пригодными растворителями, такими как органические растворители, либо кислотные или щелочные растворы.

В другом варианте осуществления данного изобретения пористые частицы диоксида кремния могут быть изготовлены посредством способа «золь-гель», включающим реакцию конденсации раствора предшественника диоксида кремния, такого как силикат натрия, или водной суспензии наночастиц диоксида кремния в виде эмульсии, с несмешивающимся органическим раствором, маслом или жидким полимером, в котором образуются капли, например, при перемешивании или разбрызгивании раствора с последующим желатинизацией диоксида кремния посредством изменения pH и/или испарения водной фазы.

Пористость частиц в данном случае формируется либо за счет исключения из-за наличия несмешивающейся вторичной фазы, либо из-за застревания наночастиц диоксида кремния во время выпаривания.

Такие частицы можно дополнительно обработать путем нагревания, чтобы вызвать конденсацию матрицы из диоксида кремния, и промывки для удаления несмешивающейся вторичной фазы. Кроме того, частицы можно обрабатывать прокаливанием для упрочнения матрицы из диоксида кремния.

В другом варианте осуществления данного изобретения пористые частицы могут быть изготовлены в виде пористого стекла посредством процесса разделения фаз в боросиликатных стеклах (таких как $\text{SiO}_2\text{-B}_2\text{O}_3\text{-Na}_2\text{O}$), с последующей жидкостной экстракцией одной из образованных фаз посредством процесса «золь-гель», или просто путем спекания стеклянного порошка. Во время термической обработки, обычно при температуре от 500 °C до 760 °C, образуется взаимопроникающая структура, которая возникает в результате спинодального распада боратной фазы с высоким содержанием натрия и фазы диоксида кремния.

Пористые частицы также могут быть изготовлены посредством процесса плавления. В этом способе коллоидный диоксид кремния получают путем сжигания тетрахлорида кремния в кислородно-водородном пламени с образованием микроскопических капель расплавленного диоксида кремния, которые плавятся в частицы аморфного диоксида кремния в трехмерные вторичные частицы, которые затем агломерируются в третичные частицы. Полученный порошок имеет чрезвычайно низкую насыпную плотность и большую площадь поверхности.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения предлагается способ изготовления композиции по данному изобретению, который включает:

- (a) разделение частиц диоксида кремния для получения частиц, имеющих MMAD и/или GSD в пределах диапазонов, описанных в данном документе; с последующей
- (b) нагрузкой полученных частиц IMID, как описано в данном документе.

Описанный в данном документе способ изготовления композиций по данному изобретению имеет преимущество, заключающееся в возможности получать частицы с

размерами, которые позволяют лучше контролировать место отложения частиц в легких, что предоставляет возможность точно настроить локализованную доставку препарата в легкие (например, оптимизированная доставка в глубокие отделы легких), по сравнению с ингаляционными препаратами предшествующего уровня техники, содержащими другие лекарственные средства. Описанный в данном документе процесс также снижает производственные затраты по сравнению с процессами, в которых разделение проводят после нагрузки частиц биоактивным соединением. Это может повысить производительность и эффективность производственного процесса. Этот способ также обеспечивает более высокую нагрузку частиц биоактивными соединениями в конечных композициях по данному изобретению.

Принимая во внимание размер частиц диоксида кремния композиций по данному изобретению, ожидалось агрегирование частиц. Агрегация сухих частиц в диапазоне микронных размеров - хорошо известное явление при обработке частиц и порошков. Агрегация вызывается многочисленными (убиквитарными) силами притяжения, такими как силы Ван-дер-Ваальса и/или электростатические взаимодействия. Во многих случаях агрегация частиц вызывает нежелательные затруднения при изготовлении, такие как осложнение манипуляций с соединением, плохая сыпучесть и прилипание к контейнерам.

Частицы в пределах указанного в данном документе диапазона размеров также часто склонны к агрегации на воздухе из-за большого соотношения площади поверхности к объему.

Агрегация частиц является серьезным препятствием для доставки в легкие, учитывая, что размер частиц имеет решающее значение для обеспечения правильного распределения частиц в легких. Можно ожидать, что агрегация частиц приведет к накоплению в горле и верхних дыхательных путях, что ограничит эффективность состава. Кроме того, серьезным ограничением является агрегация частиц или слипание частиц в капсулах во время ингаляции.

Как описано ниже, при исследовании небольших количеств предварительно загруженных частиц диоксида кремния, которые можно было бы считать пригодными для ингаляции, как и ожидалось, частицы агрегировали и имели плохие свойства текучести. Когда были осуществлены попытки использовать обычные вспомогательные вещества, которые

обычно применяются для уменьшения агрегации частиц, свойства текучести частиц не улучшились.

Однако, как также описано ниже, когда те же частицы были нагружены IMID (например, талидомидом), реологические свойства частиц резко улучшились без добавления дополнительных вспомогательных веществ.

Таким образом, композиции по данному изобретению проявили неожиданно хорошие свойства текучести, что делает их пригодными для доставки в легкие.

Термин «ИЗЛ» следует понимать специалистам в данной области техники как включающий любое патологическое состояние легких, характеризующееся патологически измененной реакцией заживления, включая хроническое воспаление, снижение функции легких и/или рубцевание, независимо от причины, такое как саркоидоз и ФЛ, особенно ИФЛ.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения предлагается способ лечения ИЗЛ, который включает введение в легкие фармакологически эффективного количества IMID в форме композиции по данному изобретению пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Термин «пациенты» включает пациентов-млекопитающих (особенно людей). Пациенты-люди включают как взрослых пациентов, так и пациентов детского возраста, последние включают пациентов в возрасте до около 24 месяцев, пациентов от около 2 до около 12 лет и пациентов от около 12 до около 16 лет. Пациенты старше около 16 лет могут считаться взрослыми для целей данного изобретения. Этим различным группам пациентов могут вводиться разные дозы IMID.

IMID включают леналидомид, помалидомид и особенно талидомид. IMID можно вводить в форме рацематов, отдельных энантиомеров и/или фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтически приемлемые соли IMID включают соли присоединения оснований и предпочтительно соли присоединения кислот. Такие соли могут быть получены с помощью традиционных способов, например, при реакции свободной кислоты или,

предпочтительно, формы свободного основания активного ингредиента с одним или большим количеством эквивалентов пригодной кислоты или основания, в зависимости от ситуации, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль нерастворима, с последующим удалением указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методов (например, *in vacuo*, путем лиофилизации или фильтрования). Соли также могут быть получены путем замены противоиона активного ингредиента в форме соли на другой противоион, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

Композиции средств доставки в легкие по данному изобретению адаптированы для доставки в легкие путем прямого вдыхания и, таким образом, обуславливают непосредственное местное лечение ИЗЛ с помощью IMID в легких.

Предпочтительно, чтобы введение IMID было прерывистым. Способ введения также может определяться временем и частотой введения, но также зависит, в случае лечения ИЗЛ, от тяжести патологического состояния.

Композиции по данному изобретению могут также обеспечивать или могут быть модифицированы для обеспечения немедленного или модифицированного высвобождения IMID.

Композиции по данному изобретению можно комбинировать с другими вспомогательными веществами, которые хорошо известны специалистам в области доставки активных ингредиентов в легкие. Например, необязательные вспомогательные вещества могут включать пропелленты; поверхностно-активные вещества, такие как полоксамеры; скользящие/смазочные вещества, такие как стеарат магния или наночастицы диоксида кремния; сахара или сахарные спирты, такие как лактоза, глюкоза, маннит или трегалоза; липиды, такие как DPPC, DSPC, DMPC, холестерин; аминокислоты, такие как лейцин или трилейцин; циклодекстрины, гидроксипропилированный хитозан, сополимер молочной и гликолевой кислоты (PLGA); антиоксиданты; регуляторы влажности и тому подобное, хотя они ни в коем случае не являются обязательными. Действительно, авторы обнаружили, что при доставке в легкие композиций по данному изобретению требуется меньше дополнительных вспомогательных веществ, что может снизить стоимость изготовления.

Устройства для ингаляции, которые можно применять для введения композиций по данному изобретению в легкие, включают MDI, SMI и DPI, включая DPI с низким, средним и высоким сопротивлением.

Композиции по данному изобретению могут образовывать стабильные суспензии соединений при суспендировании в растворителях, которые обычно применяются в MDI. Загруженные частицы диоксида кремния могут быть хорошо диспергированы в различных растворителях и могут быть дополнительно модифицированы для предотвращения растворения или утечки лекарственного средства в растворитель перед доставкой в целевой участок или легкие.

Ввиду того факта, что, как упоминалось выше, композиции по данному изобретению обладают неожиданно хорошими свойствами текучести, это сводит к минимуму необходимость дезагрегации частиц путем увеличения IAF и турбулентности, создаваемой ингаляционным устройством. Это, в свою очередь, улучшает баланс между двумя силами, описанными выше, и, таким образом, улучшает доставку IMID в нижние отделы легких без потери лекарственного средства в верхних отделах легких. Это дополнительно снижает зависимость от используемого ингаляционного устройства.

В соответствии с дополнительным аспектом данного изобретения дополнительно предлагается устройство для доставки лекарственного средства, адаптированное для доставки активных ингредиентов в легкие, причем это устройство доставки содержит композицию по данному изобретению.

Указанное устройство доставки может представлять собой MDI, DPI или SMI. При применении, в частности, в MDI, композицию по данному изобретению необязательно смешивают с пропеллентом, который имеет давление пара, достаточное для образования аэрозолей при активации устройства доставки. Пропеллент может быть выбран из группы, состоящей из углеводородов, фторуглеродов, водородсодержащих фторуглеродов и их смеси.

Вышеупомянутые вспомогательные вещества могут быть коммерчески или иным образом быть доступными и описаны в литературе, например, Remington *The Science and Practice*

of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995), и в упомянутых в ней документах, при этом соответствующие описания всех этих документов включены в данный документ посредством ссылки. В других случаях приготовление пригодных легочных составов может быть осуществлено квалифицированным специалистом без применения изобретательского подхода с помощью обычных методик.

Точно так же количество IMID в составе будет зависеть от тяжести состояния и от пациента, подлежащего лечению, и может быть определено квалифицированным специалистом.

Например, подходящие более низкие суточные дозы (рассчитанные как свободное основание) талидомида для взрослых пациентов (средний вес, например, 70 кг) могут составлять около 0,01 мг, например, около 0,1 мг, например, около 1 мг, или около 5 мг, в сутки. Подходящие верхние пределы диапазонов суточных доз, например, талидомида, могут составлять около 200 мг, например, около 50 мг, включая около 25 мг, например, около 10 мг.

Все указанные выше дозы рассчитываются как свободное основание, и, опять же, дозы можно разделить на несколько отдельных доз в сутки. Ингаляционные дозы можно вводить от одного до четырех раз в сутки, предпочтительно три раза в сутки и более, предпочтительно два раза в сутки. В альтернативном варианте, ингаляционные дозы можно вводить от одного до четырех раз в неделю, например, через день.

В любом случае практикующий врач или другой квалифицированный специалист сможет обычным образом определить фактическую дозу, которая будет наиболее подходящей для отдельного пациента, в зависимости от тяжести состояния и пути введения. Вышеупомянутые дозы являются типовыми для среднего случая; конечно, могут иметь место отдельные случаи, для которых уместны более высокие или низкие диапазоны доз, и они входят в объем данного изобретения.

Доза, вводимая млекопитающему, в частности человеку, в контексте данного изобретения должна быть достаточной, чтобы вызвать соответствующий ответ у млекопитающего (например, человека) в течение приемлемого периода времени (как описано выше). Специалисту в данной области техники будет понятно, что на выбор точной дозы и

композиции и наиболее подходящей схемы доставки также будут влиять, *помимо прочего*, фармакологические свойства состава, природа и тяжесть патологического состояния, которое подлежит лечению, физическое состояние и степень сознания реципиента, а также возраст, общее состояние здоровья, вес тела, пол и реакция пациента, подлежащего лечению, стадия/тяжесть заболевания, а также генетические различия между пациентами.

Несмотря на то, что композиции по данному изобретению предназначены для ингаляции, их можно вводить совместно с другими фармацевтическими составами, содержащими разные (или те же самые) активные ингредиенты, которые предназначены для лечения ИЗЛ (независимо от того, вводятся ли они в легкие, перорально или иным путем). Например, применения и способы, которые включают легочное введение композиций по данному изобретению, могут быть объединены с одним или большим количеством методов лечения, включающих другие активные ингредиенты, которые являются пригодными при лечении ИЗЛ (или пероральным лечением, включающим один или большее количество IMID).

Соответствующие активные ингредиенты для применения при ИФЛ включают, например, антифибротические агенты, такие как нинтеданиб и пирфенидон; кортикостероиды, такие как кортизон и преднизон; агенты для подавления воспаления, такие как циклофосфамид; другие иммунодепрессанты, такие как азатиоприн и микофенолят мофетил; и антиоксиданты, такие как N-ацетилцистеин. Соответствующие активные ингредиенты для применения при саркоидозе включают, например, кортикостероиды, такие как кортизон, преднизон и преднизолон; антиметаболиты; иммуносупрессоры, такие как метотрексат, азатиоприн, лефлуномид, микофеновая кислота/микофенолят мофетил, циклофосфамид; аминоксинолины; моноклональные антитела против фактора некроза опухолей, такие как инфликсимаб и адалимумаб; и болеутоляющие агенты, такие как ибупрофен и парацетамол; средства от кашля и/или отхаркивающие средства.

Соответствующие пациенты могут, таким образом, также (и/или могут уже) получать такую терапию для лечения ИЗЛ, включающую введение одного или большего количества таких активных ингредиентов; под этим авторы подразумевают получение предписанной дозы одного или большего количества из этих активных ингредиентов, упомянутых в данном документе, до, в дополнение и/или после лечения IMID.

Фармацевтически приемлемые соли и дозы других активных ингредиентов, применяемых при лечении ИЗЛ, включают вещества, которые известны в данной области техники и описаны для рассматриваемых лекарственных средств в медицинской литературе, например, *Martindale - The Complete Drug Reference* (35th Edition) и документах, упомянутых в ней, при этом соответствующие описания во всех документах включены в данный документ посредством ссылки.

Везде, где в данном документе используется слово «около», например, в контексте количеств, то есть абсолютных количеств, таких как размеры (аэродинамические диаметры, размеры частиц и размер пор), дозы, вес или концентрации (например, активных) ингредиентов, значения плотности или периоды времени; или относительные количества, включая проценты, стандартные отклонения и аспектные соотношения, следует принимать во внимание, что такие переменные являются приблизительными и как таковые могут варьироваться на $\pm 10\%$, например $\pm 5\%$ и предпочтительно $\pm 2\%$ (например, $\pm 1\%$) от указанных фактических значений. В этом отношении термин «около 10%» означает, например, $\pm 10\%$ от числа 10, то есть от 9% до 11%.

Композиции по данному изобретению обеспечивают улучшенную нагрузку лекарственным средством по причинам, описанным выше. Это позволяет представлять высокие количества/дозы биологически активного соединения в композициях по данному изобретению, а также обеспечивает эффективную доставку таких более высоких доз в желаемое место в легких последовательным/равномерным образом. Это, в свою очередь, означает, что частота введения доз может быть уменьшена и, следовательно, эффективность и действенность лечения, а также затраты на здравоохранение оптимизируются.

Кроме того, повышенная эффективность отложения соединения IMID в легких обеспечивает более точную доставку в легкие и, таким образом, улучшенный терапевтический эффект.

С помощью композиций по данному изобретению также может быть улучшена гомогенность в контексте как размера частиц носителя, так и распределения лекарственного средства в композиции.

Кроме того, если желательно, композиции по данному изобретению могут включать дополнительные биоактивные соединения (IMID или другие, как описано выше), которые также могут быть загружены в частицы диоксида кремния без существенной потери материала. Это может быть полезно, например, при комбинированной терапии, как описано выше, и, кроме того, может дополнительно снизить затраты на изготовление.

Композиции по данному изобретению также имеют то преимущество, что кинетика растворения соединения IMID в значительной степени не зависит от размера частиц, морфологии соединения и места доставки в легком. Таким образом, регулирование размера пор можно использовать для настройки кинетики растворения лекарственного средства, но это не зависит от положения частиц в легких.

Применение/способы, описанные в данном документе, во всех иных отношениях могут иметь то преимущество, что при лечении ИЗЛ они могут быть более удобными для врача и/или пациента, быть более эффективным, быть менее токсичным, иметь более широкий диапазон активности, быть более активными, вызывать меньше побочных эффектов, или иметь другие полезные фармакологические свойства по сравнению с аналогичными способами (методами лечения), известными в уровне техники.

Изобретение проиллюстрировано, но никоим образом не ограничено, следующим примером, на котором Фиг. 1 представляет собой термогравиметрический анализ (ТГА) частиц диоксида кремния, нагруженных талидомидом; Фиг. 2 представляет собой анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), характеризующий физическое состояние талидомида после загрузки в частицы диоксида кремния; Фиг. 3 представляет собой изображение, полученное с помощью светового микроскопа, демонстрирующее свободный талидомид (слева) и талидомид, загруженный в частицы диоксида кремния (справа); Фиг. 4, 5 и 6 демонстрируют профили высвобождения талидомида *in vitro* из частиц диоксида кремния в моделированной легочной жидкости (SLF), фосфатно-солевом буфере (PBS) и SLF с добавленным поверхностно-активным веществом, соответственно; и на Фиг. 7 продемонстрированы капсулы, содержащие частицы диоксида кремния (свободные (слева) и загруженные талидомидом (справа)).

Примеры

Пример 1

Изготовление частиц I

Pluronic 123 (трехблочный сополимер, EO20PO70EO20, Sigma-Aldrich; 4 г; агент для подложки) и 1,3,5-триметилбензол (ТМБ; мезитилен, Sigma-Aldrich; 3,3 г; агент, вызывающий набухание) растворяли в 127 мл дистиллированной H₂O и 20 мл соляной кислоты (HCl, 37%, Sigma-Aldrich) при перемешивании при комнатной температуре в течение 3 дней.

Раствор предварительно нагревали до 40°C перед добавлением 9,14 мл тетраэтилортосиликата (TEOS; Sigma-Aldrich). Смесь перемешивали еще 10 минут со скоростью 500 об/мин, затем выдерживали при 40 °C в течение 24 часов, а затем подвергали гидротермической обработке в печи при 100°C в течение еще 24 часов. В конце смесь фильтровали, промывали и сушили при комнатной температуре.

Продукт прокаливали для удаления подложки с поверхностно-активным веществом и агентом, вызывающим набухание. Прокаливание проводили путем нагревания до 600 °C со скоростью нагрева 1,5 °C/мин и выдерживали при 600 °C в течение 6 часов с последующим охлаждением до условий окружающей среды. Полученный продукт представлял собой белый порошок, содержащий частицы пористого диоксида кремния.

Пример 2

Изготовление частиц II

Дисперсию (14 мас. %) наночастиц диоксида кремния (10 нм) в воде (pH 9) (400 мл) выливали в бензиловый спирт (800 мл), нагретый до 50 °C, и перемешивали со скоростью 300 об/мин с помощью верхнеприводной мешалки (Silverson, Соединённое Королевство) в течение 20 минут.

Добавляли каплю уксусной кислоты и создавали вакуум (200 бар) в ходе нагревания при 80 °C для удаления водной фазы. Полученные частицы собирали с помощью фильтрации и промывания ацетоном.

Продукт прокаливали путем нагревания до 600 °С со скоростью нагрева 1,5 °С/мин и выдерживали при 600 °С в течение 6 часов с последующим охлаждением до условий окружающей среды. Полученный продукт представлял собой белый порошок, содержащий частицы пористого диоксида кремния размером от 2 до 4 микрон, измеренные с помощью сканирующего электронного микроскопа (JEOL, Япония) и методом электрочувствительных зон (Elzone, Micromeretics США). Затем частицы обрабатывали кипячением с обратным холодильником в гидроксиде аммония в течение ночи с последующим фильтрованием и кипячением с обратным холодильником в азотной кислоте в течение ночи и, наконец, фильтровали, промывали водой и сушили в печи при 80 °С.

Пример 3

Разделение частиц

100 г нанопористых частиц диоксида кремния (приготовленных и/или полученных, как описано в примерах 1 и/или 2 выше) загружали в воздушный классификатор (TTS, Hosokawa-Alpine) с расходом воздуха от 53 до 42 м³/ч. и устанавливали скорость в диапазоне от 2475 до 13 500 об/мин. Собирали 11 г мелкой фракции и 8 г грубого материала. Распределение частиц по размерам, рассчитанное как (D_{90}/D_{10}), уменьшалось с 4,5 до 1,8.

Пример 4

Свойства нанопористых частиц диоксида кремния

Два типа пористых частиц диоксида кремния с разной пористостью и плотностью (1,2 мл/г и 0,9 мл/г, 0,18 мг/мл и 0,33 мг/мл соответственно) характеризовали для определения их MMAD и GSD с помощью 8-ступенчатого каскадного импактора (Marple), как продемонстрировано в таблице 1 ниже.

Таблица 1

	Насыпная	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	MMAD	PSD	GMPS
--	----------	-----------------	-----------------	-----------------	------	-----	------

	плотность (мг/мл)	(мкм)	(мкм)	(мкм)	(мкм)		(мкм)
Диоксид кремния 1	0,18	3,0	4,1	5,5	4,33	1,97	3,8
Диоксид кремния 2	0,33	2,6	3,8	5,1	3,6	1,8	4,1

При оптическом наблюдении можно было увидеть, что в небольших количествах вышеуказанные частицы агрегировались и имели плохие свойства текучести.

Были предприняты попытки уменьшить агрегацию частиц для композиции с применением хорошо известного вещества, способствующего скольжению - стеарата магния. Стеарат магния представляет собой одобренное вспомогательное вещество для ингаляционных продуктов. Частицы механически смешивали со стеаратом магния (Sigma) при нескольких различных весовых соотношениях в диапазоне 1-5% стеарата магния, но свойства текучести частиц не улучшались.

Пример 5

Загрузка талидомида в диоксид кремния

Талидомид инкапсулировали в пористые частицы диоксида кремния из примера 4 выше (с насыпной плотностью 0,18 мг/мл и MMAD 4,33 мкм) методом пропитки и выпаривания растворителя. Концентрированный раствор талидомида готовили в выбранном пригодном растворителе для лекарственного средства, и к раствору добавляли нанопористые частицы диоксида кремния различной известной массы. Растворитель удаляли посредством выпаривания.

В одном примере талидомид (200 мг; Sigma) растворяли в метиленхлориде (120 мл; Sigma) при комнатной температуре в круглодонной колбе. К раствору талидомида добавляли нанопористые частицы диоксида кремния (300 мг).

Смесь перемешивали 30 минут при 40 °C. Растворитель выпаривали с контролируемым испарением при пониженном давлении 200 мбар в роторном выпарителе с температурой

водяной бани 60 °С. Полученный сухой порошок, который собирали, был сыпучим. Затем образцы сушили при 40 °С под вакуумом в течение 4 часов.

Образцы характеризовали с помощью TGA для оценки нагрузки лекарственным средством. Количества загрузки 20, 40 и 50 мас.% (рассчитанные как масса лекарственного средства/масса загруженных частиц) определяли, как продемонстрировано на Фиг. 1.

Физическое состояние лекарственного средства (кристаллическое или аморфное) оценивали с помощью DSC и продемонстрировали на Фиг. 2. Талидомид имеет пик плавления при DSC около 270 °С. Из Фиг. 2 видно, что талидомид стабилизировался в аморфном состоянии в образцах с содержанием лекарственного средства до 40%. Наблюдался небольшой пик плавления для образцов с количеством загруженного лекарственного средства 50%, указывающий на присутствие кристаллического лекарственного средства. Это демонстрирует, что максимальная загрузочная способность частиц была, вероятно, достигнута при загрузке 50%, то есть полной загрузке частиц, и вполне вероятно, что кристаллическое лекарственное средство оставалось на внешней стороне частиц.

Анализ с помощью световой микроскопии показал, что свободное лекарственное средство полностью инкапсулировано в пористых частицах диоксида кремния. Это продемонстрировано на Фиг. 3 (свободный талидомид слева и частицы диоксида кремния, содержащие талидомид (загрузка 20%), справа).

Пример 6

Кинетика растворения частиц диоксида кремния, нагруженных талидомидом, I

Кинетика растворения 3 различных нагруженных образцов, описанных в Примере 5, была охарактеризована в SLF (pH 7,4; составлен из солей NaCl, NaHCO₃, KCl, MgCl₂, CaCl₂, Na₂SO₄, дигидрата цитрата натрия, NaH₂PO₄ (все от Sigma)) при 37 °С с использованием аппарата для растворения USP2 со скоростью перемешивания 50 об/мин. Свободный, незагруженный талидомид применяли в качестве контроля. Концентрацию лекарственного средства в установленные моменты времени после высвобождения измеряли спектрометром УФ и видимой областей спектра (Cecil 3021) при 220 нм.

Дозу талидомида рассчитывали как 5 мг талидомида в 500 мл SLF. Данные представлены на Фиг. 4. Кинетика растворения талидомида была значительно улучшена для всех образцов, содержащих диоксид кремния, по сравнению со свободным талидомидом, применяемым в качестве контроля.

Эффективная растворимость талидомида также резко повышалась за счет стабилизации перенасыщенной концентрации лекарственного средства. $C_{\max}$ достигалась за 10 минут для всех составов, в которых талидомид загружали в частицы диоксида кремния, по сравнению с 30 минутами для свободного лекарственного средства. AUC была удвоена для всех составов диоксида кремния.

Пример 7

Кинетика растворения частиц диоксида кремния, нагруженных талидомидом, II

Чтобы проверить химическую стабильность API, кинетику высвобождения в PBS (pH 7,4; Sigma) тестировали при 37 °C со скоростью перемешивания, установленной на 50 об/мин, с помощью аппарата USP2.

Концентрацию лекарственного средства после высвобождения измеряли с помощью ВЭЖХ (Agilent 1100).

Опять же, дозу талидомида рассчитывали как 5 мг талидомида в 500 мл PBS. Данные представлены на Фиг. 5. Кинетика растворения талидомида продемонстрировала аналогичные профили растворения в SLF, при этом все частицы диоксида кремния, содержащие талидомид, обладают более быстрой кинетикой растворения и более высокой эффективной растворимостью по сравнению со свободным талидомидом.

Пример 8

Кинетика растворения частиц диоксида кремния, нагруженных талидомидом, III

Учитывая, что талидомид быстро перекристаллизовывается в растворе, был проведен эксперимент в присутствии поверхностно-активного вещества для стабилизации растворенного лекарственного средства.

Твин 80 (1 мас.%; Sigma) добавляли в ванну для растворения в среде SLF. Дозу увеличивали до 80 мг, чтобы исследовать кинетику растворения при высокой концентрации лекарственного средства, чтобы моделировать растворение в условиях отсутствия осаждения.

Кинетика растворения продемонстрирована на Фиг. 6. Растворение частиц, нагруженных диоксидом кремния, значительно увеличивалось, с достижением $C_{\max}$ примерно за 10-15 минут по сравнению с 30 минутами для свободного лекарственного средства. Растворенное количество талидомида удваивалось для частиц диоксид кремния.

Пример 9

Местное раздражение у человека при вдыхании диоксида кремния, содержащего 40% (мас) талидомида

Две Синкапсулы (Sincapsules®), содержащие 20 мг кромогликата натрия (Sanofi AB), открывали и опорожняли с помощью сжатого воздуха. Одну из капсул заполняли частицами диоксида кремния в количестве 2,5 мг, нагруженных 40% (мас.%) талидомидом, полученным, как описано в Примере 5 выше, а другую нагружали таким же количеством выгруженных частиц диоксида кремния, что и контроль.

Синкапсулы проверяли перед применением. Было ясно, что разгруженные частицы диоксида кремния прилипали к стенке капсулы (Фиг. 7, слева). Удивительно, но частицы диоксида кремния, содержащие 40% (мас.) талидомида, не прилипали и свободно перемещались при перемещении капсулы (Фиг. 7, справа). Таким образом, загрузка талидомида в частицы диоксида кремния улучшала свойства текучести частиц без добавления дополнительных вспомогательных веществ.

Закрытые капсулы загружали в Intal® Spinhaler® в соответствии с инструкциями производителя, содержащимися на листке-вкладыше в упаковку. Полные дозы вдыхались одним здоровым добровольцем, следуя инструкциям, содержащимся на листке-вкладыше в упаковку, убедившись, что вдыхается полное содержимое.

Местное раздражение верхних дыхательных путей и вкус оценивали по 10-балльной шкале (0-10, где 0 - отсутствие раздражения/вкуса и 10 - наихудшее раздражение/вкус, который только можно представить) сразу после вдыхания и через 5 и 60 минут после вдыхания.

Бал местного раздражения верхних дыхательных путей (обе капсулы) составлял 0 в момент времени 0, 5 и 60 мин после вдыхания. Бал вкусовых ощущений (обе капсулы) составлял 0 в момент времени 0, 5 и 60 мин после вдыхания.

Был сделан вывод, что вдыхаемый диоксид кремния, содержащий 40% (мас.) талидомида, не вызывает местного раздражения или вкусовых ощущений у человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, пригодная для введения в легкие, которая включает множество аморфных нанопористых частиц диоксида кремния, при этом одно или большее количество иммуномодулирующих имидных лекарственных средств загружены в поры указанных частиц, и при этом указанные частицы диоксида кремния имеют:

(a) массовый медианный аэродинамический диаметр, который составляет от около 0,1 мкм до около 10 мкм; а также

(b) геометрическое стандартное отклонение, которое составляет менее 4, для применения в лечении интерстициального заболевания легких путем введения в легкие.

2. Композиция для применения по п. 1, отличающаяся тем, что нагруженные частицы диоксида кремния имеют массовую плотность меньше чем около $0,4 \text{ г/см}^3$.

3. Композиция для применения по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанный массовый медианный аэродинамический диаметр составляет от около 3 мкм до около 5 мкм.

4. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное стандартное геометрическое отклонение составляет от около 1 до около 1,5.

5. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанные частицы диоксида кремния имеют размер пор от около 10 нм до около 20 нм.

6. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанные частицы диоксида кремния имеют объем пор от $0,2$ до $3 \text{ см}^3/\text{г}$.

7. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанные частицы диоксида кремния имеют площадь поверхности от около 150 до около $1200 \text{ м}^2/\text{г}$.

8. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанные частицы диоксида кремния являются по существу сферическими.

9. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что иммуномодулирующее имидное лекарственное средство составляет до около 45% общей массы загруженных частиц.

10. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что указанное иммуномодулирующее имидное лекарственное средство является по существу аморфным.

11. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанные частицы диоксида кремния состоят по существу из синтетического биоразлагаемого аморфного мезопористого диоксида кремния.

12. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное иммуномодулирующее имидное лекарственное средство представляет собой талидомид.

13. Способ изготовления композиции, как определено в любом из предшествующих пунктов, который включает:

(a) разделение частиц диоксида кремния для получения частиц, имеющих массовый медианный аэродинамический диаметр и геометрическое стандартное отклонение, как определено в соответствующих предшествующих пунктах формулы изобретения; с последующей

(b) нагрузкой полученных частиц иммуномодулирующим имидным препаратом.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанные частицы диоксида кремния разделяют и классифицируют по желаемому диапазону размеров частиц с помощью воздушного классификатора.

15. Способ по п. 13 или п. 14, отличающийся тем, что указанные частицы диоксида кремния нагружают одним или большим количеством иммуномодулирующих имидных лекарственных средств с помощью процесса выпаривания растворителя.

16. Способ по любому из пп. 13 - 15, отличающийся тем, что указанные частицы диоксида кремния получают путем взаимодействия тетраэтилортосиликата с подложкой, состоящей из мицеллярных структур.

17. Способ по любому из пп. 13 - 15, отличающийся тем, что указанные частицы диоксида кремния получают способом «золь-гель», включающим реакцию конденсации водной суспензии наночастиц диоксида кремния с несмешивающимся органическим раствором, маслом или жидким полимером с последующей желатинизацией посредством изменения рН и/или испарения водной фазы.

18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1 - 12 и/или получаемая способом по любому из пп. 13 - 17.

19. Фармацевтический состав, содержащий композицию по любому из пп. 1 - 12 или п. 18 в смеси с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

20. Состав по п. 19, отличающийся тем, что вспомогательное вещество представляет собой углеводород, фторуглерод и/или водородсодержащий фторуглеродный пропеллент.

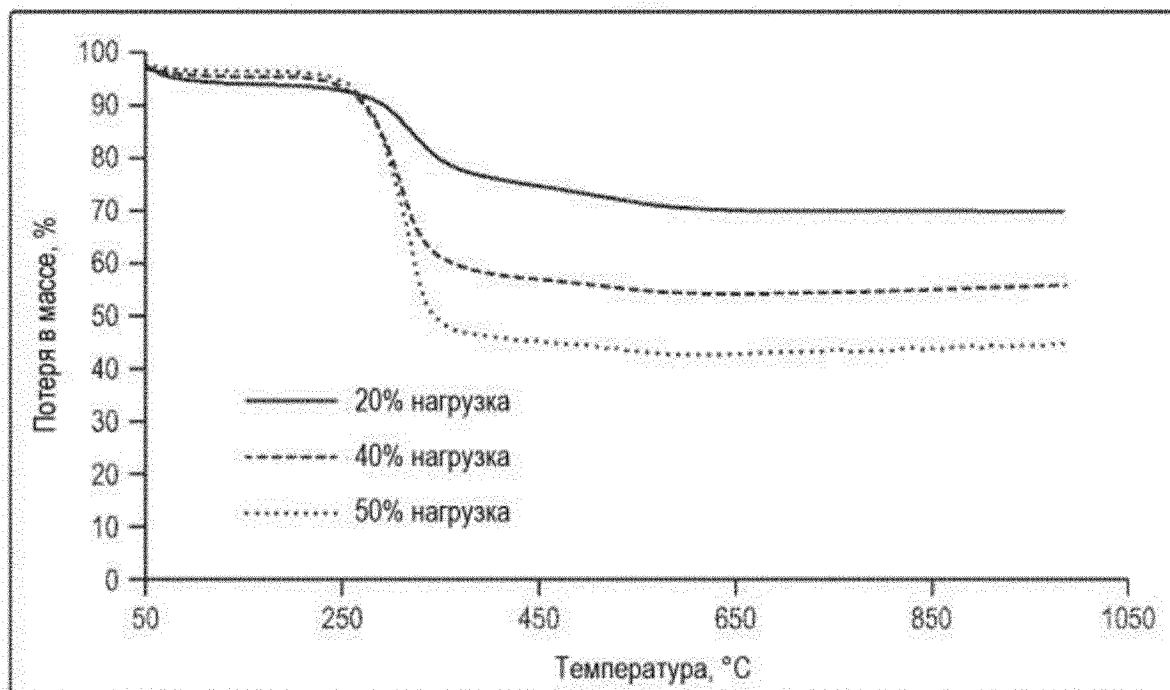
21. Способ изготовления композиции по п. 19 или п. 20, включающий смешивание композиции по любому из пп. 1 - 12 или п. 18 с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

22. Применение композиции по любому из пп. 1 - 12 или п. 18 или композиции по п. 19 или п. 20 для изготовления лекарственного средства для лечения интерстициального заболевания легких путем введения в легкие.

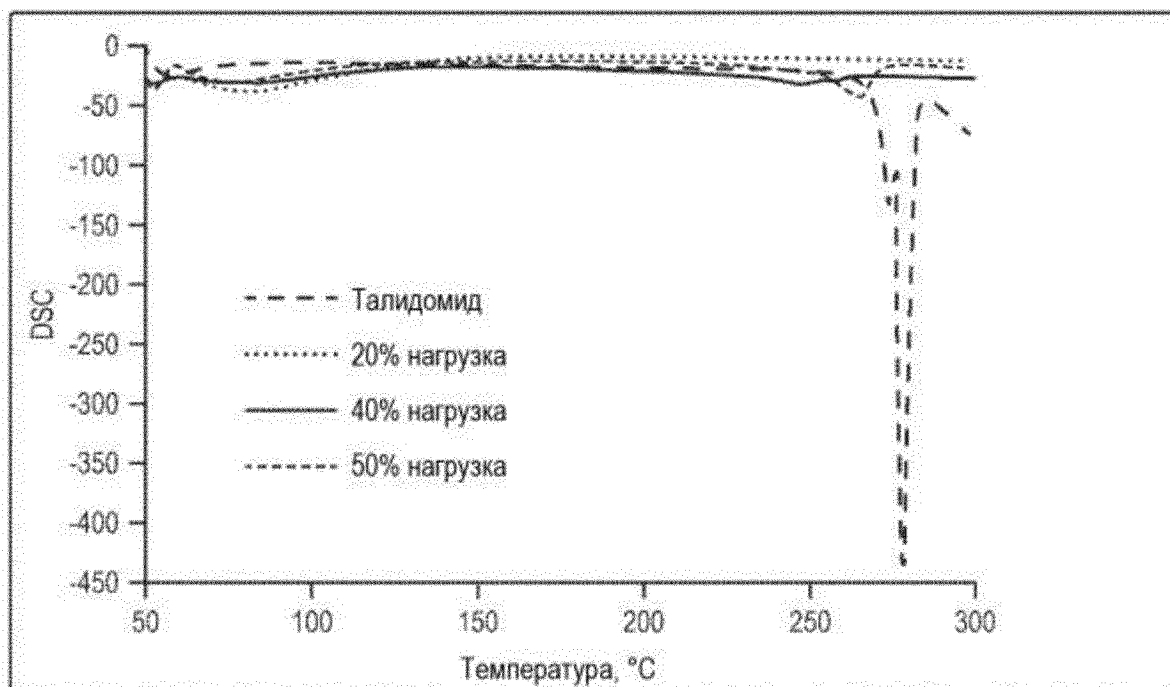
23. Способ лечения интерстициального заболевания легких, который включает введение в легкие фармакологически эффективного количества композиции по любому из пп. 1 - 12 или п. 18, или состава по п. 19 или п. 20, пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

24. Композиция или композиция для применения по любому из пп. 1 - 12 или п. 18 (в зависимости от случая), применение по п. 22, или способ лечения по п. 23, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатический фиброз легких.

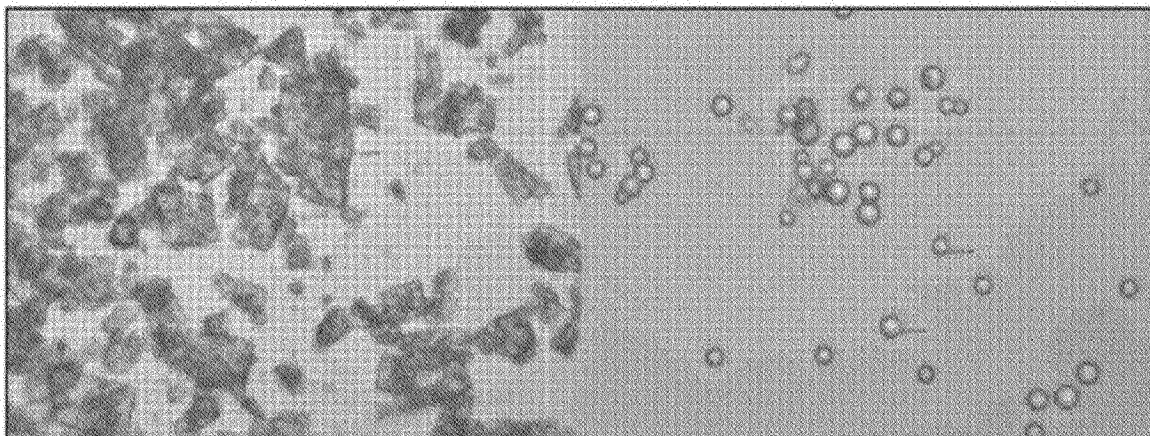
25. Композиция или композиция для применения по любому из пп. 1 - 12 или п. 18 в зависимости от случая, применение по п. 22, или способ лечения по п. 23, отличающиеся тем, что указанное интерстициальное заболевание легких представляет собой саркоидоз.



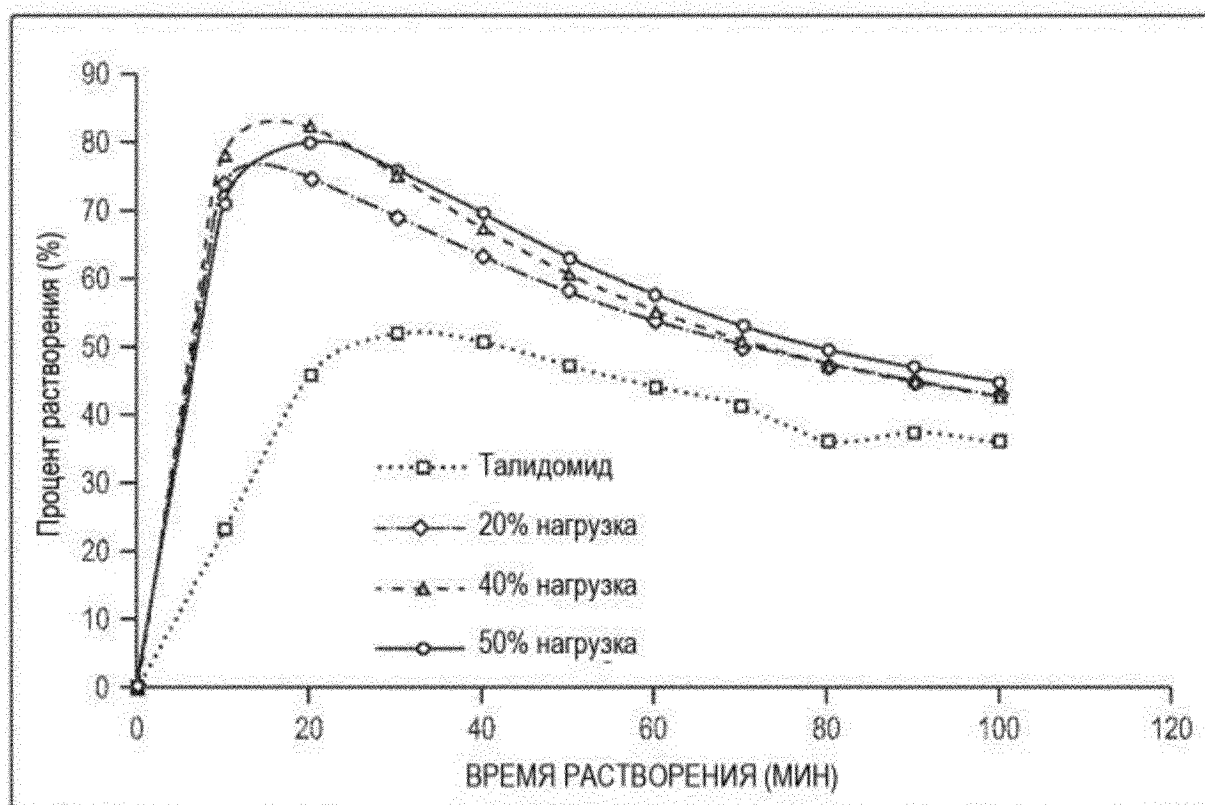
Фиг. 1



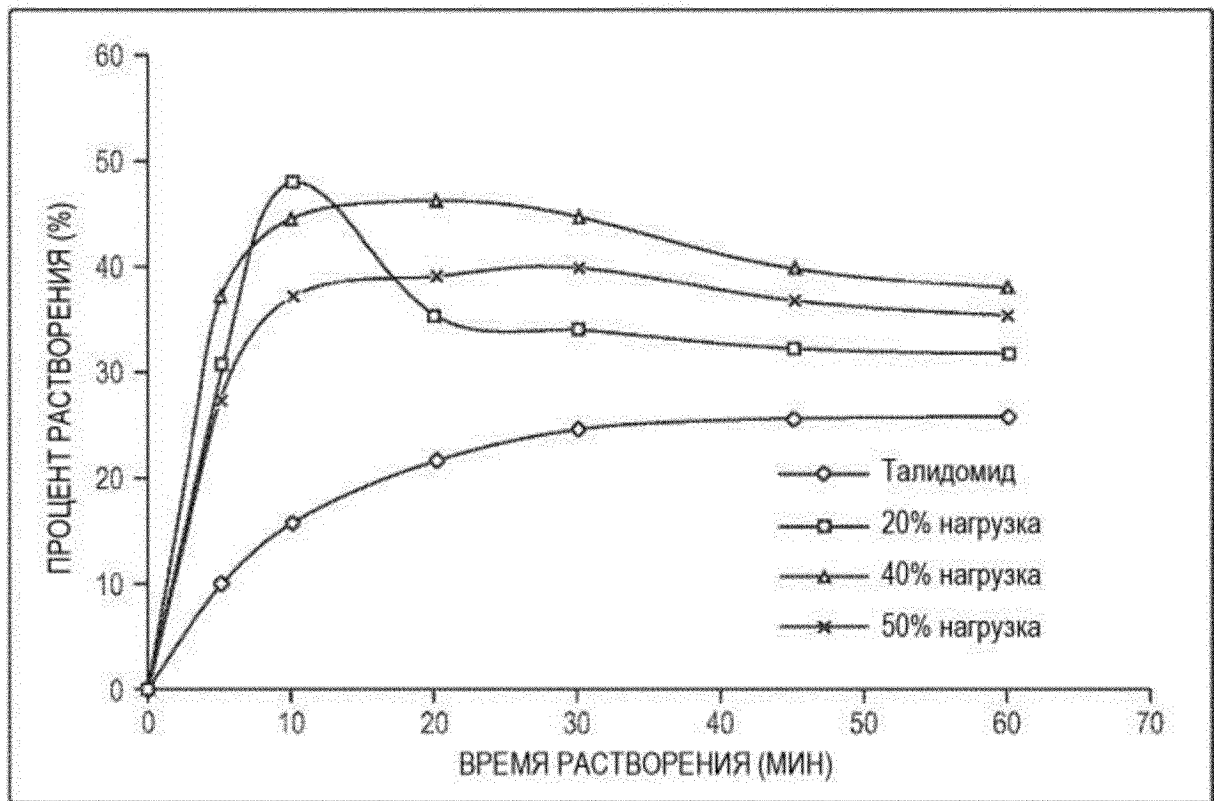
Фиг. 2



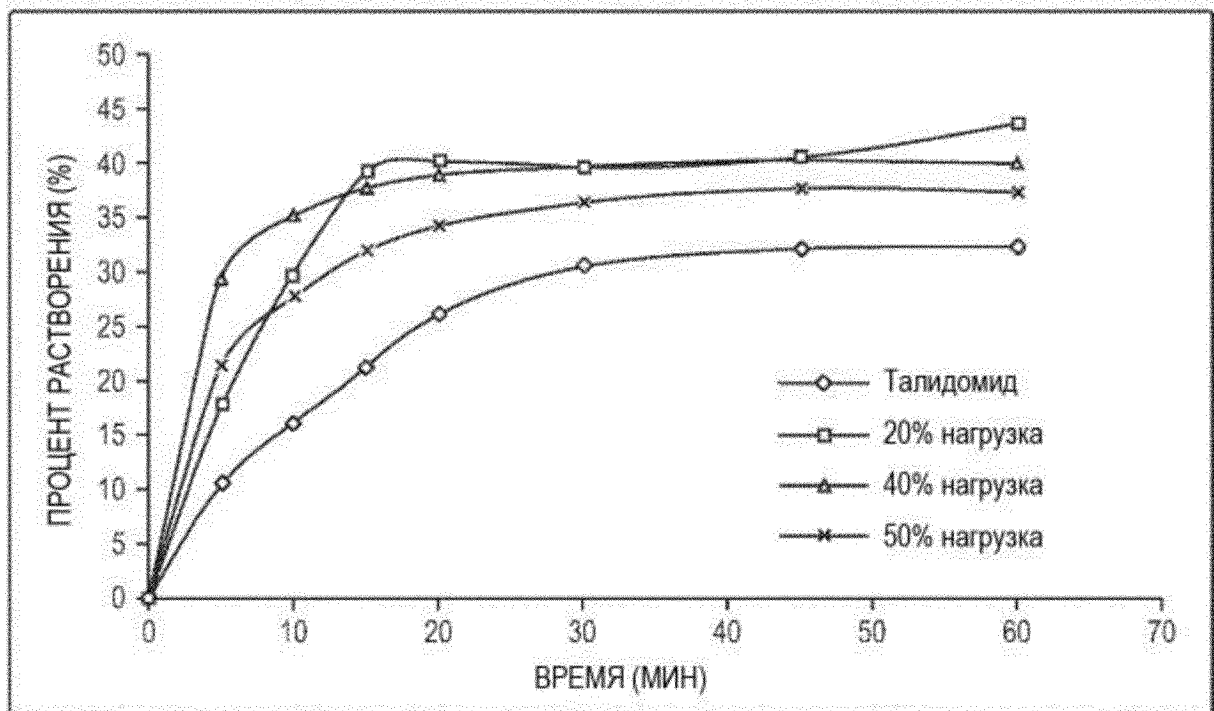
Фиг. 3



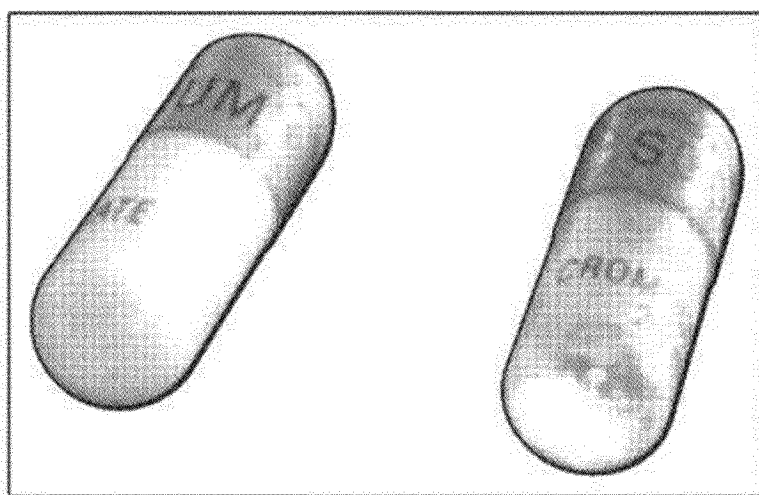
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7