

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191307** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.09

(22) Дата подачи заявки
2019.12.03

(51) Int. Cl. **A61K 38/13** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

**(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

(31) **18210255.8**

(32) **2018.12.04**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2019/083470**

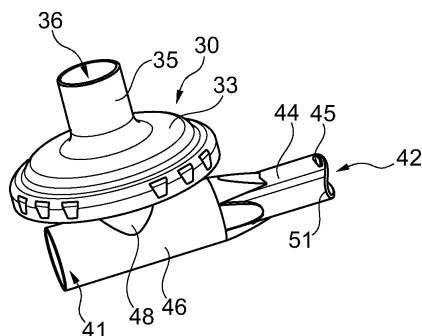
(87) **WO 2020/115032 2020.06.11**

(71) Заявитель:
БРЕС ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Денк Оливер (DE)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля и где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего: а) генератор (101) аэрозоля, содержащий резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (мас./об.) водного раствора хлорида натрия; б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), где мундштук имеет фильтр (30) выдоха.



A1

202191307

202191307

A1

КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить путем ингаляции аэрозоля, вырабатываемого в
10 небулайзере, содержащем выполненную с возможностью вибрации мембрану, а также камеру для смешения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 В WO 2007/065588 A1 описаны жидкие фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективную дозу циклоспорина, водный жидкий носитель, первое вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы фосфолипидов, и второе вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, подходящие, помимо прочего, для внутрилегочного введения в виде аэрозоля.

20 Фармацевтические композиции, такие как описано выше, можно вводить субъекту, нуждающемуся в этом, путем ингаляции. Следует отметить, что циклоспорины, такие как циклоспорин А, как и множество других макроциклических иммуносупрессивных соединений, являются крайне высокоактивными лекарственными средствами для подавления иммунного ответа у пациента, нуждающегося в указанном лечении. У других
25 индивидуумов, которым не требуется или не проводится иммуносупрессивное лечение, тем не менее, указанные высокоактивные соединения могут вызывать нежелательные, или даже угрожающие здоровью, эффекты при введении.

В случаях, когда иммуносупрессивное или другое высокоактивное лекарственное средство необходимо вводить путем ингаляции, как правило, требуется небулайзер для
30 обеспечения соответствующего аэрозоля, содержащего указанное лекарственное средство, часто в виде аэрозоля. При использовании указанных небулайзеров, тем не менее, часть распыляемой жидкости может выводиться из небулайзера, когда

пользователь выдыхает. В частности, известные небулайзеры этого типа содержат отверстие для окружающего воздуха и отверстие для выдоха, каждое из которых содержит односторонний клапан, которые обеспечивают поступление окружающего воздуха в небулайзер во время вдоха и удаление воздуха из небулайзера во время выдоха. Небулайзер указанного типа описан, например, в Европейском патенте EP 1 927 373 B1.

В некоторых случаях, как отмечается выше, распыляемая/превращаемая в аэрозоль жидкость может содержать соединения, которые оказывают негативное воздействие на индивидуумов, которые остаются в среде, в которой пациент дышит, даже несмотря на то, что их применяют в целях терапии заболевания у пациента. В данной области техники известно применение фильтров выдоха для предотвращения выведения (выделения) указанных компонентов в окружающую среду. Одним из примеров, где показан указанный фильтр выдоха, является Европейский патент EP 1 868 570 B1.

Кроме того, в частности, ввиду описанной выше проблемы и с учетом того факта, что макроциклический иммуносупрессант, такой как циклоспорин А, следует вводить в минимально возможном количестве и исключительно или преимущественно в ткани-мишени, по-прежнему сохраняется необходимость в фармацевтической композиции, содержащей макроциклический иммуносупрессант, для ингаляции, которая обеспечивает эффективную доставку выбранного иммуносупрессанта, где максимально возможное количество вводимого иммуносупрессанта фактически доставляется в ткани-мишени, и минимальное количество вводимого соединения выдыхается пациентами во время введения. Кроме того, сохраняется необходимость в улучшенном транспорте макроциклических иммуносупрессантов, в частности, в периферические ткани легких.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей макроциклический иммуносупрессант, подходящий для лечения или предотвращения заболевания или состояния легких у субъекта, нуждающегося в этом, которую можно вводить путем ингаляции, где

- иммуносупрессант вводят в форме, обеспечивающей доставку его максимального количества или доли, фактически доставленного(ой) в ткань-мишень; и
- количество или доля вводимого иммуносупрессанта, которое(-ая) не доставляется в ткань-мишень и выдыхается субъектом, минимизировано(-а).

Дополнительные задачи настоящего изобретения будут понятны из настоящего описания, включая примеры и формулу изобретения.

5

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно первому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта,

10 где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

15 – резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и

– выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, 20 содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

25 b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, 30 включающий стадию введения ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента указанному субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля,

содержащего указанный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, предпочтительно в липосомальной солюбилизированной форме,

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

- 5 а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:
 - резервуар (103) для текучей среды или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
 - выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,
 - 10 содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;
- 15 б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и
- с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

Согласно третьему аспекту в настоящем изобретении предложен набор, содержащий

- 20 – фармацевтическую композицию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта; и
- небулайзер (100), содержащий:
 - 25 а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:
 - резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
 - выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,
 - 30 содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

- b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и
- c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 показан вид в перспективе небулайзера, подходящего для введения ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента согласно настоящему изобретению, с фильтром выдоха, присоединенным к небулайзеру через Т-образный адаптер, где фильтр направлен направо, если смотреть спереди, и отдельный мундштук соединен с адаптером;

На фигуре 2 показан вид в перспективе спереди небулайзера, приведенного на фигуре 1, в котором фильтр наклонен направо;

На фигуре 3 показан вид в перспективе сбоку мундштука для небулайзера, приведенного на фигуре 1;

На фигуре 4 приведено изображение с пространственным разделением деталей мундштука, приведенного на фигуре 3, и камеры небулайзера для смешения;

На фигуре 5 показан продольный разрез небулайзера и мундштука, приведенных на фигурах 3 и 4.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термины «состоять из», «состоит из» и «состоящий из» в настоящем документе представляют собой так называемые закрытые формулировки, то есть означают наличие только указанных компонентов. Термины «содержать», «содержит» и «содержащий» в настоящем документе представляют собой так называемые открытые формулировки, то есть означают, что также могут присутствовать один или более дополнительных компонентов, но также и то, что они могут отсутствовать.

Термин «активный ингредиент» или «активный фармацевтический ингредиент» (также называемый в настоящем документе «АФИ») относится к любому типу фармацевтически активного соединения или производного, которое подходит для предотвращения,

постановки диагноза, стабилизации, лечения или, в широком смысле, управления ходом состояния, нарушения или заболевания.

Термин «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относится к дозе, концентрации или уровню, которые подходят для обеспечения желаемого фармакологического эффекта. В контексте настоящего изобретения термин «терапевтически эффективный» также включает профилактическую активность. Терапевтическую дозу следует определять с учетом конкретного случая применения. Терапевтическую дозу следует определять с учетом природы и тяжести заболевания, способа применения, а также роста и состояния пациента, способом, известным специалисту.

В контексте настоящего изобретения «фармацевтическая композиция» представляет собой препарат по меньшей мере одного АФИ и по меньшей мере одного адъюванта, который, в самом простом случае, может представлять собой, например, водный жидкий носитель, такой как вода или солевой раствор.

Формы единственного числа (соответствующие англ. артиклям «a» или «an») не исключают множественное число, т.е. следует понимать, что формы единственного числа (соответствующие «a», «an» и «the») включают ссылки на множество объектов, если в контексте явным образом не указано или не требуется иное. Другими словами, все упоминания отдельных характеристик или ограничений в настоящем изобретении должны включать соответствующие совокупности характеристик или ограничений, и наоборот, если в контексте, в котором упоминается характеристика или ограничение, напрямую не указано иное или явным образом не подразумевается иное. Формы единственного числа, таким образом, имеют такое же значение, что и «по меньшей мере один» или «один или более», если не определено иное. Например, указание «ингредиента» включает смеси ингредиентов и т.д.

В настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» учитывает погрешность, допустимую в фармацевтической промышленности и неотъемлемую для фармацевтических продуктов, такую как различия в содержании, связанные с изменчивостью процесса производства и/или с разрушением продукта со временем. Указанный термин допускает любые отклонения, которые в области фармацевтики позволяют рассматривать оцениваемый продукт как биоэквивалент для указанного уровня заявленного продукта у млекопитающего.

«По существу», «примерно», «приблизительно», «значительно» и т.д. в отношении признака или значения включают конкретный признак или точное значение, а также любые признаки или значения, которые, как правило, рассматривают как не выходящие за пределы нормы или погрешности, приемлемой в данной области техники. Например, «по существу не содержит воду» означает, что в состав намеренно воду не включают, но не исключает наличия остаточной влаги.

В контексте настоящего изобретения «коллоидный водный раствор» предпочтительно обозначает раствор, не содержащий органический растворитель, состоящий в основном из однослойных липосом, имеющих средний диаметр не более 100 нм и/или коэффициент полидисперсности (PI) не более 0,50, в котором по меньшей мере преимущественно растворен активный агент. Предпочтительно, вода, или более конкретно солевой раствор, является единственным жидким растворителем, содержащимся в препарате. Кроме того, предпочтительно, чтобы препарат представлял собой водный раствор или водный коллоидный раствор, т.е. однофазную жидкую систему. Указанная система по существу не содержит диспергированные частицы, превосходящие по размеру коллоидные частицы. Обычно частицы с размером меньше чем примерно 1 мкм рассматривают как коллоидные частицы, которые не составляют отдельную фазу и не приводят к образованию физической границы между фазами. Иногда частицы ненамного крупнее 1 мкм также рассматривают как коллоидные. Предпочтительно, тем не менее, коллоидные водные растворы, используемые в настоящем изобретении, по существу не содержат частицы, которые заведомо не принадлежат к спектру коллоидных частиц, т.е., например, частицы с диаметром 1 мкм или более.

Согласно первому аспекту в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и аэрозоль получают распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и

- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению, содержащие ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, подходят для предотвращения или лечения широкого спектра заболеваний или состояний легких у субъекта. Термин «субъект» в настоящем документе обозначает млекопитающее, более конкретно, человека, у которого диагностированы указанные заболевания или состояния легких или имеется угроза развития указанных заболеваний или состояний. В конкретных вариантах реализации термин «субъект» в настоящем документе обозначает человека или пациента, у которого диагностировано заболевание или состояние легких, и который нуждается в его лечении.

В конкретных вариантах реализации заболевание или состояние легких, которое требуется лечить введением композиций для применения согласно настоящему изобретению, выбрано из группы, состоящей из заболеваний легких, астмы, рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных заболеваний и воспалений легких, облитерирующего бронхолита (BOS) и острых и хронических реакций отторжения трансплантата органа после трансплантации легких, и заболеваний, вызванных ими. В дополнительных конкретных вариантах реализации заболевание или состояние легких представляет собой облитерирующий бронхолит (BOS), необязательно возникающий после острых и хронических реакций отторжения трансплантата органа после трансплантации легких или после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

В дополнительных конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению подходит для лечения заболевания или состояния легких или для предотвращения, или задержки прогрессирования указанного заболевания или состояния легких, такого как описано

выше, например, BOS, у субъекта или пациента, у которого диагностировано указанное заболевание или состояние, в частности, BOS. Наличие BOS, например, может быть определено на основании спирометрических измерений объема форсированного выдоха (ОФВ). Предпочтительно, снижение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) рассматривают как показатель наличия BOS и, соответственно, как фактор риска для хронического отторжения трансплантата легких. Измерения ОФВ₁ можно проводить в соответствии с используемыми в настоящее время руководствами по спирометрии Американского торакального общества (ATS)/Европейского респираторного общества (ERS). Объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) выражают в литрах (л).

Облитерирующий бронхиолит (BOS) можно классифицировать по степени прогрессирования указанного заболевания легких, как описано в Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310. На основании снижения в процентах объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) BOS может быть классифицирован следующим образом:

- BOS 0: ОФВ₁ > 90% от исходного уровня
- BOS 0-p: ОФВ₁ от 81% до 90% от исходного уровня
- BOS 1: ОФВ₁ от 66% до 80% от исходного уровня
- BOS 2: ОФВ₁ от 51% до 65% от исходного уровня
- BOS 3: ОФВ₁ 50% или менее от исходного уровня

Композиции для применения согласно настоящему изобретению могут особенно подходить для лечения или предотвращения или задержки прогрессирования BOS I степени (BOS 1) или более тяжелой формы, более конкретно, BOS I или II степени, или еще более конкретно BOS I степени (BOS 1).

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению в конкретных вариантах реализации могут представлять собой жидкие композиции. В указанных вариантах реализации композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и жидкий носитель или несущую среду, в которых может быть растворен, диспергирован или суспендирован активный ингредиент. Соответственно, в конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой жидкую композицию, содержащую водную жидкую несущую среду. В дополнительных

конкретных вариантах реализации жидкая несущая среда представляет собой водную жидкую несущую среду, которая может содержать воду и необязательно один или более физиологически приемлемых органических растворителей, таких как этанол или пропиленгликоль и т.д., предпочтительно, тем не менее, этанол и/или пропиленгликоль. В

5 дополнительных конкретных вариантах реализации жидкая несущая среда содержит одну или более фармацевтически приемлемых солей, таких как хлорид натрия (NaCl).

Соответственно, жидкая несущая среда может содержать солевой раствор или может состоять по существу из солевого раствора. В указанных конкретных вариантах реализации а также в других вариантах реализации, в которых водная жидкая несущая

10 среда содержит дополнительные компоненты или растворители, концентрация хлорида натрия может составлять от примерно 0,1 до примерно 7% (масс./об.) или от примерно 0,1 до примерно 3% (масс./об.), или от примерно 0,1 до примерно 0,9% (масс./об.).

Предпочтительно, применяют солевой раствор с концентрацией хлорида натрия примерно 0,25% (масс./об.), где термин «масс./об.» обозначает массу растворенного хлорида натрия на объем жидкой несущей среды, содержащейся в водной жидкой композиции.

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению дополнительно содержат ингаляционный макроциклический иммуносупрессивный активный ингредиент. Примеры указанных ингаляционных макроциклических иммуносупрессивных активных ингредиентов включают, но не ограничиваются указанными, циклоспорин А (CsA), такролимус, сиролимус и/или эверолимус, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве.

Иммуносупрессивное соединение, такое как указано выше, может присутствовать в качестве единственного активного ингредиента или в виде смеси двух или более разных ингаляционных иммуносупрессивных макроциклических активных ингредиентов, 25 необязательно в комбинации с другими активными ингредиентами, которые не являются иммуносупрессивными и/или макроциклическими. В конкретных вариантах реализации, тем не менее, фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат только один ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент.

В предпочтительных вариантах реализации, тем не менее, ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент выбран из циклоспорина А (CsA) и такролимуса. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент, содержащийся в 35 фармацевтических композициях для применения согласно настоящему изобретению,

представляет собой циклоспорин А (циклоспорин А; CsA (цикло-[[[(E)-(2S,3R,4R)-3-гидрокси-4-метил-2-(метиламино)-6-октеноил]-L-2-аминобутирил-N-метилглицил-N-метил-L-лейцил-L-валил-N-метил-L-лейцил-L-аланил-D-аланил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-валил])). Фармацевтические композиции, содержащие CsA или, более конкретно, L-CsA, известны, например, из заявки на патент США №2009169607 A1 и могут быть получены соответствующим образом.

В других вариантах реализации, тем не менее, ингаляционный макроциклический иммуносупрессивный активный ингредиент, содержащийся в фармацевтических композициях для применения согласно настоящему изобретению, представляет собой такролимус.

Следует отметить, что ингаляционные макроциклические иммуносупрессанты, такие как описано выше, в частности, циклоспорин А (CsA) и такролимус, представляют собой крайне высокоактивные соединения, которые обеспечивают иммуномодулирующие эффекты у пациента или другого индивидуума при воздействии очень низких количеств или концентраций указанных соединений. Как уже было отмечено выше, тем не менее, это может быть вредным или даже угрожать здоровью индивидуумов, которые остаются в среде, в которой пациент дышит, даже несмотря на то, что их применяют в целях терапии заболевания у пациента. С учетом этого, очень важно обеспечить небулайзер или мундштук, который обеспечивает эффективное введение аэрозолей, содержащих указанные соединения, пациенту и минимизирует при этом риск нежелательного воздействия на индивидуумов, не являющихся указанным пациентом, в результате выдоха указанных соединений или, более конкретно, той части указанных активных ингредиентов, которая не абсорбировалась в организме пациента во время вдоха.

В конкретных вариантах реализации фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению, более конкретно, жидкие фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению, содержат выбранный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, циклоспорин А (CsA) или такролимус, предпочтительно циклоспорин А (CsA), в концентрации в диапазоне от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл, предпочтительно от примерно 2 мг/мл до примерно 8 мг/мл, более предпочтительно от 2,5 мг/мл до примерно 6 мг/мл, еще более предпочтительно от 3 мг/мл до примерно 4 мг/мл, в частности, в концентрации примерно 4 мг/мл.

В дополнительных конкретных вариантах реализации ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент, в частности, циклоспорин А, присутствует в

фармацевтических композициях для применения согласно настоящему изобретению в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA). В тех случаях, когда жидкие, предпочтительно водные жидкие фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению, содержат циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA), соответствующая концентрация L-CsA может составлять от примерно 3 мг/мл до примерно 5 мг/мл, более конкретно от примерно 3,8 мг/мл до примерно 4,2 мг/мл.

В дополнительных конкретных вариантах реализации, в частности, в которых предложенные фармацевтические композиции для применения содержат ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомальной солюбилизированной форме, фармацевтическая композиция в жидкой форме может быть получена перерастворением лиофилизата, содержащего указанный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и структуры, образующие липосомы.

Указанные структуры, образующие липосомы, могут дополнительно содержать вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, или два или более разных веществ, образующих мембрану, выбранных из группы фосфолипидов. Термин «вещество, образующее мембрану» в настоящем документе означает, что указанное вещество может образовывать двухслойную липидную мембрану путем самосборки в водном жидком носителе, таком как вода или солевой раствор, и/или может образовывать липосомы в водном жидком носителе в условиях, таких как более подробно описано ниже.

Структуры, образующие липосомы, которые могут содержаться в предложенных фармацевтических композициях, могут содержать двухслойную мембрану, полученную из вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов. Структуры, образующие липосомы, могут содержать сплошную или замкнутую двухслойную мембрану или не содержать ее. В указанных вариантах реализации структуры, образующие липосомы, по меньшей мере частично присутствуют в однослойной форме или, предпочтительно, преимущественно присутствуют в однослойной форме. Термин «однослойный» в настоящем документе означает, что соответствующие структуры, образующие липосомы, содержат только один слой, образованный единственной двухслойной липидной мембраной, а не совокупностью двухслойных липидных мембран, размещенных послойно.

В конкретных вариантах реализации ингаляционный макроциклический иммуносупрессивный ингредиент, в частности, CsA, который может содержаться в

структурах, образующих липосомы, таких как описано выше, по меньшей мере частично включен (или внедрен) в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.

Термин «включен» в настоящем документе, если его используют в отношении CsA,

который представляет собой липофильное соединение, означает, что CsA расположен

или внедрен во внутреннюю липофильную часть двухслойной липидной мембраны, но не в наружные гидрофильные поверхности липидной двухслойной мембраны (где термин «поверхности» может обозначать обе поверхности или, более конкретно, внутреннюю или наружную поверхность двухслойной мембраны, формирующей структуры, образующие липосомы). В дополнительных вариантах реализации ингаляционный

иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, CsA или L-CsA, преимущественно (например, в количестве по меньшей мере примерно 90% или даже по меньшей мере от примерно 95% до примерно 97,5%) включен в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.

Фосфолипиды, которые могут содержаться в структурах, образующих липосомы,

согласно настоящему изобретению, в частности, представляют собой смеси натуральных или обогащенных фосфолипидов, например, лецитинов, таких как коммерчески доступные Phospholipon® G90, 100 или Lipoid 90, S 100.

Фосфолипиды представляют собой амфифильные липиды, которые содержат фосфор. Называемые также фосфатидами, они играют важную роль в природе, в

частности, в качестве образующих двойной слой компонентов биологических мембран, и для фармацевтических задач часто применяют фосфолипиды, которые являются производными фосфатидной кислоты, полученными химическими методами. Последние

представляют собой (как правило, дважды) ацетилованный глицерил-3-фосфат, в котором остатки жирных кислот могут иметь разную длину. Производные фосфатидной

кислоты представляют собой, например, фосфохолины или фосфатидилхолины, в которых фосфатная группа дополнительно этерифицирована холином, а также фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитолы и т.д. Лецитины представляют собой природные смеси разных фосфолипидов, которые, как правило, имеют высокое

содержание фосфатидилхолинов. Предпочтительными фосфолипидами согласно

изобретению являются лецитины, а также чистые или обогащенные фосфатидилхолины, такие как димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и

дистеароилфосфатидилхолин. Соответственно, в предпочтительных вариантах

реализации вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь природных фосфолипидов.

В предпочтительных вариантах реализации вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 или схожего лецитина. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, выбрано из Lipoid S100, Lipoid S75, в частности, Lipoid S100.

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению или, более конкретно, структуры, образующие липосомы, которые могут содержаться в предложенных фармацевтических композициях, могут дополнительно содержать вещество, повышающее растворимость, или два или более разных веществ, повышающих растворимость, выбранных из группы неионогенных поверхностно-активных веществ. Неионогенные поверхностно-активные вещества содержат – как и другие поверхностно-активные вещества – по меньшей мере один относительно гидрофильный и по меньшей мере один относительно липофильный участок молекулы. Они представляют собой мономерные низкомолекулярные неионогенные поверхностно-активные вещества и неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие олигомерную или полимерную структуру. Примеры неионогенных поверхностно-активных веществ, являющихся подходящими веществами, повышающими растворимость структур, образующих липосомы, таких как описано выше, включают простые алкильные эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры полиоксиэтилensorбитана и жирных кислот, такие как, например, полиоксиэтилensorбитана олеат, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, полосамеры, витамин E-TPGS (D-α-токоферил-полиэтиленгликоля 1000 сукцинат) и тилоксапол.

В конкретных вариантах реализации вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, выбрано из группы полисорбатов и витамина E-TPGS, предпочтительно выбрано из группы полисорбатов. В особенно предпочтительном варианте реализации вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.

В конкретных вариантах реализации предложенных фармацевтических композиций количество вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, превышает количество вещества,

повышающего растворимость, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ. В примерах вариантов реализации массовое отношение вещества, образующего мембрану (или всех веществ, образующих мембрану), выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, к веществу, повышающему

5 растворимость (или ко всем веществам, повышающим растворимость), выбранному из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно к полисорбату, выбрано из диапазона от примерно 15 : 1 до примерно 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например, примерно 13 : 1.

В дополнительных конкретных вариантах реализации массовое отношение (всех)

10 вещества(-ств), образующего(-их) мембрану, выбранного(-ых) из группы фосфолипидов, и вещества, повышающего растворимость, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, с одной стороны, к иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, предпочтительно к CsA, с другой стороны, выбрано из диапазона от примерно 5 : 1 до примерно 20 : 1, предпочтительно от

15 примерно 8 : 1 до примерно 12 : 1 и более предпочтительно примерно 10 : 1.

В дополнительных конкретных вариантах реализации массовое отношение вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, к веществу, повышающему растворимость, выбранному из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно к полисорбату, и

20 к иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, предпочтительно к CsA, выбрано из диапазона от примерно 15 : 1 : 1,5 до примерно 5 : 0,3 : 0,5 и предпочтительно примерно 9 : 0,7 : 1.

Фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать одно или более дополнительных

25 вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества известны специалистам. Например, предложенные фармацевтические композиции могут необязательно содержать агенты, корректирующие pH, для регулирования pH, такие как физиологически приемлемые основания, кислоты или соли, необязательно в виде буферных смесей. В указанном контексте термин «физиологически приемлемый» не

30 означает, что одно из вспомогательных веществ должно быть переносимым само по себе в неразбавленной форме, как в случае, например, раствора гидроксида натрия, но означает, что оно должно быть переносимым в той концентрации, в какой оно содержится в лиофилизированной фармацевтической композиции, в частности, после перерастворения.

Подходящие агенты, корректирующие pH, или буферы для регулирования pH могут быть выбраны, помимо прочего, с учетом предполагаемого способа применения. Примеры возможных подходящих вспомогательных веществ из этой группы включают раствор гидроксида натрия, основные соли натрия, кальция или магния, такие как, например, цитраты, фосфаты, ацетаты, тартраты, лактаты и т.д., аминокислоты, кислые соли, такие как гидрофосфаты или дигидрофосфаты, в частности, натрия, кроме того, органические и неорганические кислоты, такие как, например, хлороводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, кромоглициевая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, лизин, метионин, кислые гидрофосфаты натрия или калия, и т.д.

В некоторых вариантах реализации жидкая водная фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит буферы для обеспечения нейтрального или кислого pH после перерастворения фармацевтической композиции. Предпочтительно, pH предложенной фармацевтической композиции составляет не более чем примерно 8,5 или находится в диапазоне от примерно 2,5 до примерно 7,5. Для внутрилегочного или парентерального применения предпочтительным является pH от примерно 4 до примерно 7,5 при условии, что это согласуется с другими требованиями, предъявляемыми к составу, такими как, например, аспекты, касающиеся стабильности. Особенно предпочтительной является фармацевтическая композиция, забуференная фосфатным буфером, обеспечивающим pH в диапазоне от 6,0 до 7,5 или от 6,0 до 7,0, или в диапазоне от 6,3 до 6,7, тем самым может быть значительно улучшена стабильность композиции, а образование нежелательного лизолецитина во время хранения может быть эффективно снижено.

Кроме того, предложенная фармацевтическая композиция, в частности, в водной жидкой форме, может содержать или не содержать осмотически активные адъюванты для доведения композиции до желаемой осмолярности, что важно в некоторых применениях, таких как, в частности, ингаляция, чтобы обеспечивать хорошую переносимость. Указанные адъюванты часто называют изотоническими агентами, при этом их добавление не обязательно должно приводить к получению изотонической композиции после перерастворения, но может обеспечивать изотоничность, близкую к физиологической осмолярности, для достижения максимально возможной физиологической переносимости.

Наиболее часто применяемым изотоническим агентом является хлорид натрия. В другом варианте реализации предложенные фармацевтические композиции содержат по

существу нейтральную соль в качестве изотонического агента, которая не является хлоридом натрия, но представляет собой, например, сульфат натрия или фосфат натрия. Следует отметить, тем не менее, что изотонический агент также может содержаться в водной жидкой несущей среде или жидком носителе, таком как описано выше, например, в виде водного раствора хлорида натрия (солевой раствор). В этом случае, тем не менее, предпочтительными также могут быть соли, отличные от солей натрия. Так, например, известно, что определенные соли кальция и магния обладают положительным или вспомогательным эффектом при ингаляции растворов активного агента, возможно благодаря тому, что они сами противодействуют местному раздражению, вызываемому введением, и обладают бронхорасширяющим действием, что в настоящее время описано в клинической литературе (например, в Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7), и/или благодаря тому, что они снижают адгезию микроорганизмов к протеогликанам слизистой оболочки дыхательного тракта и тем самым опосредованно поддерживают мукоцилиарный клиренс, являющийся одним из механизмов естественной защиты организма от патогенов (K.W. Tsang et al., Eur. Resp. 2003. 21, 932-938). Предпочтительными могут быть, например, сульфат магния, который превосходно переносится в легких и может быть введен путем ингаляции без каких-либо проблем, а также хлорид кальция (1-10 ммоль).

В дополнительных конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат одно или более дополнительных вспомогательных веществ, которые выбраны из буферов и хелатообразующих агентов. Примеры соединений, являющихся подходящими буферами для регулирования pH предложенных фармацевтических композиций после перерастворения, включают, например, дигидрат дигидрофосфата натрия и/или додекагидрат гидрофосфата динатрия, раствор гидроксида натрия, основные соли натрия, кальция или магния, такие как, например, цитраты, фосфаты, ацетаты, тартраты, лактаты и т.д., аминокислоты, кислые соли, такие как гидрофосфаты или дигидрофосфаты, в частности, натрия, кроме того, органические и неорганические кислоты, такие как, например, хлороводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, кромоглициевая кислота, уксусная кислота, молочная кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, лизин, метионин, кислые гидрофосфаты натрия или калия, и т.д., и дополнительные буферные системы, такие как описано выше. В дополнительных конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат одно или более дополнительных вспомогательных веществ, которые выбраны из

хелатообразующих агентов, например, дигидрата эдетата динатрия, ЭДТА кальция-натрия, предпочтительно дигидрата эдетата динатрия.

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению могут быть обеспечены в твердой форме, такой как лиофилизат, который
5 подходит для перерастворения и может быть перерастворен в водном жидком носителе. Термин «перерастворенный» в настоящем документе означает, что лиофилизированные фармацевтические композиции, полученные или изготовленные способом лиофилизации в виде твердого вещества, могут быть повторно растворены или повторно диспергированы, предпочтительно повторно диспергированы, в водном жидком носителе.

10 В конкретных вариантах реализации указанные лиофилизированные фармацевтические композиции, подходящие для получения фармацевтических композиций для применения согласно настоящему изобретению, могут дополнительно содержать по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы (сукроза; термины «сахароза» и «сукроза» в настоящем документе имеют
15 одинаковые значения и используются в качестве синонимов для обозначения β -D-фруктофуранозил- α -D-глюкопиранозид; № CAS 57-50-1), лактозы (β -D-галактопиранозил-(1 $\rightarrow$ 4)-D-глюкоза; № CAS 63-42-3) и трегалозы (α -D-глюкопиранозил-(1 $\rightarrow$ 1)- α -D-глюкопиранозид; № CAS 99-20-7). В дополнительных конкретных вариантах реализации по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве, составляющем
20 по меньшей мере примерно 40 масс.% от общей массы лиофилизированной композиции. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве по меньшей мере от примерно 40 масс.% вплоть до примерно 95 масс.% или вплоть до примерно 90 масс.%, или вплоть до примерно 85 масс.%, или вплоть до примерно 80 масс.% от общей массы лиофилизированной композиции.

25 В дополнительных конкретных вариантах реализации лиофилизированные композиции, подходящие для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, содержат сахарозу и/или трегалозу, предпочтительно сахарозу, в качестве дисахарида, который присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере примерно 40 масс.% от общей массы лиофилизированной композиции. В
30 дополнительных вариантах реализации лиофилизированные композиции, подходящие для получения предложенных фармацевтических композиций перерастворением, могут содержать по меньшей мере один дисахарид, предпочтительно сахарозу и/или лактозу, в частности, сахарозу, в количестве, выбранном из диапазона от примерно 50 масс.% до примерно 80 масс.%, или составляющем примерно 75 масс.% от или относительно общей

массы лиофилизированной композиции. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации лиофилизированные фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере один дисахарид, предпочтительно, сахарозу и/или лактозу, в частности, сахарозу, в количестве, выбранном из диапазона от примерно 60 масс.% до примерно 75 масс.%, еще более предпочтительно выбранном из диапазона от примерно 65 масс.% до примерно 70 масс.% от общей массы лиофилизированной композиции.

В дополнительных конкретных вариантах реализации лиофилизированные композиции, содержащие ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомальной солюбилизированной форме, предпочтительно L-CsA, которые подходят для получения предложенных фармацевтических композиций, получают в присутствии по меньшей мере одного дисахарида, выбранного из сахарозы, лактозы и/или трегалозы.

Не желая быть связанными теорией, полагают, что это может быть связано со стабилизирующим эффектом дисахарида, выбранного из группы сахарозы, лактозы и трегалозы, который предпочтительно присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере 40 масс.% от общей массы лиофилизированной фармацевтической композиции. Кроме того, описанные выше благоприятные свойства лиофилизированных фармацевтических композиций, в частности, L-CsA, могут быть связаны с тем фактом, что дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы, присутствует снаружи, а также и во внутренней полости структур, образующих липосому.

В дополнительных вариантах реализации лиофилизированные композиции, подходящие для получения предложенных фармацевтических композиций перерастворением, могут содержать CsA в количестве от примерно 2 до примерно 4 масс.%, предпочтительно от примерно 2,2 до примерно 3,4 масс.% или еще более предпочтительно от примерно 2,4 до примерно 3,4 масс.%, или от примерно 2,4 масс.% до примерно 3,0 масс.% от массы лиофилизированной композиции. В дополнительных конкретных вариантах реализации в указанных лиофилизированных композициях отношение массы по меньшей мере одного дисахарида к массе циклоsporина A в лиофилизированной композиции может быть выбрано из диапазона от примерно 10 : 1 до примерно 30 : 1 или от примерно 20 : 1 до примерно 30 : 1 или от примерно 20 : 1 до примерно 27,5 : 1 или даже от примерно 22,5 : 1 до примерно 27,5 : 1.

Ллиофилизированные композиции-предшественники, подходящие для получения предложенных фармацевтических композиций перерастворением, могут быть растворены

или, более конкретно, диспергированы в водном жидком носителе, предпочтительно в стерильном водном жидком носителе. Водный жидкий носитель может представлять собой воду или водный раствор фармацевтически приемлемых солей или изотонических агентов и предпочтительно может быть стерильным. В предпочтительных вариантах реализации, тем не менее, стерильный водный жидкий носитель представляет собой водный раствор хлорида натрия, предпочтительно с общим содержанием хлорида натрия 0,25% (масс./об.). Кроме того, стерильный водный жидкий носитель может дополнительно содержать один или более буферных агентов, предпочтительно таких, как описано выше. Предпочтительно, стерильный водный жидкий носитель, в частности, водный раствор хлорида натрия, имеет pH в диапазоне от 4,0 до 7,0 и осмолярность в диапазоне от примерно 60 до примерно 100 мосмоль/кг.

Предпочтительно, стерильный водный жидкий носитель обеспечен в количестве, подходящем для получения фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению в виде водной липосомальной дисперсии для ингаляции, содержащей CsA или другой иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, например, такролимус, в липосомальной солюбилизированной форме. В конкретных вариантах реализации количества лиофилизированной композиции-предшественника и водного жидкого носителя могут быть выбраны из диапазонов, примеры которых описаны выше. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации количество выбранной лиофилизированной композиции-предшественника, содержащей по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно в количестве, составляющем по меньшей мере 40 масс.% от общей массы лиофилизированной композиции, и количество водного жидкого носителя могут быть выбраны таким образом, чтобы в полученной жидкой липосомальной дисперсии содержание по меньшей мере одного дисахарида, выбранного из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы, составляло от примерно 5 до примерно 15 масс.%, предпочтительно от примерно 7,5 до примерно 12,5 масс.% от общей массы полученной фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению.

В особенно предпочтительных вариантах реализации по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, присутствует в полученной жидкой липосомальной дисперсии в количестве в диапазоне от примерно 5 до примерно 10 масс.% или от примерно 7,5 до примерно 10 масс.%, или в количестве, составляющем примерно 7,5 масс.% или примерно 10 масс.%, в пересчете на общую массу жидкой липосомальной дисперсии.

В предложенных вариантах реализации стерильный водный жидкий носитель, в частности, водный раствор хлорида натрия, такой как описано выше, обеспечен в количестве от примерно 1,10 мл до примерно 1,50 мл, и его объединяют с примерно 185 мг аликвотой лиофилизированной композиции-предшественника, такой как описано в примере 1, содержащей примерно 2,7 масс.% CsA (что соответствует 5 мг CsA). В дополнительных предложенных вариантах реализации стерильный водный жидкий носитель, в частности, водный раствор хлорида натрия, такой как описано выше, обеспечен в количестве от примерно 2,20 мл до примерно 2,80 мл, и его объединяют с примерно 375 мг аликвотой лиофилизированной композиции-предшественника, такой как описано в примере 1, содержащей примерно 2,7 масс.% CsA (что соответствует 10 мг CsA).

В конкретных вариантах реализации фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению могут быть обеспечены в виде жидкой липосомальной дисперсии, содержащей водный жидкий носитель или несущую среду и терапевтически эффективное количество выбранного макроциклического иммуносупрессивного активного ингредиента, предпочтительно CsA в липосомальной солюбилизированной форме. В дополнительных вариантах реализации жидкая липосомальная дисперсия по существу не содержит видимые частицы. Липосомы, содержащиеся в указанной дисперсии, предпочтительно могут иметь средний диаметр или, более конкретно, z-средний диаметр не более чем примерно 100 нм при измерении путем фотонной корреляционной спектроскопии на Malvern ZetaSizer. Предпочтительно, жидкая липосомальная дисперсия содержит липосомы с z-средним диаметром, измеренным путем фотонной корреляционной спектроскопии (Malvern ZetaSizer), в диапазоне от примерно 40 нм до примерно 100 нм и еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 40 нм до примерно 70 нм. Указанная липосомальная дисперсия может иметь коэффициент полидисперсности (PI) при измерении путем фотонной корреляционной спектроскопии вплоть до примерно 0,50, предпочтительно вплоть до примерно 0,4 и еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 0,3. Кроме того, указанные жидкие липосомальные дисперсии, содержащие выбранный макроциклический иммуносупрессивный активный ингредиент, предпочтительно CsA, в липосомальной солюбилизированной форме, могут иметь осмолярность в диапазоне от примерно 300 до примерно 550 мосмоль/кг, предпочтительно в диапазоне от примерно 430 до примерно 550 мосмоль/кг. Значение pH указанных жидких липосомальных дисперсий предпочтительно находится в диапазоне от примерно 6,0 до 7,0. В дополнительных вариантах реализации после разбавления 1 : 10 жидкая липосомальная

дисперсия согласно указанному аспекту изобретения имеет мутность вплоть до 200 NTU (нефелометрические единицы мутности).

В примерах вариантов реализации предложенные фармацевтические композиции для применения могут содержать ингаляционный макроциклический активный
5 ингредиент, такой как такролимус или CsA, предпочтительно CsA, в виде жидкого раствора, в частности, в виде водного жидкого раствора или, более конкретно, в виде жидкой дисперсии, такой как описано выше. В дополнительных предложенных вариантах реализации указанные жидкие композиции могут содержать циклоспорин А (CsA) в концентрации в диапазоне от примерно 0,2 до примерно 20 мг/мл, часто в количестве от
10 примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл в пересчете на количество конечной распыляемой жидкой фармацевтической композиции. В случае циклоспорина А, в частности, в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA), указанный активный ингредиент часто содержится в количестве от примерно 2 мг/мл до примерно 8 мг/мл, предпочтительно от примерно 2 мг/мл до примерно 6 мг/мл, более предпочтительно от
15 2,5 мг/мл до примерно 6 мг/мл, еще более предпочтительно от 3 мг/мл до примерно 4 мг/мл, в частности, в концентрации примерно 4 мг/мл, что уже было описано выше.

Во многих случаях фосфолипиды или лецитины, такие как описано выше, могут присутствовать в жидкой фармацевтической композиции для применения согласно
20 настоящему изобретению в количестве от примерно 0,2 до примерно 15 масс.% или от примерно 1 до примерно 8 масс.% в пересчете на общую массу конечной распыляемой композиции.

Кроме того, неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как описано выше, предпочтительно полисорбаты, такие как Tween 80, могут присутствовать в жидких
25 фармацевтических композициях для применения согласно настоящему изобретению в количестве от примерно 0,01 до примерно 5 масс.% или от примерно 0,1 до примерно 2 масс.% в пересчете на общую массу конечной распыляемой композиции.

Фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, что более подробно описано ниже, при этом аэрозоль получают распылением или превращением в аэрозоль
30 предложенной фармацевтической композиции. Распыление или превращение в аэрозоль предложенных фармацевтических композиций, предпочтительно предложенных жидких фармацевтических композиций проводят с применением небулайзера. В предпочтительных вариантах реализации указанный небулайзер может превращать предложенные фармацевтические композиции, содержащие макроциклический

иммуносупрессивный активный ингредиент, такой как CsA или такролимус, в виде раствора, коллоидного состава или суспензии, в частности, если они обеспечены в липосомальной солюбилизированной форме, такой как описано выше, в большое число капель, которые могут достигать периферических участков легких.

5 Небулайзер для получения аэрозоля, содержащего фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению, содержит в качестве компонента а) генератор аэрозоля, содержащий резервуар для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и выполненную с возможностью вибрации
10 мембрану, имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия.

Генератор аэрозоля в соответствии с описанием компонента а) небулайзера, подходящий для распыления предложенных фармацевтических композиций, может представлять собой так называемый мембранный генератор аэрозоля, содержащий выполненную с возможностью вибрации мембрану, имеющую множество мелких
15 отверстий в центральной области, что более подробно описано ниже. Фармацевтическую композицию, в частности, жидкую распыляемую фармацевтическую композицию, можно наносить на одну сторону мембраны в центральной области, мембрану приводят в вибрирующее состояние с применением вибратора (такого как пьезоэлектрический элемент), как правило, при частоте в диапазоне от примерно 50 до примерно 300 кГц, более конкретно в диапазоне от примерно 60 до примерно 200 кГц или от примерно 80 до примерно 180 кГц, или от примерно 100 до примерно 140 кГц. Под действием вибрации
20 жидкая фармацевтическая композиция, нанесенная на одну сторону мембраны, проходит через отверстия и распыляется через противоположную сторону мембраны.

Соответственно, в конкретных вариантах реализации генератор аэрозоля содержит пьезоэлектрический элемент (такой как пьезоэлектрический кристалл) в качестве генератора вибрации.

30 Выполненная с возможностью вибрации мембрана генератора аэрозоля может иметь выпуклую форму, изогнутую по направлению к той стороне мембраны, через которую высвобождается аэрозоль. В конкретных вариантах реализации выполненная с возможностью вибрации мембрана разделяет резервуар для текучей среды и камеру. Выполненная с возможностью вибрации мембрана может быть изготовлена из металла,

такого как сталь, или из других металлов или материалов, которые совместимы с введением фармацевтических композиций, таких как композиции для применения согласно настоящему изобретению. В предпочтительных вариантах реализации, тем не менее, выполненная с возможностью вибрации мембрана содержит нержавеющую сталь или изготовлена из нее.

Выполненная с возможностью вибрации мембрана генератора аэрозоля имеет множество отверстий, через которые может происходить транспорт, а тем самым и распыление или превращение в аэрозоль, фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению. Множество отверстий выполнены с возможностью получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД), который, как правило, составляет менее 5 мкм или вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении путем распыления 0,9 % (масс./об.) водного раствора хлорида натрия. В конкретных вариантах реализации множество отверстий в выполненной с возможностью вибрации мембране выполнена с возможностью получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) в диапазоне от примерно 1,5 мкм до примерно 5,0 мкм, например, от примерно 1,5 мкм до примерно 4,0 мкм или от примерно 2,0 мкм до примерно 4,0 мкм, или от 2,4 мкм до примерно 4,0 мкм, при измерении путем распыления 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия.

В дополнительных конкретных вариантах реализации множество отверстий выполнены с возможностью получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) в диапазоне от примерно 1,5 мкм до примерно 3,9 мкм, например, от 2,0 мкм до примерно 3,9 мкм или от 2,4 мкм до примерно 3,9 мкм, при измерении путем распыления 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия.

В альтернативных вариантах реализации массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) капелек, формируемых выполненной с возможностью вибрации мембраной, содержащей множество отверстий, выполненных соответствующим образом, может быть определен распылением или превращением в аэрозоль водного раствора липосомального солюбилизованного CsA (L-CsA) с концентрацией CsA 4,0 мг/мл, как описано ниже в примере 2.2. Согласно указанным вариантам реализации множество отверстий выполнены с возможностью получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД), который, как правило, меньше чем примерно 6 мкм, например, составляет от примерно 2,0 мкм до

примерно 5,5 мкм или от 2,5 мкм до примерно 4,5 мкм, или от примерно 2,8 мкм до примерно 4,4 мкм.

Значения массового медианного аэродинамического диаметра (ММАД) в настоящем документе, как правило, могут иметь геометрическое стандартное отклонение (GSD) вплоть до 2,4, более конкретно, вплоть до 2,2 или вплоть до 2,0, или даже менее чем 2,0, например, вплоть до 1,8 или вплоть до 1,7, или, более конкретно, могут иметь геометрическое стандартное отклонение (GSD) в диапазоне от 1,1 вплоть до 2,4, более конкретно, от 1,2 вплоть до 2,2 или от 1,3 вплоть до 2,0. В тех случаях, когда значение GSD ниже 2,0, соответствующее распределение капелек, вырабатываемых генератором аэрозоля или выполненной с возможностью вибрации мембраной, по размерам, соответственно, называют узким распределением капелек по размерам или распределением монодисперсного аэрозоля.

Термин «капли» в настоящем документе относится к каплям или частицам превращенной в аэрозоль фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению, содержащей выбранный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, такой как CsA или такролимус. В контексте определения ММАД капель, вырабатываемых выполненной с возможностью вибрации мембраной или множеством отверстий, соответственно, термин «капли» также может относиться к каплям 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия.

Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) и другие параметры превращаемых в аэрозоль фармацевтических композиций могут быть определены методами, известными специалистам в данной области техники, например, с применением импактора, такого как каскадный импактор, или в анализе лазерной дифракции, таком как описано, например, в Евр.Фарм.2.9.44 или в USP, статья <1601>. В качестве каскадного импактора можно применять многоступенчатый каскадный импактор, такой как «каскадный импактор Андерсена» (ACI) или предпочтительно «импактор нового поколения» (NGI). Указанные способы позволяют определять несколько параметров получаемого аэрозоля, содержащего предложенные фармацевтические композиции, таких как ММАД, что было указано выше, мелкодисперсную дозу или фракцию (МДД или МДФ), геометрическое стандартное отклонение (GSD), а также респираторную дозу или фракцию (РД или РФ).

Применение многоступенчатого каскадного импактора, такого как ACI или предпочтительно NGI, позволяет определять аэродинамические параметры, например, после превращения в аэрозоль/распыления 0,9% (масс./об.) раствора NaCl, а также после

превращения в аэрозоль/распыления жидкой фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению.

Выполненная с возможностью вибрации мембрана, подходящая для распыления или превращения в аэрозоль предложенных фармацевтических композиций, как правило, может содержать от примерно 1000 до примерно 5000 отверстий или от примерно 2000 до примерно 4000 отверстий, часто от примерно 1500 до примерно 3500 отверстий. С учетом того, что, как правило, площадь перфорированной поверхности указанной круглой мембраны составляет менее чем примерно 30 мм², предпочтительно от примерно 5 мм² до примерно 30 мм², более предпочтительно от примерно 6 мм² до примерно 20 мм² и еще более предпочтительно от примерно 7 мм² до примерно 15 мм², выполненная с возможностью вибрации мембрана, как правило, может содержать от примерно 30 до примерно 700 отверстий на мм², часто от примерно 60 до примерно 600 или от примерно 80 до примерно 500, или от примерно 100 до примерно 400 отверстий на мм² площади перфорированной поверхности.

Средний геометрический диаметр отверстий при измерении путем сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), как правило, может составлять вплоть до 4,0 мкм или, более конкретно, находится в диапазоне от примерно 1,5 мкм до примерно 3,0 мкм, или от примерно 1,6 мкм до примерно 2,8 мкм, или от примерно 1,8 мкм до примерно 2,6 мкм при среднеквадратическом отклонении, которое, как правило, составляет +/- 0,4 мкм или, более конкретно, +/- 0,3 мкм или даже +/- 0,2 мкм.

В конкретных вариантах реализации множество отверстий выполненной с возможностью вибрации мембраны или, более конкретно, каждое отверстие в множестве отверстий может иметь форму конуса, сужающегося по направлению к стороне выполненной с возможностью вибрации мембраны, через которую высвобождается аэрозоль. Соответственно, отверстие может быть выполнено в виде канала, который непрерывно или неравномерно сужается по направлению к стороне выполненной с возможностью вибрации мембраны, через которую высвобождается аэрозоль. В дополнительных конкретных вариантах реализации отверстия или отдельные отверстия в множестве отверстий выполненной с возможностью вибрации мембраны, соответственно, могут (может) иметь диаметр на выходе, соответствующий минимальному среднему геометрическому диаметру отверстий, такому как описано выше.

Генератор аэрозоля дополнительно содержит резервуар для текучей среды для хранения фармацевтической композиции для применения согласно настоящему

изобретению или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, содержащего фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению. В конкретных вариантах реализации генератор аэрозоля дополнительно содержит резервуар для текучей среды для хранения фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению. Жидкость, такую как, в частности, жидкая фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению, можно наносить из резервуара для текучей среды на одну сторону центральной области выполненной с возможностью вибрации мембраны, содержащей множество отверстий. Резервуар для текучей среды может быть закрыт крышкой и, как правило, может иметь объем от примерно 1 мл до примерно 10 мл.

Небулайзер для получения аэрозоля, содержащего фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению, дополнительно содержит в качестве компонента b) камеру для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл. В конкретных вариантах реализации внутренняя полость камеры может иметь объем более 60 мл и предпочтительно более 90 мл, например, в диапазоне от примерно 70 до примерно 130 мл или в диапазоне от примерно 75 до примерно 125 мл или, более конкретно, в диапазоне от примерно 80 до примерно 120 мл и, еще более конкретно, в диапазоне от примерно 90 до примерно 110 мл или до примерно 100 мл.

Кроме того, небулайзер для получения аэрозоля, содержащего фармацевтическую композицию для применения согласно настоящему изобретению, содержит в качестве компонента c) мундштук для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером, при этом мундштук имеет фильтр выдоха.

Мундштук обеспечивает доставку фармацевтических композиций для применения согласно настоящему изобретению, поступающих из небулайзера, субъекту, которого лечат, и может быть прикреплен к небулайзеру. Согласно одному из аспектов мундштук может содержать корпус, задающий канал для текучей среды от входного отверстия, которое может быть соединено с небулайзером, до отверстия для ингаляции, подлежащего размещению во рту пациента. Кроме того, мундштук также имеет фильтр выдоха, который может быть встроен или не встроен в мундштук. В конкретных вариантах реализации фильтр может иметь основание фильтра, соединенное посредством текучей среды с каналом для прохождения текучей среды, верхнюю часть фильтра, соединенную с возможностью отделения с основанием фильтра, и

фильтрующий материал, обеспеченный между основанием фильтра и верхней частью фильтра. Верхняя часть фильтра может иметь отверстие для выдоха, оборудованное односторонним клапаном, обеспечивающим выведение текучей среды из канала для текучей среды через фильтрующий материал наружу от мундштука при выдохе пациента
 5 через отверстие для ингаляции. В одном из вариантов реализации односторонний клапан может быть выполнен с использованием круглого диска, изготовленного из гибкого материала, такого как силикон или термопластичный эластомер (TPE), который покрывает отверстие для выдоха со стороны напротив фильтрующего материала. Соответственно, в этом варианте реализации диск выталкивается из седла клапана
 10 (такого как ребра, проходящие через (перекрывающие) отверстие для выдоха) при выдохе, в результате чего воздух может быть удален из мундштука. И наоборот, при вдохе диск засасывается и, соответственно, давит на клапан, и, таким образом, воздух не может попадать в мундштук во время вдоха.

В некоторых вариантах реализации фильтр может быть встроен в мундштук. В
 15 дополнительных вариантах реализации корпус мундштука и основание фильтра могут представлять собой интегрированный неразъемный блок. Другими словами, в указанных вариантах реализации корпус мундштука и основание фильтра представляют собой единый элемент и не могут быть отсоединены друг от друга. Благодаря такой конфигурации трубка, соединяющая корпус и фильтр, может быть максимально короткой.
 20 Таким образом, может быть уменьшена общая высота мундштука, и фильтр не мешает обзору пользователя и позволяет ему/ей, например, читать и смотреть телевизор. Кроме того, число деталей значительно понижено по сравнению с конфигурацией, такой как описано на фигурах 1 и 2, и в данном случае используются лишь три детали, интегрированный неразъемный блок, состоящий из корпуса и основания фильтра,
 25 фильтрующий материал и верхняя часть фильтра. Кроме того, может быть уменьшена и длина, благодаря чему снижается мертвый объем.

В конкретном варианте реализации интегрированный неразъемный блок представляет собой деталь, отлитую под давлением. Таким образом, изготовление мундштука может быть экономически эффективным.

30 Кроме того, как было описано выше, может быть уменьшена и общая длина мундштука, благодаря чему снижается мертвый объем. Согласно одному из аспектов этому способствует то, что расстояние между центральной осью основания фильтра и отверстием для ингаляции мундштука, если смотреть сбоку, составляет по меньшей мере 30 мм или, согласно другому аспекту по меньшей мере 35 мм, но не более 50 мм,

согласно другому аспекту не более 40 мм. Таким образом, может быть обеспечено пространство между основанием фильтра и отверстием для ингаляции, достаточное для того, чтобы нос пользователя поместился в него и не касался основания фильтра, и при этом общая длина мундштука минимизируется.

5 Встраивание основания фильтра в корпус мундштука с образованием интегрированного неразъемного блока согласно вариантам реализации, таким как описано выше, позволяет уменьшать общую высоту мундштука, чтобы не мешать обзору пользователя во время вдоха (см. выше). Согласно одному из аспектов высота мундштука, если смотреть сбоку, составляет не более 90 мм, а согласно другому аспекту
10 не более 85 мм, и в одном конкретном варианте реализации менее 82 мм. Например, максимальная высота может составлять 81,5 мм.

Согласно одному конкретному аспекту удерживающее ребро мундштука, которое размещается за зубами пользователя, обеспечено на верхней стороне корпуса и/или на нижней стороне корпуса рядом с отверстием для ингаляции. Указанное удерживающее
15 ребро освобождает руки при использовании небулайзера.

Для того чтобы, в том числе и эргономически, усовершенствовать мундштук, согласно одному из аспектов предложена передняя кромка корпуса, расположенная вокруг отверстия для ингаляции, которая изогнута, если смотреть сверху и/или сбоку. Таким образом, отверстие для ингаляции имеет форму рыбьего рта.

20 Кроме того, согласно одному из аспектов входящее отверстие может быть коническим и соединено посредством прессовой посадки с выступом на небулайзере (аналогично присоединительному конусу типа «Луер» или системе «Луер-лок»). Указанная конфигурация переходника между мундштуком и небулайзером теоретически позволяет располагать мундштук в любом направлении относительно небулайзера,
25 например, фильтр может быть направлен вверх, вниз, в сторону или наклонен. В случае применения интегрированного неразъемного блока ориентация мундштука относительно небулайзера может предпочтительно определяться конфигурацией основания фильтра и/или конфигурацией отверстия для ингаляции мундштука, несмотря на то, что, в целом, он может быть ориентирован как угодно. Например, основание фильтра может быть
30 выполнено таким образом, что при вращении мундштука относительно выступа небулайзера оно зацепляет камеру небулайзера, что предотвращает или ограничивает указанное вращение.

В качестве еще одного примера отверстие для ингаляции может иметь овальную форму, если смотреть спереди, причем овальная форма имеет малую ось и большую

ось, где основание фильтра (и/или трубка, соединяющая корпус и основание фильтра) выходит из корпуса по направлению вдоль малой оси. Таким образом, допустима только та ориентация, при которой фильтр направлен вверх (или вниз).

Согласно одному из аспектов генератор аэрозоля, камера и мундштук могут быть расположены в указанном порядке вдоль продольного направления небулайзера. Таким образом, небулайзер, как таковой, является относительно длинным. Тем не менее, благодаря уменьшению общей длины мундштука в продольном направлении, как было описано выше, можно уменьшать общую длину небулайзера. Соответственно, плечо рычага при удерживании небулайзера зубами в области отверстия для ингаляции мундштука может быть уменьшено, что освобождает руки при ингаляции.

Согласно дополнительному аспекту небулайзер дополнительно содержит резервуар для текучей среды или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, такой как описано выше, где генератор аэрозоля содержит выполненную с возможностью вибрации мембрану, имеющую множество отверстий (см. выше) и разделяющую резервуар для текучей среды и камеру.

Согласно дополнительному аспекту резервуар для текучей среды или переходник и мембрана расположены в указанном порядке вдоль продольного направления небулайзера. Если резервуар для текучей среды или переходник и мембрана расположены в указанном порядке вдоль продольного направления небулайзера, то общая длина небулайзера увеличивается. Тем не менее, мундштук можно укоротить благодаря встраиванию основания фильтра в мундштук, что было объяснено выше, таким образом, можно уменьшить общую длину небулайзера.

Схожие рассуждения применимы и к случаю, когда камера имеет длину (L_c) в продольном направлении небулайзера от 30 мм до 100 мм, в частности, от 50 до 100 мм и, более конкретно, не менее 70 мм, например, не менее 80 мм или не менее 90 мм. И снова, применение указанной камеры, которая предпочтительно обеспечивает достаточно большую разовую дозу, которую пользователь вводит путем ингаляции, в камере, приводит к удлинению небулайзера, а, следовательно, и плеча рычага, если небулайзер удерживается зубами в области отверстия для ингаляции мундштука. Благодаря возможности укорачивания мундштука, включающего фильтр, длина указанного плеча рычага может быть уменьшена или минимизирована.

Согласно одному из аспектов камера имеет отверстие для окружающего воздуха, оборудованное односторонним клапаном, который позволяет поступать окружающему

воздуху извне небулайзера в камеру при вдохе пациента через отверстие для ингаляции мундштука.

Как было указано выше, мундштук и небулайзер, описанные в настоящем документе, подходят для введения или распыления/превращения в аэрозоль
 5 фармацевтических композиций для применения согласно настоящему изобретению, содержащих ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, такой как такролимус или циклоспорин А, в частности, циклоспорин А (CsA).

Дополнительные отличительные признаки и аспекты изобретения, в частности, небулайзера и мундштука, подходящих для введения фармацевтических композиций для
 10 применения согласно настоящему изобретению, описаны более подробно ниже при помощи конкретных примеров со ссылками на прилагаемые графические материалы. На некоторых графических материалах одинаковые номера позиций используют для обозначения одинаковых и схожих элементов.

15 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигурах 1 и 2 показан небулайзер 100 со стадии предварительной разработки, схожий с тем, что описан в Европейском патенте EP 1 927 373 B1. Таким образом, для того, чтобы обеспечить фильтр 30 выдоха, изначально было решено присоединить Т-образный адаптер 120 через соединительное отверстие 121 к камере 105 небулайзера
 20 100 для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором 101 аэрозоля (см. фигуру 5). Мундштук 40 соединен с адаптером 120 через выступ 122 напротив соединительного отверстия 121. Кроме того, обеспечен фильтр 30 выдоха, содержащий основание 31 фильтра, верхнюю часть 33 фильтра, соединенную с возможностью отделения с основанием 31 фильтра, и фильтрующий материал 32, обеспеченный между
 25 основанием 31 фильтра и верхней частью 33 фильтра. Основание 31 фильтра соединено с отверстием 123 для присоединения фильтра адаптера 120, расположенным между соединительным отверстием 121 и выступом 122.

Тем не менее, этот подход был признан неудачным по нескольким причинам. Во-первых, если фильтр направлен вверх (не показано), то он располагается прямо напротив
 30 носа и глаз пользователя. Это неудобно из-за того, что фильтр является высоким, в частности, если пользователь планирует читать или смотреть телевизор во время ингаляции.

Попытки повернуть фильтр направо (в качестве альтернативы, налево), как показано на фигуре 1, или разместить его по направлению вниз вызывают проблему, связанную с тем, что небулайзер больше не может быть помещен на горизонтальную поверхность, так как фильтр, из-за своих размеров, задевает горизонтальную поверхность. Установка фильтра в наклонном положении, как показано на фигуре 2, приводит к тому, что небулайзер становится неустойчивым при размещении на горизонтальной поверхности. Таким образом, использование небулайзера становится затруднительным. Кроме того, в указанной конфигурации применяется много деталей, а именно, Т-образный адаптер, основание фильтра, фильтрующий материал, верхняя часть фильтра и мундштук (всего 5 деталей). Небулайзер неудобен в использовании, если его необходимо разбирать для очистки, а затем снова собирать для использования. Кроме того, в указанной конфигурации значительно увеличивается общая длина L_0 небулайзера. Тем не менее, при использовании указанных небулайзеров часто освобождаются руки, так как небулайзер удерживается зубами в области отверстия для ингаляции мундштука. Таким образом, чем длиннее небулайзер, тем длиннее плечо рычага, и тем сложнее применять небулайзер без использования рук. Такие же рассуждения верны и в случае, если фильтр размещен в наклонном положении, как показано на фигуре 2, и если повернут на одну сторону, как показано на фигуре 1. При указанном размещении создается «поворачивающая» нагрузка на зубы, что вызывает дискомфорт.

Наконец, при указанной конфигурации увеличивается мертвый объем между соединительным отверстием 121 и отверстием 42 для ингаляции в мундштуке 40, в котором аэрозоль может оседать и вымываться на фильтр при выдохе, таким образом, происходит его потеря.

В конкретных вариантах реализации мундштук 40, соответствующий компоненту с) генератора аэрозоля 100, содержит:

- корпус 46, задающий канал 47 для текучей среды от входного отверстия 41, выполненного с возможностью соединения с небулайзером 100, до отверстия 42 для ингаляции, подлежащего размещению во рту пользователя; и
- фильтр 30 выдоха, содержащий основание 31 фильтра, сообщающееся по текучей среде с каналом 47 для текучей среды, верхнюю часть 33 фильтра, соединенную с возможностью отделения с основанием фильтра, и фильтрующий материал 32, обеспеченный между основанием фильтра и верхней частью фильтра, причем верхняя часть фильтра имеет отверстие 36

для выдоха, оборудованное односторонним клапаном 39, обеспечивающим выведение текучей среды из канала для текучей среды через фильтрующий материал наружу от мундштука при выдохе пациента через отверстие для ингаляции; где корпус и основание фильтра представляют собой интегрированный неразъемный блок.

На графических материалах показан небулайзер 100, содержащий генератор 101 аэрозоля (см. фигуру 5) и камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором аэрозоля. Например, генератор аэрозоля 100 содержит выполненную с возможностью вибрации мембрану 110, имеющую множество отверстий в центральной области 111. Кроме того, обеспечено пьезоэлектрическое кольцо 112, которое приводит мембрану 110 в вибрирующее состояние.

Кроме того, небулайзер 100 содержит резервуар 103 для текучей среды, из которого жидкость (такая жидкая фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению) наносится на одну сторону центральной области 111 мембраны 110, содержащей отверстия (см. фигуру 5). Резервуар 103 для текучей среды закрыт крышкой 104. В целом, указанный небулайзер описан в Европейских патентах EP 1 927 373 B1 и EP 1 353 759 B1. Вместо резервуара для текучей среды также допускается возможность обеспечения переходника, такого как игла или втулка, выполненного с возможностью соединения резервуара для текучей среды, такого как ампула. Указанная система описана, например, в Европейском патенте EP 1 919 542 B1.

Во время применения жидкость или текучая среда, или, более конкретно фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению, могут быть нанесены на одну сторону мембраны 110 (генератор аэрозоля) и проходят через отверстия в результате вибрации мембраны, вызванной пьезоэлектрическим элементом 112, в результате чего аэрозоль вводится (нагнетается) в камеру 105. Таким образом, мембрана 110 (генератор аэрозоля) расположена между резервуаром 103 для текучей среды и камерой 105. Камера 105 выполнена с возможностью временного размещения аэрозоля, вырабатываемого мембраной 110, в виде разовой дозы для ингаляции субъекту или пациенту.

Конец на продольной оси камеры 105, расположенный напротив конца, на котором размещена мембрана 110, содержит выступ 106, ограничивающий выпускное отверстие и имеющий круглое поперечное сечение. Выступ 106 может иметь цилиндрическую или конусообразную форму, напоминающую охватываемый конус, схожий с системой присоединительного конуса «Луер».

Кроме того, камера 105 по форме напоминает подставку, которая позволяет размещать небулайзер 100 на горизонтальной поверхности, такой как столешница.

Кроме того, открытия для окружающего воздуха 113 расположены на одном из концов камеры 105 поблизости от генератора 101 аэрозоля. Указанные отверстия 113
5 оборудованы односторонним клапаном 114, таким как откидные створки или язычковые клапаны, которые позволяют окружающему воздуху поступать в камеру 105 при вдохе пациента.

Если небулайзер 100 предназначен для применения жидкости или текучей среды, такой как жидкая фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему
10 изобретению, содержащей соединение, которое может быть вредным для индивидуумов, которые остаются в среде, в которой пользователь дышит, то появляется необходимость применения фильтра 30 выдоха.

На стадии предварительной разработки было предложено применение Т-образного адаптера 120 для прикрепления фильтра 30 выдоха. Т-образный адаптер 120
15 содержит входное отверстие 121, имеющее круглое поперечное сечение. Входное отверстие 121 имеет цилиндрическую форму или форму конуса, напоминающую внутренний конус, схожий с охватывающим конусом «Луер». Т-образный адаптер 120 соединен посредством прессовой посадки через входное отверстие 121 с выступом 106.

Выходное отверстие 122 расположено напротив входного отверстия 121.
20 Выходное отверстие 122 выполнено аналогично выступу 106 и, таким образом, также имеет круглое поперечное сечение и может иметь цилиндрическую форму или форму конуса, напоминающую наружный конус системы охватываемого конуса «Луер».

Отверстие 123 для присоединения фильтра находится в промежуточном положении между входным отверстием 121 и выходным отверстием 122 и расположено
25 по существу перпендикулярно линии между входным отверстием 121 и выходным отверстием 122, что и определяет Т-образную форму. Отверстие 123 для присоединения фильтра имеет круглое поперечное сечение и может иметь цилиндрическую форму или форму конуса, напоминающую охватываемый конус системы присоединительного конуса «Луер».

30 Фильтр 30 выдоха содержит основание 31 фильтра, фильтрующий материал 32 (см. фигуры 4 и 5) и верхнюю часть 33 фильтра. Основание 31 фильтра содержит соединительную трубку 34, которая имеет круглое поперечное сечение и может иметь либо цилиндрическую форму, либо форму конуса, напоминающую охватывающий

присоединительный конус «Луер». Соответственно, фильтр 30 выдоха может быть соединен с отверстием 123 для присоединения фильтра посредством прессовой посадки.

Фильтрующий материал 32 может быть изготовлен из полипропилена или т.п. В качестве одного из примеров фильтр может быть изготовлен из смешанных синтетических волокон, например, прикрепленных к полипропиленовой нетканой сетке. Как правило, фильтр может иметь толщину от 1,5 мм до 5,5 мм или от 2 мм до 5 мм, или примерно 3,5 мм. Воздухопроницаемость при 200 Па может составлять от примерно 400 до примерно 600 л/м²с, и/или аэродинамическое сопротивление может составлять примерно 46,0 Па при средней скорости 9,5 м/мин. Примером фильтра является Microstat + 250 MED, продаваемый компанией Riensch & Held, Германия. Фильтрующий материал 32 расположен между основанием 31 фильтра и верхней частью 33 фильтра, что четко видно на фигуре 5. Таким образом, основание 31 фильтра и верхняя часть 33 фильтра образуют камеру для размещения фильтрующего материала 32.

Верхняя часть 33 фильтра является съемной и установлена на основании 31 фильтра при помощи, например, защелкивающегося разъема. Фильтрующий материал можно заменять, отсоединяя верхнюю часть 33 фильтра от основания 31 фильтра.

Кроме того, верхняя часть фильтра может содержать еще один выступ 35, который позволяет присоединять трубку или другое оборудование. Тем не менее, указанный выступ 35 также может и отсутствовать, например, для уменьшения высоты устройства.

Кроме того, в верхней части 33 фильтра обеспечено отверстие 36 для выдоха. Отверстие 36 для выдоха может иметь круглое поперечное сечение. Согласно одному из аспектов множество радиальных ребер 37 (фигура 5) проходят через отверстие 36 для выдоха, и в центре отверстия выполнен штифт 38. Односторонний клапан 39 (согласно настоящему аспекту диск, изготовленный из гибкого материала) прикреплен к штифту 38 таким образом, что располагается на стороне ребер 37 напротив камеры и фильтрующего материала 32. Таким образом, односторонний клапан 39 позволяет текучей среде вытекать из камеры между основанием 31 фильтра и верхней частью 33 фильтра, при этом клапан 39 открывается (диск 39 поднимается с радиальных ребер 37 и обеспечивает прохождение текучей среды между ребрами 37 через отверстие 36 для выдоха наружу). Тем не менее, клапан 39 блокирует прохождение текучей среды в противоположном направлении из окружающей среды в камеру, которую он закрывает (диск 39 прижимается к радиальным ребрам 37, закрывая отверстия между ребрами 37, и тем самым блокирует отверстие 36 для выдоха).

Кроме того, на фигурах 1 и 2 показан мундштук 40, содержащий соединительную деталь 41, имеющую круглое поперечное сечение и цилиндрическую форму или форму конуса, напоминающую охватывающий присоединительный конус «Луер», такой как соединитель для трубок, используемый в отделениях интенсивной терапии.

- 5 Соединительная деталь 41 соединена с выходным отверстием 122 Т-образного адаптера 120 посредством прессовой посадки. Это может обеспечивать воздухонепроницаемость соединения между соединительным отверстием 41 и Т-образным адаптером 120.

- 10 Отверстие 42 для ингаляции может быть обеспечено напротив соединительного отверстия 41. Отверстие 42 для ингаляции имеет овальное поперечное сечение, что прекрасно видно на фигуре 2. Таким образом, отверстие 42 для ингаляции содержит большую ось, ориентированную по существу горизонтально и/или параллельно подставке 107, и малую ось, перпендикулярную большой оси.

- 15 В указанном контексте мундштук 40 содержит переходный конус 43, в котором круглое поперечное сечение соединительного отверстия 41 мундштука 40 меняется на овальное поперечное сечение отверстия 42 для ингаляции. Таким образом мундштук 40 сужается в промежуточном положении 43, образуя по существу плоскую деталь 44, которая размещается во рту субъекта или пациента.

- 20 Кроме того, удерживающие ребра 45 выполнены для длинных сторонах овального поперечного сечения рядом с отверстием 42 для ингаляции по существу перпендикулярно детали 44. Таким образом, пользователь может зубами кусать или зажимать участок позади удерживающих ребер 45 и удерживать небулайзер зубами, не используя руки.

- 25 Указанное предварительно разработанное изделие, хотя и обеспечивает требуемую функцию фильтрации выдыхаемого воздуха, тем не менее, имеет недостатки. Например, если фильтр 30 направлен вверх (не показано), то он располагается прямо напротив носа и глаз пользователя. Другими словами, высота Н небулайзера является слишком большой. Это неудобно, в частности, если пользователь планирует читать или смотреть телевизор во время ингаляции. Попытки повернуть фильтр направо (в качестве альтернативы, налево), как показано на фигуре 1, или
30 разместить его по направлению вниз вызывают проблему, связанную с тем, что небулайзер больше не может быть помещен на горизонтальную поверхность при помощи подставки 107 из-за размеров фильтра. Установка фильтра в наклонном положении, как показано на фигуре 2, приводит к тому, что небулайзер становится неустойчивым при размещении на горизонтальной поверхности. В частности, в указанной конфигурации

небулайзер будет часто переворачиваться. Таким образом, использование небулайзера становится затруднительным.

Кроме того, в указанной конфигурации применяется много деталей, а именно, Т-образный адаптер 120, основание 31 фильтра, фильтрующий материал 32, верхняя часть 33 фильтра и мундштук 40 (всего 5 деталей). Небулайзер неудобен в использовании, если его необходимо разбирать для очистки, а затем снова собирать для использования, это может приводить к неправильной сборке деталей и некорректному использованию без фильтра и клапана выдоха.

Кроме того, в указанной конфигурации значительно увеличивается общая длина L_0 небулайзера. Тем не менее, при использовании указанных небулайзеров часто освобождаются руки, что объяснялось выше, так как небулайзер удерживается зубами в области отверстия для ингаляции мундштука, благодаря применению удерживающих ребер 45. Таким образом, чем длиннее небулайзер, тем длиннее плечо рычага, и тем сложнее применять небулайзер без использования рук. Этот эффект еще более выражен при использовании относительно длинной камеры для смещения 105, имеющей длину L_c от 80 мм до 100 мм.

Наконец, при указанной конфигурации увеличивается мертвый объем между соединительным отверстием 121 и отверстием 42 для ингаляции в мундштуке 40, в котором аэрозоль может осаждаться и вымываться на фильтр 32 при выдохе, таким образом, происходит его потеря.

Большинство указанных проблем могут быть устранены, в частности, если адаптер 120 и основание 31 фильтра встроены в мундштук 40, как конкретно показано на фигурах 3-5, в качестве неразъемного блока, который напрямую соединен с камерой 105.

Таким образом, мундштук 40 согласно одному из аспектов содержит корпус 46, имеющий входное отверстие 41, напоминающее по форме соединительное отверстие 121 адаптера 120. Входное отверстие 41, таким образом, может быть соединено с выступом 106 камеры 105 небулайзера 100 посредством прессовой посадки.

Корпус 46 задает канал 47 для прохождения текучей среды от входного отверстия 41 до отверстия 42 для ингаляции.

Кроме того, в вариантах реализации, таких как показано на фигурах 3-5, основание 31 фильтра интегрировано в корпус 46. В частности, корпус 126 содержит соединительную втулку 48, расположенную перпендикулярно корпусу 46 в направлении малой оси отверстия 42 для ингаляции. Соединительная втулка 48 похожа по форме на

выступ 123 для присоединения фильтра и соединительное отверстие 35. Таким образом, корпус совместно с фильтром 30 выдоха образует дополнительный канал для прохождения текучей среды 49 от отверстия 50, который сообщается с каналом 47 для текучей среды через фильтр 30 выдоха, проходит через фильтрующий материал 32 и заканчивается отверстием 36 для выдоха.

Таким образом, согласно указанному предпочтительному варианту реализации основание 31 фильтра, соединительная втулка 48 и корпус 46, включая отверстие 42 для ингаляции и соединительное отверстие 41, образуют интегрированный неразъемный блок. Согласно одному из аспектов указанный интегрированный неразъемный блок изготавливают литьем под давлением. Соответственно, в указанном варианте реализации интегрированный неразъемный блок, состоящий из корпуса (46) и основания (31) фильтра, представляет собой интегрированный неразъемный блок, являющийся деталью, отлитой под давлением.

Фильтрующий материал 32 и верхняя часть 33 фильтра могут являться такими же, как было описано выше. Такие же рассуждения о конфигурации мундштука также применимы к отверстию 42 для ингаляции, ребрам 45, переходному конусу 43 и детали 44.

Тем не менее, для дополнительного улучшения эргономичности формы мундштука 40 в области отверстия 42 для ингаляции кромка 51, ограничивающая отверстие 42 для ингаляции, имеет форму, напоминающую рыбий рот. Другими словами, кромка изогнута внутрь, если смотреть сбоку, и наружу, если смотреть сверху, что превосходно видно на фигуре 3.

В дополнительном варианте реализации отверстие 42 может иметь по меньшей мере два ребра, размещенных рядом друг с другом в продольном направлении L для лучшего удерживания зубами.

Во время применения жидкость, а именно фармацевтическая композиция для применения согласно настоящему изобретению, распыляется генератором 101 аэрозоля в камеру 105, в которой аэрозоль временно хранится. При вдохе пользователя через отверстие 42 для ингаляции окружающий воздух поступает через отверстия 113, благодаря открытию клапанов 114, в камеру 105 и смешивается с аэрозолем, который подается из камеры 105 через выступ 106 и соединительное отверстие 41 через канал 47 для прохождения текучей среды и ингалируется через отверстие 42 для ингаляции, что обозначено стрелками I на фигуре 5. Во время вдоха диск 39 закрывает отверстия между

радиальными ребрами 37 и, таким образом, отверстие 36 для выдоха, в результате окружающий воздух не может поступать через отверстие 36 для выдоха.

Во время выдоха воздух, выдыхаемый пациентом или пользователем, поступает через отверстие 42 для ингаляции и проходит через каналы 47 и 49 для прохождения
 5 текущей среды, что обозначено стрелкой Е на фигуре 5, через отверстие 50 в фильтр 30 выдоха, проходит через фильтрующий материал 32 и выходит из фильтра 30 выдоха через отверстие 36 для выдоха. В это время диск 39 поднимается с радиальных ребер 37 и позволяет выдыхаемому и отфильтрованному воздуху проходить и выходить через
 10 отверстие 36 для выдоха. При этом клапаны 14 закрывают отверстия 113, таким образом, выдыхаемый воздух может выводиться только через фильтр 30. В частности, текучие среды, которые являются особенно токсичными, не должны выводиться в окружающую среду и воздействовать на окружающих.

Благодаря предпочтительному встраиванию основания 31 фильтра и адаптера 120 в мундштук 40, в частности, в его корпус 46, длина L_m мундштука 40 может быть
 15 уменьшена по сравнению с длиной адаптера 120 и мундштука 40, показанных на фигурах 1 и 2. Соответственно, может быть уменьшена и общая длина L_o небулайзера 100. В результате может быть уменьшено плечо рычага, и небулайзер 100 становится проще использовать, не задействуя руки, можно удерживать небулайзер 100 зубами, зажимая удерживающие ребра 45, что, тем самым, позволяет держать небулайзер 100.

Предпочтительная конфигурация основания 31 фильтра, соединительной втулки 48 и корпуса 46, включая отверстие 42 для ингаляции и соединительное отверстие 41, в виде неразъемного блока обеспечивает фильтрацию всего выдыхаемого воздуха, включающего вырабатываемый аэрозоль, перед выводением аэрозоля из устройства.

Кроме того, благодаря тому, что расстояние D между основанием фильтра 131 и
 25 отверстием 42 для ингаляции, если смотреть сбоку (фигура 5), поддерживается на уровне от 30 до 50 миллиметров, предпочтительно от 35 миллиметров до 40 миллиметров, имеется достаточно пространства для того, чтобы нос пользователя не касался фильтра 30 выдоха, при этом общая длина L_m мундштука 42 понижена до минимального уровня.

Кроме того, благодаря встраиванию отверстия 123 для присоединения фильтра и
 30 соединительной трубки 34 в корпус 46, основание 31 фильтра может располагаться ближе к корпусу 46, тем самым общая высота H, если смотреть сбоку, может быть уменьшена до уровня не более чем 90 мм. В показанном примере максимальная высота H составляет 81,5 мм. Если не использовать выступ 35, то высота может быть дополнительно уменьшена до уровня H_1 . Общая высота от основания фильтра до

отверстия фильтра выдоха в мундштуке может быть дополнительно уменьшена. Согласно одному из аспектов высота мундштука, если смотреть сбоку (фигура 5), составляет не более 75 мм, а согласно другому аспекту не более 70 мм, и в одном конкретном варианте реализации менее 57 мм. Например, максимальная высота может составлять 56,2 мм.

В результате, предложенные аспекты согласно указанному варианту реализации обеспечивают значительные преимущества, в частности, по сравнению с предварительно разработанным авторами устройством, таким как описано выше.

Согласно приведенному выше описанию входное отверстие 41 образует охватывающий конус в присоединительном конусе «Луер» (выступ 106), взаимодействующий с охватываемым конусом (выступ 106). Или же входное отверстие 41 также может быть выполнено в виде охватываемого конуса «Луер», взаимодействующего с охватывающим конусом в камере 105.

Список номеров позиций:

- 30 фильтр выдоха
- 31 основание фильтра
- 32 фильтрующий материал
- 33 верхняя часть фильтра
- 34 соединительная трубка
- 35 соединительное отверстие
- 36 отверстие для выдоха
- 37 радиальные ребра
- 38 штифт
- 39 односторонний клапан
- 40 мундштук
- 41 входное отверстие
- 42 отверстие для ингаляции
- 43 переходный конус
- 44 плоская деталь
- 45 удерживающее ребро
- 46 корпус мундштука
- 47 канал для прохождения текучей среды
- 48 соединительная втулка
- 49 дополнительный канал для прохождения текучей среды

- 50 отверстие для дополнительного канала для текучей среды
- 51 передняя кромка корпуса
- 100 небулайзер
- 101 генератор аэрозоля
- 5 103 резервуар для текучей среды
- 104 крышка
- 105 камера
- 106 выступ (в небулайзере)
- 107 подставка
- 10 110 выполненная с возможностью вибрации мембрана
- 111 центральная область мембраны
- 112 пьезоэлектрический элемент
- 113 отверстие для окружающего воздуха
- 114 односторонний клапан
- 15 120 Т-образный адаптер
- 121 соединительное отверстие
- 122 выступ
- 123 отверстие для присоединения фильтра
- 20 Небулайзер и мундштук, такие как подробно описано выше, позволяют вводить фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению. В частности, если композиции обеспечены в виде раствора, коллоидного состава или суспензии, небулайзер и мундштук позволяют получать аэрозоль, содержащий вводимые предложенные фармацевтические композиции, в виде большого числа
- 25 капелек или частиц, которые могут достигать периферических участков легких («мелкодисперсная фракция»; МДФ). В конкретных вариантах реализации указанные капли или частицы имеют среднемассовый диаметр частиц 5 мкм или менее при измерении, например, путем лазерной дифракции на Malvern MasterSizer X или с применением многоступенчатого каскадного импактора, такого как каскадный импактор
- 30 Андерсена (ACI) или импактор нового поколения (NGI).

В конкретных вариантах реализации фармацевтической композиции для применения согласно настоящему изобретению аэрозоль, который вводят пациенту, содержит капли, где по меньшей мере 50%, более конкретно, от примерно 60 до примерно 95% или, более конкретно, от примерно 70% до примерно 90% от общего

числа капель имеют диаметр вплоть до 5 мкм (при измерении путем лазерной дифракции или на многоступенчатом каскадном импакторе, таком как описано выше) при измерении с использованием водной композиции, содержащей L-CsA в концентрации 4 мг/мл, как описано ниже в примере 2.2.

- 5 Небулайзер и мундштук, такие как подробно описано выше, также позволяют вводить фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению при повышенном количестве лекарственного средства, доступного в качестве доставляемой дозы (ДД) и респираторной дозы (РД), по сравнению традиционными небулайзерами, такими как струйные небулайзеры. Термин
- 10 «доставляемая доза» (ДД) в настоящем документе обозначает долю активного ингредиента, которым наполняют небулайзер для превращения в аэрозоль и ингаляции, которая фактически доставляется в ткань-мишень, в случае настоящего изобретения в легкие или, более конкретно, в периферические ткани легких. Соответственно, в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения
- 15 ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, предпочтительно циклоспорин А (CsA), доставляется в легкие (или легкое) субъекта в количестве по меньшей мере 60% или даже по меньшей мере 70%, более конкретно в количестве в диапазоне от примерно 70% до примерно 80% от количества, вводимого субъекту.
- 20 Кроме того, небулайзер и мундштук, такие как описано выше, позволяют вводить фармацевтические композиции для применения при высокой общей производительности (TOR), которая, как правило, составляет более чем примерно 150 мг/мин, что соответствует величине примерно 0,15 мл/мин для жидких композиций с относительной плотностью примерно 1, в случае конечной распыляемой и вводимой
- 25 фармацевтической композиции. В конкретных вариантах реализации ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент вводят субъекту при общей производительности (TOR), составляющей по меньшей мере 200 мг/мин или, более конкретно, при общей производительности в диапазоне от примерно 200 мг/мин до примерно 300 мг/мин или от примерно 200 до примерно 250 мг/мин.
- 30 Соответственно, небулайзер и мундштук, такие как описано выше, позволяют снижать продолжительность распыления предложенной жидкой фармацевтической композиции. Очевидно, что продолжительность распыления будет зависеть от объема превращаемой в аэрозоль композиции и производительности небулайзера.

Объем стандартной дозы фармацевтических композиций для применения согласно настоящему изобретению предпочтительно является низким для сокращения продолжительности распыления. Объем, также называемый объемом дозы или стандартным объемом дозы, или единичным объемом дозы, следует толковать как
5 объем превращаемой в аэрозоль или распыляемой фармацевтической композиции, предназначенный для применения за одно введение. Стандартная доза определена как доза циклоспорина А в составе, заполняемая в небулайзер для однократного введения. В частности, объем стандартной дозы может составлять менее 10 мл. Предпочтительно, объем стандартной дозы составляет от примерно 0,3 до примерно
10 3,5 мл, более предпочтительно от примерно 1 до примерно 3 мл. Например, объем составляет примерно 1,25 мл или примерно 2,5 мл. В случае если состав получают перерастворением, объем солевого раствора для перерастворения следует регулировать в соответствии с желаемым объемом перерастворенного состава.

Стандартная доза макроциклического иммуносупрессивного активного
15 ингредиента, предпочтительно CsA, как правило, составляет от примерно 1 мг до примерно 15 мг. В конкретных вариантах реализации стандартная доза выбранного активного ингредиента, предпочтительно CsA, составляет примерно 5 мг или примерно 10 мг.

Соответственно, в конкретных вариантах реализации 1 мл фармацевтической
20 композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, превращен в аэрозоль (распылен) в течение периода времени вплоть до примерно 5 минут, предпочтительно вплоть до примерно 4 минут, в частности, в случае введения жидкой водной композиции, содержащей CsA в липосомальной солюбилизированной форме в концентрации 4 мг/мл.

Помимо обеспечения высокой доставляемой дозы и сокращения
25 продолжительности распыления небулайзер и мундштук для введения предложенных фармацевтических композиций выполнены таким образом, чтобы предотвращать загрязнение окружающей среды иммуносупрессивным макроциклическим активным ингредиентом, таким как CsA или такролимус, благодаря наличию фильтра выдоха в мундштуке. Указанный фильтр выдоха может снижать количество или предотвращать
30 попадание выдыхаемого макроциклического иммуносупрессивного активного ингредиента, такого как CsA или такролимус, в окружающую среду. Тем не менее, благодаря высокому относительному количеству капелек аэрозоля, фактически доставляемых в ткань-мишень, как описано выше, небулайзер и мундштук,

применяемые в соответствии с настоящим изобретением, позволяют значительно снижать количество выдыхаемого активного ингредиента. Соответственно, в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения количество ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, выдыхаемого субъектом, составляет вплоть до 10%, более конкретно, от примерно 4% до примерно 8% от общего количества активного ингредиента, которым наполнили небулайзер, при стандартной имитации дыхания, при которой измеряют количество, которое обычно вводится субъекту и может быть собрано на фильтре выдоха.

Соответственно, в конкретном варианте реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта,

где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха,

при этом указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент вводят субъекту при общей производительности (TOR), составляющей по меньшей мере 200 мг/мин, и при этом предпочтительно количество ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, выдыхаемого субъектом, составляет вплоть до 10%, более конкретно, от примерно 4% до примерно 8% от общего количества активного ингредиента, которым наполнили небулайзер (при стандартной имитации дыхания).

Следует понимать, что указанные конкретные варианты реализации, как все другие варианты реализации, также можно комбинировать с другими признаками, вариантами реализации и/или аспектами, как раскрыто в настоящем документе в отношении, например, фармацевтической композиции и/или ингаляционного макроциклического иммуносупрессивного активного ингредиента, вводимого как подробно описано выше, и/или в отношении небулайзера и мундштука, как раскрыто в настоящем документе. Кроме того, указанные варианты реализации могут быть скомбинированы или могут не быть скомбинированы с конкретными признаками введения фармацевтической композиции как таковой, например, с конкретным вариантом реализации, в котором 1 мл фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, превращается в аэрозоль (распыляется) в течение периода времени вплоть до примерно 5 минут, предпочтительно вплоть до примерно 4 минут, в частности, в случаях, в которых вводят жидкую водную композицию, содержащую CsA в липосомальной солюбилизированной форме в концентрации примерно 4 мг/мл, как описано выше.

Фармацевтические композиции для применения согласно изобретению можно вводить согласно предварительно определенному режиму введения. В частности, композицию можно вводить конкретное число раз на каждой неделе лечения. Например, фармацевтическую композицию можно вводить три раза в неделю. Предпочтительно, состав вводят ежедневно. Еще более предпочтительно, композицию вводят два раза в день.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, включающий стадию введения ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента указанному субъекту путем ингаляции в

виде аэрозоля, содержащего иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент,

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

- 5 а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:
 - резервуар (103) для текучей среды или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
 - выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,
 - 10 содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;
- 15 б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и
- в) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером 100, при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

20 Более конкретно, способ предотвращения или лечения заболевания или состояния легких может дополнительно включать стадию

- обеспечения фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в виде водного жидкого раствора.

25 Следует понимать, что согласно указанному дополнительному аспекту настоящего изобретения, а также дополнительным аспектам, таким как описано ниже, все отличительные признаки, варианты реализации и аспекты настоящего изобретения, такие как описано выше для первого аспекта изобретения, а также все их комбинации в равной степени применимы к предложенному способу лечения, а также к применениям фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению и к

30 набору, такому как дополнительно описано ниже.

Согласно третьему аспекту в настоящем изобретении предложено применение ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента для

получения фармацевтической композиции для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта путем ингаляции, где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля,

где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

Согласно четвертому аспекту в настоящем изобретении предложен набор, содержащий

- фармацевтическую композицию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта; и
- небулайзер (100), содержащий:
 - а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

- b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и
- c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

В конкретных вариантах реализации набора согласно указанному аспекту изобретения фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде предварительно полученной жидкой водной композиции.

В дополнительных конкретных вариантах реализации набора согласно указанному аспекту изобретения фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде лиофилизата, содержащего ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и стерильный жидкий водный носитель для перерастворения лиофилизата для получения жидкой фармацевтической композиции.

В последующем пронумерованном списке приведены варианты реализации, включенные в настоящее изобретение:

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта,

5 где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- 10 – резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный
- 15 аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

20 b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

2. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 1, в которой
- 25 указанное заболевание или состояние легких выбрано из группы, состоящей из астмы, рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных заболеваний и воспалений легких, облитерирующего бронхиолита (BOS) и острых и хронических реакций отторжения трансплантата органа после трансплантации легких, и заболеваний,
- 30 вызванных ими.

3. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 1 или 2, в которой указанное заболевание или состояние легких представляет собой

облитерирующий бронхиолит (BOS), необязательно возникающий после острых и хронических реакций отторжения трансплантата органа после трансплантации легких или после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

- 5 4. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное заболевание или состояние легких представляет собой облитерирующий бронхиолит (BOS) I или более тяжелой степени, в частности, BOS I или II степени, в частности, BOS I степени.
- 10 5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов для применения для лечения заболевания или состояния легких у субъекта.
6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент выбран из циклоспорина A (CsA) и такролимуса.
- 15 7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент представляет собой циклоспорин A.
8. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент присутствует в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA).
- 20 9. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую водную жидкую несущую среду.
10. Композиция для применения по пункту 9, в которой указанный водная жидкая несущая среда по существу состоит из солевого раствора, предпочтительно из солевого раствора с концентрацией 0,25% (масс./об.).
- 25 11. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, содержащая иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в концентрации в диапазоне от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл.
- 30 12. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная жидкая водная композиция содержит циклоспорин

А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA) в концентрации в диапазоне от примерно 3 мг/мл до примерно 5 мг/мл.

- 5 13. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 12, в которой указанная жидкая водная композиция содержит циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA) в концентрации в диапазоне от примерно 3,8 мг/мл до примерно 4,2 мг/мл.
- 10 14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанную водную жидкую композицию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомальной солюбилизированной форме, получают перерастворением лиофилизата, содержащего иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и структуры, образующие липосомы.
- 15 15. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы.
- 20 16. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 15, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы, в количестве в диапазоне от примерно 5 до примерно 15 масс.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 12,5 масс.%, в пересчете на общую массу полученной фармацевтической композиции.
- 25 17. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 14-16, в которой указанные структуры, образующие липосомы, содержат двухслойную мембрану, полученную из вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов.
18. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 14-17, в которой указанные структуры, образующие липосомы, по меньшей мере частично присутствуют в однослойной форме.
- 30 19. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 14-18, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический

активный ингредиент по меньшей мере частично включен (или внедрен) в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.

20. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 14-19, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, CsA или L-CsA, преимущественно (например, в количестве по меньшей мере примерно 90% или даже по меньшей мере от примерно 95% до примерно 97,5%) включен в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.
5
21. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 17-20, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь натуральных фосфолипидов.
10
22. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 17-21, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот.
15
23. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 17-22, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 или схожего лецитина.
20
24. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 14-23, в которой указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ.
25. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 24, в которой по меньшей мере одно указанное неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы полисорбатов.
25
26. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 24 или 25, в которой указанное вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.
30

27. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 24-26, в которой массовое отношение фосфолипида к полисорбату выбрано из диапазона от примерно 15 : 1 до примерно 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например, примерно 13 : 1.
- 5 28. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 24-27, в которой массовое отношение (всех) фосфолипида(-ов) и неионогенного поверхностно-активного вещества, с одной стороны, к ингаляционному иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, в частности, к циклоспирину А (CsA), с другой стороны, выбрано из диапазона от примерно 5 : 1 до примерно 20 : 1, предпочтительно от примерно 8 : 1 до примерно 12 : 1 и более предпочтительно примерно 10 : 1.
- 10 29. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 24-28, в которой массовое отношение фосфолипида (лецитина) к неионогенному поверхностно-активному веществу и ингаляционному иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, в частности, к циклоспирину А (CsA), составляет от примерно 15 : 1 до примерно 5 : 0,3 до 0,5 и предпочтительно примерно 9 : 0,7 : 1.
- 15 30. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит одно или более дополнительных вспомогательных веществ.
- 20 31. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 30, в которой указанные одно или более дополнительных вспомогательных веществ выбраны из буферов и хелатообразующих агентов.
- 25 32. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция имеет форму дисперсии с осмолярностью в диапазоне от примерно 430 до примерно 550 мосмоль/кг.
- 30 33. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция имеет форму дисперсии с коэффициентом полидисперсности (PI), измеренным путем фотонной корреляционной спектроскопии, составляющим вплоть до примерно 0,50.
34. Фармацевтическая композиция для применения по пункту 32 или 33, в которой указанная дисперсия по существу не содержит видимые частицы.

35. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 32-34, в которой указанная дисперсия содержит липосомы с z-средним диаметром, измеренным путем фотонной корреляционной спектроскопии, в диапазоне от примерно 40 до примерно 100 нм.
- 5 36. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная выполненная с возможностью вибрации мембрана (110) разделяет резервуар (103) для текучей среды и камеру (105).
- 10 37. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная выполненная с возможностью вибрации мембрана (110) имеет выпуклую форму, изогнутую по направлению к той стороне мембраны, через которую высвобождается аэрозоль.
- 15 38. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная выполненная с возможностью вибрации мембрана (110) содержит от примерно 100 до примерно 400 отверстий на мм².
- 20 39. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное множество отверстий выполненной с возможностью вибрации мембраны (110) имеют форму конуса, сужающегося по направлению к стороне выполненной с возможностью вибрации мембраны, через которую высвобождается аэрозоль.
- 25 40. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанные отверстия в выполненной с возможностью вибрации мембране (110) имеют диаметр на выходе вплоть до 4,0 мкм при измерении путем сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).
- 30 41. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный генератор (101) аэрозоля содержит пьезоэлектрический элемент (такой как пьезоэлектрический кристалл в качестве генератора вибрации).
42. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент доставляется в легкие (или легкое) субъекта в количестве (доставляемая доза, ДД) по меньшей мере 70%, более

конкретно, в количестве в диапазоне от примерно 70% до примерно 80% от количества, вводимого субъекту.

43. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент вводят субъекту при общей производительности (TOR) по меньшей мере 200 мг/мин, более конкретно, при общей производительности в диапазоне от примерно 200 до примерно 250 мг/мин.
44. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой количество указанного ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, выдыхаемого субъектом, составляет вплоть до 10%, более конкретно, от примерно 4% до примерно 8% от общего количества активного ингредиента, вводимого субъекту.
45. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный аэрозоль, который вводят пациенту, содержит капли, и при этом по меньшей мере 50%, более конкретно, от примерно 60% до примерно 95% или, более конкретно, от примерно 70% до примерно 90% от общего числа капель имеют диаметр вплоть до 5 мкм (при измерении путем лазерной дифракции или на многоступенчатом каскадном импакторе, таком как описано выше) при измерении с использованием водной композиции, содержащей L-CsA в концентрации 4 мг/мл.
46. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой 1 мл фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, превращается в аэрозоль (распыляется) в течение периода времени вплоть до примерно 5 минут, в частности, в случаях, при которых вводят жидкую водную композицию, содержащую CsA в липосомальной солюбилизированной форме в концентрации 4 мг/мл.
47. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный мундштук (40) содержит:

корпус (46), задающий канал (47) для текучей среды от входного отверстия (41), выполненного с возможностью соединения с небулайзером

(100), до отверстия (42) для ингаляции, подлежащего размещению во рту пользователя; и

5 фильтр (30), содержащий основание (31) фильтра, сообщающееся по
текучей среде с каналом (47) для текучей среды, верхнюю часть (33) фильтра,
соединенную с возможностью отделения с основанием фильтра, и
фильтрующий материал (32), обеспеченный между основанием фильтра и
10 верхней частью фильтра, где верхняя часть фильтра имеет отверстие (36) для
выдоха, оборудованное односторонним клапаном (39), обеспечивающим
выведение текучей среды из канала для текучей среды через фильтрующий
материал наружу от мундштука при выдохе пациента через отверстие для
ингаляции;

 где корпус и основание фильтра представляют собой интегрированный
неразъемный блок.

48. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих
15 пунктов, в которой генератор (101) аэрозоля, камера (105) и мундштук (40)
расположены в указанном порядке вдоль продольного направления
небулайзера (100).

49. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих
20 пунктов, в которой указанный резервуар (103) для текучей среды или
переходник и камера (110) расположены в указанном порядке вдоль
продольного направления небулайзера (100).

50. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих
25 пунктов, в которой указанная камера (105) имеет длину (L_c) вдоль продольного
направления небулайзера, составляющую от 20 мм до 100 мм, в частности, от
50 мм до 100 мм.

51. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих
пунктов, в которой указанная камера (105) содержит внутреннюю полость с
объемом в диапазоне от примерно 75 до примерно 125 мл.

52. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих
30 пунктов, в которой указанная камера (105) оборудована отверстием для
окружающего воздуха (113) с односторонним клапаном (114), который позволяет

поступать окружающему воздуху извне небулайзера (100) в камеру (105) при вдохе субъекта через отверстие (42) для ингаляции мундштука (40).

53. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-52, в которой указанный интегрированный неразъемный блок, состоящий из корпуса (46) и основания (31) фильтра, представляет собой интегрированный неразъемный блок, являющийся деталью, отлитой под давлением.
54. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-53, в которой расстояние (D) между основанием (31) фильтра и отверстием (42) для ингаляции мундштука (40), если смотреть сбоку, составляет по меньшей мере 30 мм, предпочтительно по меньшей мере 35 мм, но не более 50 мм, предпочтительно не более 40 мм.
55. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-54, в которой максимальная высота (H) мундштука (40), если смотреть сбоку, составляет не более 90 мм, предпочтительно не более 85 мм.
56. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-55, в которой указанное удерживающее ребро (45) мундштука (40), которое размещается за зубами пользователя, обеспечено на верхней стороне корпуса (46) и/или на нижней стороне корпуса (46) рядом с отверстием (42) для ингаляции.
57. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-56, в которой передняя кромка (51) корпуса (46) вокруг отверстия (42) для ингаляции изогнута, если смотреть сверху и/или сбоку.
58. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-57, в которой указанное входное отверстие (41) имеет форму конуса, соединяемого посредством прессовой посадки с выступом (106) небулайзера (100).
59. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пунктов 47-58, в которой указанное отверстие (42) для ингаляции имеет овальную форму, если смотреть спереди, причем овальная форма имеет малую ось и большую ось, где основание (31) фильтра выходит из корпуса (46) по направлению вдоль малой оси.
60. Способ предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, включающий стадию введения ингаляционного иммуносупрессивного

макроциклического активного ингредиента указанному субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, содержащего иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент,

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером 100, при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

61. Способ по пункту 60, дополнительно включающий стадию

- обеспечения фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в виде водного жидкого раствора.

62. Применение ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента для получения фармацевтической композиции для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта путем ингаляции, где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля,

где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

63. Набор, содержащий

- фармацевтическую композицию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта; и

– небулайзер (100), содержащий:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

- b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и
- c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

64. Набор по пункту 63, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде предварительно полученной жидкой водной композиции.

65. Набор по пункту 64, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде лиофилизата, содержащего ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и стерильный жидкий водный носитель для перерастворения лиофилизата для получения жидкой фармацевтической композиции.

Следующие примеры служат для иллюстрации изобретения; тем не менее, следует понимать, что они не ограничивают объем изобретения:

ПРИМЕРЫ:

Пример 1:

1.1 Стадия 1: Получение липосомального раствора циклоспорина А:

1.1.1 Наполняли примерно 70% сосуда для получения (~104 л) водой для инъекций. Его дегазировали путем введения газообразного азота и нагревали до температуры 40-45 °С. Добавляли совместно 18,0 кг сахарозы, 450,0 дигидрата дигидрофосфата натрия, 612,0 г декагидрата гидрофосфата динатрия и 36,0 г эдетата натрия и для промывки использовали примерно 5% (8,0 л) воды для инъекций. Перемешивали смесь до получения прозрачного на вид раствора. Охлаждали раствор до 20-25°С и добавляли 6480,0 г соевого лецитина S100 (Lipoid S100) и перемешивали до получения однородной дисперсии. Затем добавляли 504,0 г полисорбата 80 HP (Tween 80) при

осторожном перемешивании, не допуская образования пены, и промывали контейнер, в котором хранился полисорбат, примерно 100 мл воды для инъекции. После этого добавляли 720,0 г циклоспорина А и примерно 5% (8 л) воды для инъекции и перемешивали смесь до образования однородной дисперсии.

- 5 1.1.2 Затем охлаждали полученную дисперсию до температуры от 5 до 10°C и гомогенизировали под высоким давлением 100 бар (10 МПа, первая стадия) и 1000 бар (100 МПа, вторая стадия), соответственно, в гомогенизаторе высокого давления GEA. Процедуру гомогенизации высокого давления проводили 9 раз (циклов).

- 10 1.1.3 Затем фильтровали полученную гомогенизированную суспензию через фильтр для снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм, как минимум, один раз и переносили в бак для наполнения/хранения.

1.2 Стадия 2: Асептическое наполнение, лиофилизация и упаковка

- 15 1.2.1 Стерилизовали стеклянные пробирки с объемом наполнения 10 мл в стерилизационном туннеле с горячим воздухом, охлаждали и наполняли аликвотами по 1,35 мл (дозировка 5 мг) дисперсии, полученной согласно стадии 1, как описано выше, после асептической стерилизации с применением 2 стерильных фильтров с размером пор 0,2 мкм, установленных между баком для наполнения/хранения и иглами для наполнения. Затем пробирки неплотно закрывали стерилизованными пробками для лиофилизации и помещали в лиофилизатор, т.е. GEA Lyovac FCM, и
20 лиофилизировали в соответствии с 72-часовым циклом лиофилизации.

- 1.2.2 После завершения лиофилизации пробирки автоматически плотно закрывались в камере лиофилизации. Забирали пробирки и закрывали колпачками с отрывной накладкой. Каждая пробирка содержала примерно 190 мг практически белого однородного пористого осадка лиофилизата, содержащего 5 мг циклоспорина А в
25 липосомальной солюбилизированной форме с максимальным содержанием остаточной влаги 2% (масс./масс.) и сроком хранения 3 года.

- 1.2.3 Состав лиофилизированного лекарственного продукта, полученного, как описано выше, приведен ниже в таблице 1:

Таблица 1:

Ингредиент	Количество на стандартную дозу	Количество, % (масс./масс.)
Циклоспорин А	5 мг	2,69
Полисорбат 80	3,5 мг	1,88
Lipoid S100	45 мг	24,18
Сахароза	125 мг	67,16
Дигидрат дигидрофосфата натрия	3,125 мг	1,68
Додекагидрат гидрофосфата динатрия	4,25 мг	2,28
Дигидрат эдетата динатрия	0,25 мг	0,13
Всего	186,125 мг	100,00

Пример 2: Перерастворение лиофилизированной композиции, содержащей циклоспорин А, для получения коллоидного раствора липосомального солюбилизированного циклоспорина А для распыления и ингаляции

2.1 Для получения коллоидного раствора, содержащего 10 мг липосомального солюбилизированного циклоспорина А, растворяли 372,3 мг аликвоту осадка лиофилизата, такого как получено выше согласно примеру 1, в 2,65 мл стерильного водного раствора хлорида натрия с концентрацией 0,25% (масс./об.) с получением молочно-белого водного раствора липосомального циклоспорина А для ингаляции с концентрацией CsA 4 мг/мл.

2.2 Состав перерастворенного лекарственного продукта, полученного, как описано выше, приведен ниже в таблице 2:

Таблица 2:

Ингредиент	Количество на стандартную дозу	Количество, % (масс./об.)
Циклоспорин А	10 мг	0,4
Полисорбат 80	7,5 мг	0,28
Lipoid S100	90 мг	3,6
Сахароза	250 мг	10
Дигидрат дигидрофосфата натрия	6,25 мг	0,25
Додекагидрат гидрофосфата динатрия	8,5 мг	0,34
Дигидрат эдетата динатрия	0,5 мг	0,02
Хлорид натрия	5,6 мг	0,22 или 0,23
Вода для инъекции	До 2,5 мл	До 100

Пример 3:

3.1 Проводили эксперименты по имитации дыхания согласно Евр.Фарм.2.9.44 с применением имитатора дыхания Compas 2 (PARI GmbH, Германия) с дыхательным паттерном, включавшим 500 мл дыхательного объема при частоте 15 вдохов/минута и отношении вдох/выдох 50:50.

3.2 Наполняли 2,4 мл композиции, такой как описано выше в примере 2.2, электронный небулайзер с выполненной с возможностью вибрации мембраной, содержащий мембрану, предназначенную для получения аэрозоля, частицы которого имели массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) в диапазоне от 2,4 до 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия. Небулайзер дополнительно содержал камеру для смешения объемом 94 мл. Соединяли небулайзер с синусоидальным насосом имитатора дыхания. Собирали капли аэрозоля, содержащего лекарственное средство, на 2 соединенных последовательно инспираторных фильтрах (фильтрующая подложка из полипропилена G300, PARI, в корпусе фильтра диаметром 6,5 см). Между инспираторным фильтром и имитатором дыхания устанавливали дополнительный фильтр (BB50 TE, Pall Filtersystems GmbH, Germany).

3.3 После полного распыления удаляли ингаляционные фильтры, экстрагировали содержимое и анализировали экстракты.

3.4 Результаты экспериментов по имитации дыхания, таких как описано выше, приведены ниже в таблице 3:

Таблица 3:

	Среднее значение	Среднеквадратическое отклонение (СКО)
Общая производительность (TOR) [мг/мин]	245	31
Доставляемая доза (ДД) [мг]	6,916	0,322
Доставляемая доза (ДД) [%]	72,0	3,4
Выдыхаемое количество [мг]	0,899	0,271
Выдыхаемое количество [%]	9,4	2,8
Остаток в небулайзере [мг]	1,253	0,379
Остаток в небулайзере [%]	13,1	4,0
Респирабельная доза ($РД \leq 5 \text{ мкм}$) [мг]	5,620	0,465
Респирабельная доза ($РД \leq 5 \text{ мкм}$) [%]	58,5	4,8
Завершение выработки аэрозоля [мин]	9,64	1,62
Автоматическое выключение [мин]	9,98	1,58

5 Пример 4:

4.1 Помимо этого, вырабатываемый аэрозоль был охарактеризован согласно USP, статья <1601>, соотв. Евр.Фарм.2.9.44, с применением импактора нового поколения (каскадный импактор нового поколения, NGI) для оценки распределения капелек распыляемого аэрозоля по аэродинамическим размерам при воздушном потоке 15,0 +/- 0,7 л/мин, температуре воздуха 23,0 +/- 2,0°C и относительной влажности 50,0 +/- 5,0%. Объем наполнения композицией, такой как описано в примере 2.2, составлял 2,4 мл. В процедуру USP были внесены изменения, и температуру импактора приводили в соответствие с температурой аэрозоля (18,0 +/- 1,0°C). Небулайзеры с прикрепленными мундштуками соединяли резиновым коннектором с индукционным портом NGI. Проводили распыление до автоматического выключения небулайзера.

4.2 Результаты экспериментов по определению характеристик аэрозоля (n=5), таких как описано выше, приведены ниже в таблице 4:

Таблица 4:

	Среднее значение	Среднеквадратическое отклонение (СКО)
Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) [мкм]	3,26	0,24
Геометрическое стандартное отклонение (GSD)	1,62	0,04
Мелкодисперсная доза (МДД ≤ 5 мкм) [мг]	6,951	0,475
Мелкодисперсная фракция (МДФ ≤ 5 мкм) [%]	81,2	4,7
Завершение выработки аэрозоля [мин]	10,1	1,18
Автоматическое выключение [мин]	10,41	1,25

Пример сравнения 1:

Повторяли процедуры согласно примерам 3 и 4 с использованием электронного небулайзера eFlow® Rapid (PARI GmbH, Germany), содержащего выполненную с

возможностью вибрации мембрану, предназначенную для получения аэрозоля,

частицы которого имеют массовый медианный аэродинамический диаметр 4,1 мкм при измерении 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия. Небулайзер

дополнительно содержал камеру для смешения объемом 48 мл. Результаты

приведены ниже в таблице 5:

Таблица 5:

	Среднее значение	Среднеквадратическое отклонение (СКО)
Общая производительность (TOR) [мг/мин]	192	17
Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) [мкм]	3,25	0,15
Геометрическое стандартное отклонение (GSD)	1,54	0,02
Мелкодисперсная фракция (МДФ ≤ 5 мкм) [%]	86,7	2,2
Доставляемая доза (ДД) [мг]	3,649	0,253
Доставляемая доза (ДД) [%]	36,5	2,5
Выдыхаемое количество [мг]	1,287	0,486
Выдыхаемое количество [%]	12,9	4,9
Остаток в небулайзере [мг]	4,704	0,407
Остаток в небулайзере [%]	47,0	4,1
Респирабельная доза (РД ≤ 5 мкм) [мг]	3,161	0,182
Респирабельная доза (РД ≤ 5 мкм) [%]	31,6	1,8
Завершение выработки аэрозоля [мин]	6,80	0,54
Автоматическое выключение [мин]	7,01	0,60

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный
иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения
для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у
субъекта,

где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в
виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической
композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

– резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической
композиции или переходник, выполненный с возможностью
соединения резервуара для текучей среды, и

– выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую
множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,
содержащего капли, имеющие массовый медианный
аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при
измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора
хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого
генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в
диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером
(100), где мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, в которой указанное
заболевание или состояние легких выбрано из группы, состоящей из астмы,
рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных,
фиброзных и интерстициальных заболеваний и воспалений легких,
облитерирующего бронхиолита (BOS) и острых и хронических реакций
отторжения трансплантата органа после трансплантации легких, и заболеваний,
вызванных ими.

3. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное заболевание или состояние легких представляет собой облитерирующий бронхолит (BOS) I или более тяжелой степени, в частности BOS I или II степени, в частности BOS I степени.
- 5 4. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент представляет собой циклоспорин А.
5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент присутствует в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA).
- 10 6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в концентрации в диапазоне от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл.
- 15 7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная жидкая водная композиция содержит циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA) в концентрации в диапазоне от примерно 3 мг/мл до примерно 5 мг/мл.
- 20 8. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую водную жидкую несущую среду.
9. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная водная жидкая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомальной солюбилизированной форме, получена перерастворением лиофилизата, содержащего указанный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и структуры, образующие липосомы.
- 25 10. Фармацевтическая композиция для применения по п.9, в которой указанные структуры, образующие липосомы, содержат двухслойную мембрану, полученную из вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов.
- 30

11. Фармацевтическая композиция для применения по п.10, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь натуральных фосфолипидов.
- 5 12. Фармацевтическая композиция для применения по п. 10 или 11, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот.
- 10 13. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.10-12, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 или схожего лецитина.
- 15 14. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ.
- 20 15. Фармацевтическая композиция для применения по п.14, в которой по меньшей мере одно указанное неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы полисорбатов.
- 25 16. Фармацевтическая композиция для применения по п. 14 или 15, в которой указанное вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.
- 30 17. Фармацевтическая композиция для применения по пп.15-16, в которой массовое отношение фосфолипида к полисорбату выбрано из диапазона от примерно 15 : 1 до примерно 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например примерно 13 : 1.
18. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы.

19. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы, в количестве в диапазоне от примерно 5 до примерно 15 масс.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 12,5 масс.%, в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.
20. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.9-19, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент по меньшей мере частично включен (или внедрен) в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.
21. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная выполненная с возможностью вибрации мембрана (110) имеет от примерно 100 до примерно 400 отверстий на мм².
22. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное множество отверстий выполненной с возможностью вибрации мембраны (110) имеют форму конуса, сужающегося по направлению к стороне высвобождения аэрозоля выполненной с возможностью вибрации мембраны.
23. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанные отверстия выполненной с возможностью вибрации мембраны имеют диаметр на выходе в диапазоне от примерно 1,5 мкм до примерно 3,0 мкм при измерении путем сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).
24. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент доставляется в легкие (или легкое) субъекта в количестве (доставляемая доза, ДД) по меньшей мере 70%, в частности в количестве в диапазоне от примерно 70% до примерно 80% от количества, вводимого субъекту.
25. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой аэрозоль, вводимый пациенту, содержит капли, и при этом от примерно 60% до примерно 95% от общего числа капель имеют диаметр вплоть

до 5 мкм (при измерении с помощью лазерной дифракции или на многоступенчатом каскадном импакторе, как описано выше) при измерении с использованием водной композиции, содержащей L-CsA в концентрации 4 мг/мл.

- 5 26. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент вводят субъекту при общей производительности (TOR), составляющей по меньшей мере 200 мг/мин, в частности при общей производительности в диапазоне от примерно 200 до
10 примерно 250 мг/мин.
27. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой количество указанного ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, выдыхаемого субъектом, составляет
15 вплоть до 10%, в частности от примерно 4% до примерно 8% от общего количества активного ингредиента, вводимого субъекту.
28. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой 1 мл фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, превращается в аэрозоль (распыляется) в течение периода времени вплоть до
20 примерно 5 минут.
29. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой мундштук (40) содержит:

корпус (46), задающий канал (47) для текучей среды от входного отверстия (41), выполненного с возможностью соединения с небулайзером
25 (100), до отверстия (42) для ингаляции, подлежащего размещению во рту пользователя; и

фильтр (30) выдоха, содержащий основание (31) фильтра, сообщающееся по текучей среде с каналом (47) для текучей среды, верхнюю часть (33) фильтра, соединенную с возможностью отделения с основанием (31) фильтра, и фильтрующий материал (32), обеспеченный между основанием (31) фильтра и верхней частью (33) фильтра, причем верхняя часть (33) фильтра имеет отверстие (36) для выдоха, оборудованное односторонним клапаном (39), обеспечивающим выведение текучей среды из канала (47) для текучей среды
30

через фильтрующий материал (32) наружу от мундштука (40) при выдохе пациента через отверстие для ингаляции;

причем корпус (46) и основание (31) фильтра представляют собой интегрированный неразъемный блок.

5 30. Набор, содержащий

– фармацевтическую композицию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта; и

10 – небулайзер (100), содержащий:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

– резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и

15 – выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля, содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

20

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

25 – мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), при этом мундштук имеет фильтр (30) выдоха.

31. Набор по п.30, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде предварительно полученной жидкой водной композиции.

30

32. Набор по п.31, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде лиофилизата, содержащего указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и стерильный жидкий водный носитель для перерастворения лиофилизата для получения жидкой фармацевтической композиции.
- 5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(по ст. 34РСТ, для рассмотрения на стадии экспертизы по существу в рамках программы РРН)

5

1. Фармацевтическая композиция, содержащая циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA), для применения для предотвращения или

лечения заболевания или состояния легких у субъекта,
где фармацевтическую композицию вводят субъекту путем ингаляции в
10 виде аэрозоля, и

где аэрозоль вырабатывается распылением фармацевтической композиции с применением небулайзера (100), содержащего:

а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:

- резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической
15 композиции или переходник, выполненный с возможностью
соединения резервуара для текучей среды, и
- выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую
множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,
содержащего капли, имеющие массовый медианный
20 аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при
измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора
хлорида натрия;

б) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого
генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в
25 диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

с) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером
(100), где мундштук имеет фильтр (30) выдоха;

при этом мундштук (40) содержит:

корпус (46), задающий канал (47) для текучей среды от входного отверстия (41),
30 выполненного с возможностью соединения с небулайзером (100), до отверстия
(42) для ингаляции, подлежащего размещению во рту пользователя; и

фильтр (30) выдоха, содержащий основание (31) фильтра, сообщаемое по
текучей среде с каналом (47) для текучей среды, верхнюю часть (33) фильтра,

соединенную с возможностью отделения с основанием (31) фильтра, и фильтрующий материал (32), обеспеченный между основанием (31) фильтра и верхней частью (33) фильтра, причем верхняя часть (33) фильтра имеет отверстие (36) для выдоха, оборудованное односторонним клапаном (39), обеспечивающим

5 выведение текучей среды из канала (47) для текучей среды через фильтрующий материал (32) наружу от мундштука (40) при выдохе пациента через отверстие для ингаляции;

причем корпус (46) и основание (31) фильтра представляют собой интегрированный неразъемный блок.

10 2. Фармацевтическая композиция для применения по п.1, в которой указанное заболевание или состояние легких выбрано из группы, состоящей из астмы, рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных заболеваний и воспалений легких, облитерирующего бронхиолита (BOS) и острых и хронических реакций

15 отторжения трансплантата органа после трансплантации легких, и заболеваний, вызванных ими.

3. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное заболевание или состояние легких представляет собой облитерирующий бронхиолит (BOS) I или более тяжелой степени, в частности BOS I или II степени, в частности BOS I степени.

20

4. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, содержащая циклоспорин А в концентрации в диапазоне от примерно 1 мг/мл до примерно 10 мг/мл.

5. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная жидкая водная композиция содержит циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме (L-CsA) в концентрации в диапазоне от примерно 3 мг/мл до примерно 5 мг/мл.

25

6. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция представляет собой жидкую композицию, содержащую водную жидкую несущую среду.

30

7. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная водная жидкая композиция, содержащая циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме, получена

перерастворением лиофилизата, содержащего циклоспорин А и структуры, образующие липосомы.

8. Фармацевтическая композиция для применения по п.7, в которой указанные структуры, образующие липосомы, содержат двухслойную мембрану, полученную из вещества, образующего мембрану, выбранного из группы фосфолипидов.
9. Фармацевтическая композиция для применения по п.8, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь натуральных фосфолипидов.
10. Фармацевтическая композиция для применения по п. 8 или 9, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот.
11. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.8-10, в которой указанное вещество, образующее мембрану, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 или схожего лецитина.
12. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере одно вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ.
13. Фармацевтическая композиция для применения по п.12, в которой по меньшей мере одно указанное неионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы полисорбатов.
14. Фармацевтическая композиция для применения по п. 12 или 13, в которой указанное вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.
15. Фармацевтическая композиция для применения по п.13 или 14, в которой массовое отношение фосфолипида к полисорбату выбрано из диапазона от примерно 15 : 1 до примерно 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например примерно 13 : 1.

16. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы.
- 5 17. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная композиция содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, предпочтительно сахарозы, в количестве в диапазоне от примерно 5 до примерно 15 масс.%, предпочтительно в диапазоне от примерно 7,5 до примерно 12,5 масс.%, в пересчете на общую массу фармацевтической композиции.
- 10 18. Фармацевтическая композиция для применения по любому из пп.7-17, в которой указанный циклоспорин А по меньшей мере частично включен (или внедрен) в двухслойную мембрану структур, образующих липосомы.
- 15 19. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанная выполненная с возможностью вибрации мембрана (110) имеет от примерно 100 до примерно 400 отверстий на мм².
- 20 20. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанное множество отверстий выполненной с возможностью вибрации мембраны (110) имеют форму конуса, сужающегося по направлению к стороне высвобождения аэрозоля выполненной с возможностью вибрации мембраны.
- 25 21. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанные отверстия выполненной с возможностью вибрации мембраны имеют диаметр на выходе в диапазоне от примерно 1,5 мкм до примерно 3,0 мкм при измерении путем сканирующей электронной микроскопии (СЭМ).
- 30 22. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент доставляется в легкие (или легкое) субъекта в количестве (доставляемая доза, ДД) по меньшей мере 70%, в частности в количестве в диапазоне от примерно 70% до примерно 80% от количества, вводимого субъекту.

23. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой аэрозоль, вводимый пациенту, содержит капли, и при этом от примерно 60% до примерно 95% от общего числа капель имеют диаметр вплоть до 5 мкм (при измерении с помощью лазерной дифракции или на многоступенчатом каскадном импакторе, как описано выше) при измерении с использованием водной композиции, содержащей L-CsA в концентрации 4 мг/мл.
24. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент вводят субъекту при общей производительности (TOR), составляющей по меньшей мере 200 мг/мин, в частности при общей производительности в диапазоне от примерно 200 до примерно 250 мг/мин.
25. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой количество указанного ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, выдыхаемого субъектом, составляет вплоть до 10%, в частности от примерно 4% до примерно 8% от общего количества активного ингредиента, вводимого субъекту.
26. Фармацевтическая композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, в которой 1 мл фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, превращается в аэрозоль (распыляется) в течение периода времени вплоть до примерно 5 минут.
27. Набор, содержащий
- фармацевтическую композицию, содержащую циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта; и
 - небулайзер (100), содержащий:
 - а) генератор (101) аэрозоля, содержащий:
 - резервуар (103) для текучей среды для хранения фармацевтической композиции или переходник, выполненный с возможностью соединения резервуара для текучей среды, и
 - выполненную с возможностью вибрации мембрану (110), имеющую множество отверстий, предназначенных для получения аэрозоля,

содержащего капли, имеющие массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) вплоть до примерно 4,0 мкм при измерении с использованием 0,9% (масс./об.) водного раствора хлорида натрия;

5 b) камеру (105) для временного размещения аэрозоля, вырабатываемого генератором (101) аэрозоля, имеющую внутреннюю полость объемом в диапазоне от примерно 50 до примерно 150 мл; и

 c) мундштук (40) для доставки субъекту аэрозоля, подаваемого небулайзером (100), где мундштук имеет фильтр (30) выдоха;

10 при этом мундштук (40) содержит:

 корпус (46), задающий канал (47) для текучей среды от входного отверстия (41), выполненного с возможностью соединения с небулайзером (100), до отверстия (42) для ингаляции, подлежащего размещению во рту пользователя; и

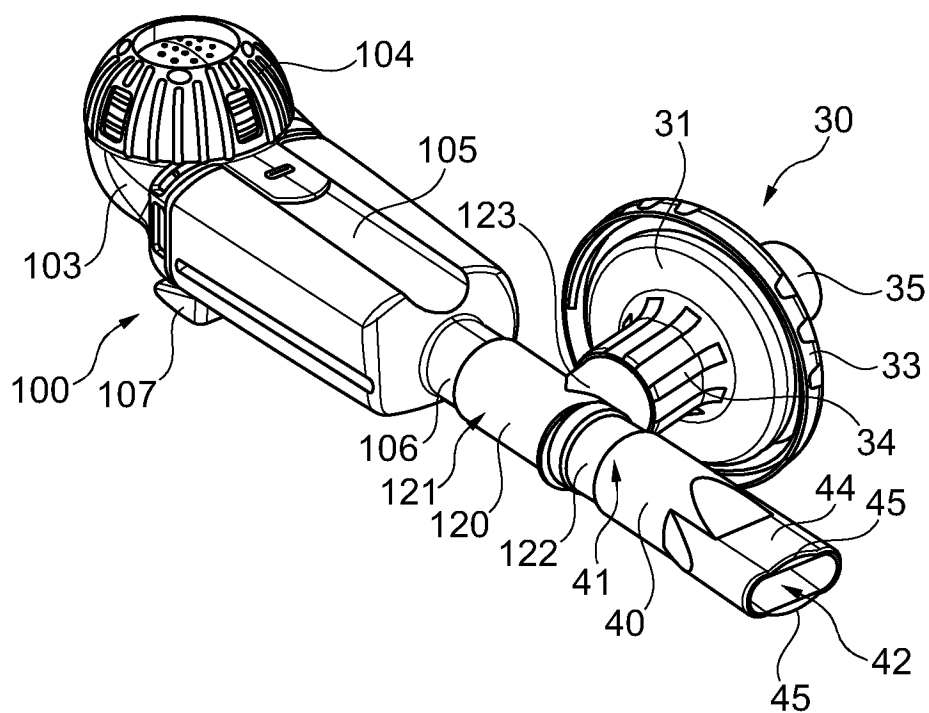
 фильтр (30) выдоха, содержащий основание (31) фильтра, сообщающееся по текучей среде с каналом (47) для текучей среды, верхнюю часть (33) фильтра, соединенную с возможностью отделения с основанием (31) фильтра, и фильтрующий материал (32), обеспеченный между основанием (31) фильтра и верхней частью (33) фильтра, причем верхняя часть (33) фильтра имеет отверстие (36) для выдоха, оборудованное односторонним клапаном (39), обеспечивающим выведение текучей среды из канала (47) для текучей среды через фильтрующий материал (32) наружу от мундштука (40) при выдохе пациента через отверстие для ингаляции;

 причем корпус (46) и основание (31) фильтра представляют собой интегрированный неразъемный блок.

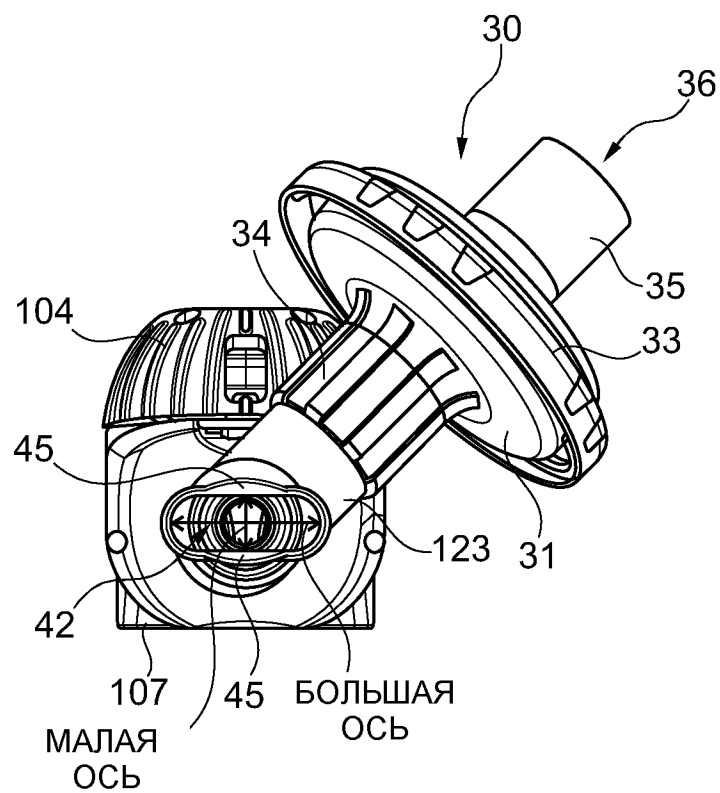
25 28. Набор по п.27, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде предварительно полученной жидкой водной композиции.

29. Набор по п.28, в котором указанная фармацевтическая композиция, содержащая циклоспорин А в липосомальной солюбилизированной форме, для применения для предотвращения или лечения заболевания или состояния легких у субъекта, обеспечена в виде лиофилизата, содержащего указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент и стерильный

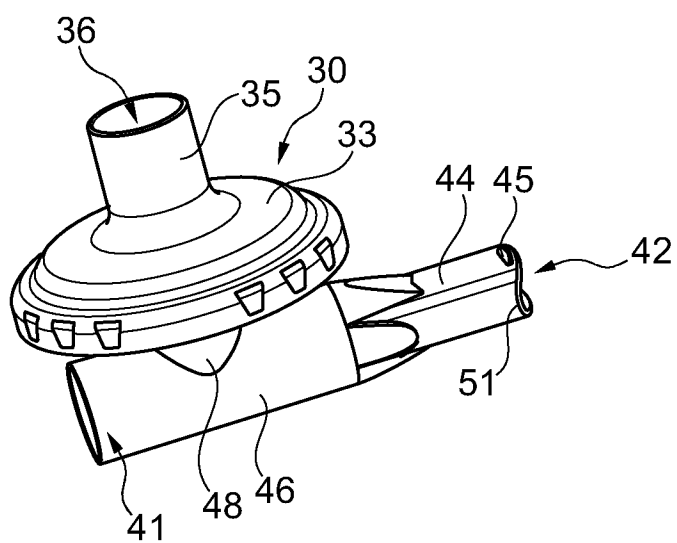
жидкий водный носитель для перерастворения лиофилизата для получения жидкой фармацевтической композиции.



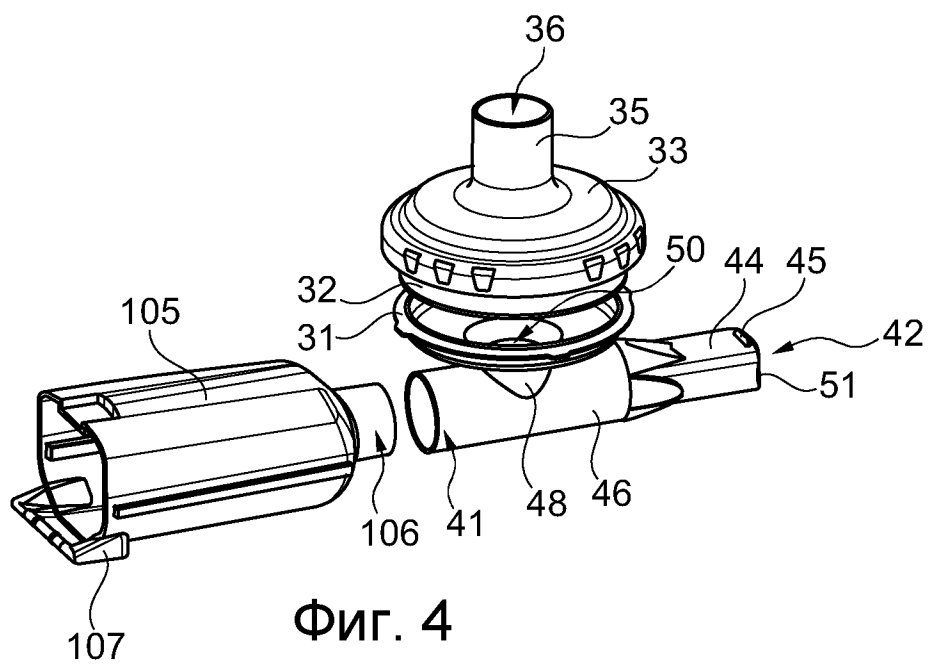
Фиг. 1



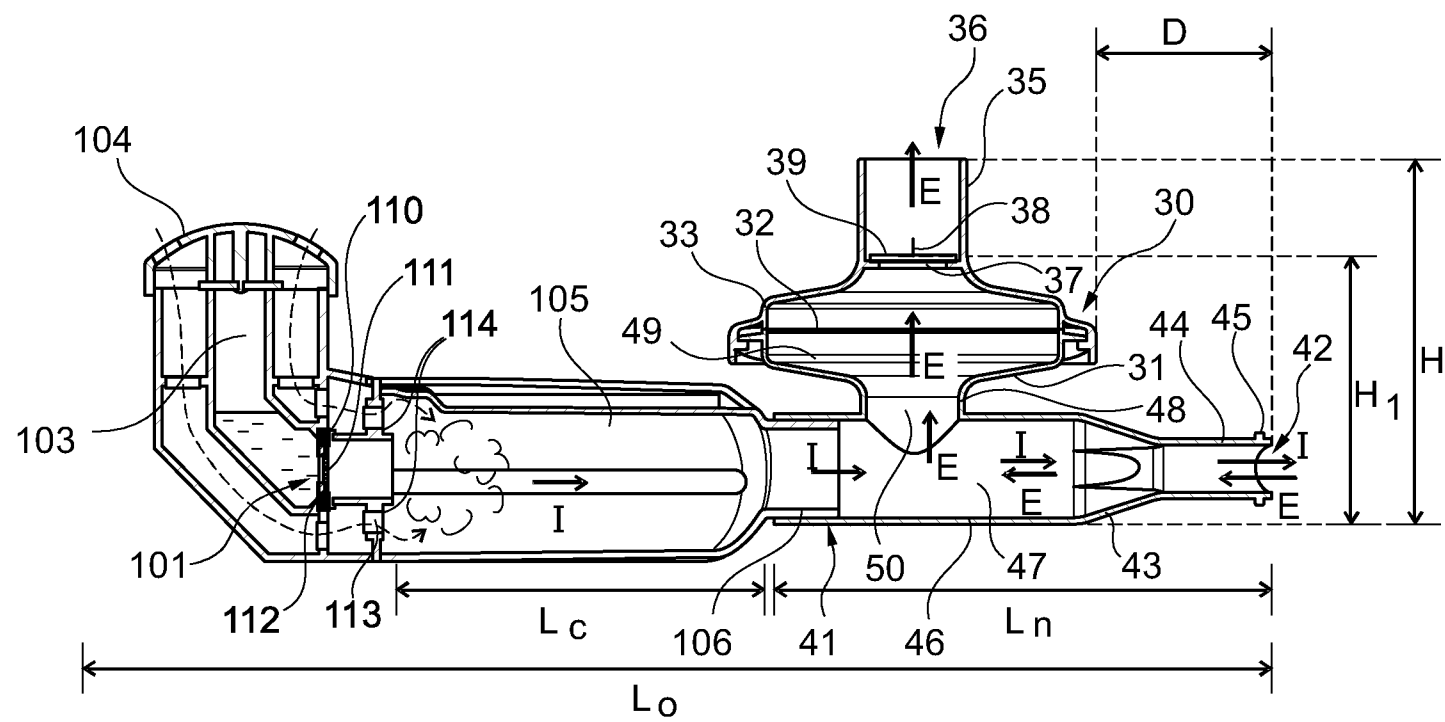
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5