

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202291228** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2022.10.21**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2020.12.21**

**(51)** Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/127* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01)  
*A61K 38/13* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)

---

**(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИСПЕРСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ**

---

**(31)** 19219340.7

**(32)** 2019.12.23

**(33)** EP

**(86)** PCT/EP2020/087471

**(87)** WO 2021/130170 2021.07.01

**(71)** Заявитель:

**ЗАМБОН С.П.А. (IT)**

**(72)** Изобретатель:

**Денк Оливер (DE)**

**(74)** Представитель:

**Нилова М.И. (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к способу получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, включающему следующие стадии: а) обеспечение смеси, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент; мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов; вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ; необязательно одно или более вспомогательных веществ и водный жидкий носитель; б) диспергирование смеси в порядке, предусмотренном на стадии а), для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе; и с) гомогенизация промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии б), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме.

---

**A1**

**202291228**

**202291228**

**A1**

# СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ДИСПЕРСИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к способу получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе. В частности, настоящее изобретение относится к способу получения дисперсий, содержащих циклоспорин А в липосомально солюбилизированной форме. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения лиофилизированных фармацевтических композиций, содержащих ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент, а также к лиофилизированным фармацевтическим композициям, которые могут быть получены таким способом.

## 15 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклоспорин (термины «Циклоспорин А, ЦсА» и «Циклоспорин» используются в данном документе взаимозаменяемо) представляет собой циклический олигопептид с иммуносупрессивной и ингибирующей активностью в отношении кальциневрина. Циклоспорин характеризуется селективным и обратимым механизмом иммуносупрессии за счет блокирования активации Т-лимфоцитов в результате выработки определенных цитокинов, вовлеченных в регуляцию указанных Т-клеток. Этот механизм включает, в частности, ингибирование синтеза интерлейкина-2, который также подавляет пролиферацию цитотоксичных Т-лимфоцитов, отвечающих, например, за отторжение чужеродных тканей. Механизм действия циклоспорина внутри клетки заключается в связывании так называемых циклофилинов или иммунофилинов, которые принадлежат к семейству белков, связывающих циклоспорин с высокой аффинностью. Затем образующийся комплекс циклоспорина и циклофилина блокирует серин-треонин-фосфатаза-кальциневрин. Уровень его активности, в свою очередь, позволяет регулировать активацию факторов транскрипции, таких как NF-КаррaВ или NFATр/c, которые играют важную роль в активации различных генов цитокинов, включая интерлейкин-2. Это приводит к блокировке иммунокомпетентных лимфоцитов на G0- или G1-фазе клеточного цикла, поскольку указанные белки, необходимые для клеточного деления, такие как интерлейкин-2, больше не вырабатываются. Т-хелперы, которые усиливают активность цитотоксичных Т-клеток, ответственных за отторжение, являются

предпочтительным участком воздействия циклоспорина. Кроме того, циклоспорин ингибирует синтез и высвобождение дополнительных лимфокинов, отвечающих за пролиферацию зрелых цитотоксичных Т-лимфоцитов и другие функции лимфоцитов. Способность циклоспорина блокировать интерлейкин-2 является ключевым фактором его клинической эффективности: реципиенты, имеющие хорошую переносимость трансплантата, отличаются низким уровнем вырабатываемого интерлейкина-2. Напротив, пациенты с явными признаками реакций отторжения, демонстрируют отсутствие ингибирования выработки интерлейкина-2.

Первым и на настоящий момент единственным циклоспорином, присутствующим на рынке (в 1980-х), является циклоспорин А (ЦсА). ЦсА по химическому строению представляет собой цикло-[[*(E)*-(2*S*,3*R*,4*R*)-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]. Доступность ЦсА стала началом новой эпохи в трансплантологии, поскольку с его помощью можно существенно увеличить долю трансплантированных органов, сохраняющих функциональную состоятельность в течение длительного периода времени. Первый препарат циклоспорина (Sandimmun<sup>®</sup> производства компании Sandoz) ранее уже продемонстрировал примерно 2-кратное увеличение процента успеха при пересадке почек. Новый препарат циклоспорина для приема внутрь (Neoral<sup>®</sup> производства компании Sandoz, впоследствии Novartis) с более высокой и устойчивой биодоступностью, появившийся в 1990-х годах, обеспечил более точное введение доз и дополнительно увеличил процент успеха операции. Даже с учетом нескольких новых разработок активных агентов, ЦсА по-прежнему остается широко используемым агентом при пересадке органов.

В настоящее время пересадка легкого может быть успешно осуществлена исключительно у пациентов, получающих ЦсА. С момента начала применения данного активного агента в клинической практике количество операций по пересадке легких во всех странах мира резко выросло. Это относится к пересадке как одного легкого, так и обоих легких. Пересадка легких, как правило, показана для пациентов с болезнью легких терминальной стадии, когда медикаментозное лечение не имеет успеха, а предполагаемая продолжительность жизни является короткой вследствие болезни. Пересадка одного легкого показана, например, в случае некоторых форм эмфиземы и фиброза, например, идиопатического фиброза легких. Пересадка обоих легких осуществляется в случае кистозного фиброза (муковисцидоза), первичной легочной гипертензии, эмфиземы с

общей недостаточностью, частых тяжелых инфекций, а также идиопатического фиброза легких с осложнениями на фоне рецидивирующих инфекций. В случае успешной пересадки легких качество жизни пациентов может быть улучшено до почти нормального уровня.

5 Однако в отличие от пересадки сердца, почек и печени, продолжительность жизни после пересадки легких все еще является относительно низкой и в среднем составляет лишь 5 лет. Это может быть обусловлено, среди прочего, отсутствием эффективного способа введения активного агента циклоспорина всем пациентам вследствие системных побочных эффектов, таких как почечная дисфункция, повышенные уровни креатинина и мочевины в сыворотке, повреждение почек со структурными изменениями, например, 10 интерстициальным фиброзом, повышенными уровнями билирубина и ферментов печени в сыворотке, гипертрихозом, тремором, усталостью, головной болью, гипертрофическим гингивитом, жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, такими как анорексия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, гастрит, гастроэнтерит, парестезия, жжение в 15 руках и ногах, артериальная гипертензия, повышенный уровень жиров в крови, угри, зуд, аллергические кожные реакции, гипергликемия, анемия, гиперурикемия, подагра, повышенная масса тела, отеки, язва желудка, судороги, нарушения менструального цикла, гиперкалиемия, гипомagneмия, приливы крови, эритема, зуд, мышечные судороги, мышечная боль, миопатия и т.д.

20 Таким образом, было бы желательно, чтобы, например, после пересадки легких или в случае некоторых других показаний имелась бы возможность целевого и тканеспецифического введения ЦсА, чтобы обеспечить лишь небольшую системную биодоступность активного агента и минимизировать влияние активного агента на здоровые ткани.

25 Подходящую лекарственную форму также можно использовать для лечения и предупреждения таких заболеваний, как астма, идиопатический фиброз легких, саркоидоз, альвеолит и паренхимальная болезнь легких (см.: *Drugs for the treatment of respiratory diseases*, под ред. Domenico Spina, Clive p. Page et. al., Cambridge University Press, 2003, ISBN 0521773210). Новые терапевтические аспекты также обеспечивают возможность местного 30 лечения возможных аутоиммунных заболеваний, таких как нейродерматит, псориаз, неспецифическая экзема, пролиферации или мутации в коже, а также лечение после пересадки кожи. Вызывающей интерес областью применения является офтальмология, например, для лечения после пересадки роговицы, кератоконъюнктивита или других инфекционных болезней глаз, которые имеют недостаточный ответ на

противовоспалительную терапию, например, при применении стероидов. Такая форма также пригодна для лечения кератита у животных, например, у собак.

Ранее предпринимались попытки местного применения циклоспорина, например, в форме масляных глазных капель в концентрации 1% и 2% (лекарственная форма согласно Федеральному закону Германии о лекарственных средствах с применением очищенного арахисового масла в качестве солюбилизатора) или в форме аэрозоля. Однако такой способ применения обычно не был эффективен, главным образом вследствие очень низкой растворимости активного агента в воде, что существенно затрудняет эффективное применение лекарственного средства. Таким образом, некоторые вспомогательные вещества для солюбилизации, которые могут быть использованы перорально, неприменимы в случае пульмонального применения по причине их непереносимости. Например, капсулы Sandimmun<sup>®</sup> Optoral (Novartis), которые содержат циклоспорин А, включают в состав концентрат микроэмульсии с этанолом, пропиленгликолем и существенным количеством поверхностно-активных веществ и, следовательно, образуют лекарственную форму, которая при вдыхании может вызывать тяжелые токсичные эффекты. Так же концентрат раствора для инфузий Sandimmun<sup>®</sup> (Novartis), который предназначен для инфузий, непригоден для ингаляции: единственными вспомогательными веществами в составе препарата являются этанол и поли(оксиэтилен)-40-касторовое масло. Препарат можно использовать только для инфузий, поскольку он уже разведен 0,9% раствором хлорида натрия или 5% раствором глюкозы в соотношении от 1 : 20 до 1 : 100. В результате получают большие объемы растворов, которые применяют с использованием инфузии, а не ингаляции.

В WO 2007/065588 A1 описаны жидкие фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективную дозу циклоспорина; водный жидкий носитель; первое солюбилизирующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов; и второе солюбилизирующее вещество, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ. Описанная композиция подходит для перорального, парентерального, назального, мукозального, местного и особенно пульмонального применения в форме аэрозоля.

В WO 2016/146645A1 описаны липосомальные лекарственные формы циклоспорина, которые предпочтительно содержат однослойные липосомы. Липосомы предпочтительно имеют средний диаметр не более примерно 100 нм в виде z-среднего значения при анализе методом фотонно-корреляционной спектроскопии и коэффициент

полидисперсности не более примерно 0,5 при анализе методом фотонно-корреляционной спектроскопии.

Предложенная композиция может быть представлена в твердой форме для разведения водным растворителем непосредственно перед ингаляцией. Твердая композиция может быть получена любым способом, подходящим для удаления растворителя из жидкой композиции. Предпочтительные примеры способов получения такой твердой композиции включают лиофилизацию и сушку распылением. Для защиты активного ингредиента в процессе сушки может быть целесообразно использовать лиопротекторные и/или объемообразующие агенты, такие как сахар или сахарный спирт, в частности, сахарозу, фруктозу, глюкозу, трегалозу, маннит, сорбит, изомальт или ксилит. Однако, что особенно важно, сахар добавляют в предварительно приготовленную композицию, содержащую ЦсА, инкапсулированный в липосомы.

Принимая во внимание высокие активности многих макроциклических иммуносупрессивных активных ингредиентов, таких как циклоспорин А, такролимус, сиролимус и/или эверолимус, а также с учетом потенциально серьезных нежелательных побочных эффектов, которые могут наблюдаться для этих сильнодействующих соединений при неправильном дозировании, очень важно, чтобы содержание этих активных ингредиентов в фармацевтических композициях, содержащих такие макроциклические иммуносупрессивные соединения, можно было точно контролировать в процессе производства. Это необходимо, чтобы избежать потенциально серьезных побочных эффектов, как описано выше, из-за передозировки этих соединений или во избежание недостаточной эффективности по причине недостаточной дозы, которая также может привести к серьезным осложнениям, таким как отторжение трансплантата.

Поэтому чрезвычайно важно, чтобы содержание макроциклического иммуносупрессивного активного агента можно было определять и контролировать на каждом этапе процесса производства фармацевтической композиции, содержащей такие активные ингредиенты.

При этом главным образом очень низкая растворимость в водном растворе многих макроциклических иммунодепрессантов, особенно циклоспорина А и такролимуса, считается проблемным фактором. Эти соединения обычно получают ферментацией и дополнительно очищают кристаллизацией. Физические свойства этих высокоочищенных соединений, к сожалению, имеют тенденцию изменяться с течением времени, например, в процессах агрегации, агглютинации или сгущения, в ходе которых образуются более крупные частицы, которые могут иметь различные, зачастую менее благоприятные

характеристики дисперсии или растворения. Это, в особенности при использовании не свежеприготовленного материала, может повысить риск неточных концентраций диспергированных или растворенных активных ингредиентов в процессе производства и в готовой лекарственной форме, соответственно.

5            Таким образом, целью настоящего изобретения является усовершенствованный способ получения фармацевтических композиций, содержащих ингаляционный иммуносупрессивный активный ингредиент, такого как циклоспорин А, такролимус, сиролимус, эверолимус или другие, характеристики которых в значительной степени не зависят от физических свойств, имеющих у макроциклического иммуносупрессивного  
10            активного ингредиента при доставке и применении.

Дополнительные цели настоящего изобретения будут понятны из представленного описания, в том числе из примеров реализации и формул изобретения.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15            В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, причем указанный способ включает стадии:

а)        обеспечение смеси, содержащей:

- 20            - ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент;
- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;
- 25            - необязательно одно или более вспомогательных веществ; и
- водный жидкий носитель;

б) диспергирование смеси, в порядке, предусмотренном на стадии а), для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном  
30            жидком носителе; и

с) гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии б), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный

макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к способу получения лиофилизированной фармацевтической композиции для разведения в водном жидком носителе, причем лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, и указанный способ включает получение дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, согласно способу по первому аспекту изобретения; и дополнительно включает стадию:

- d) удаление водного жидкого носителя, по меньшей мере частично, при лиофилизации с получением лиофилизированной фармацевтической композиции.

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме для разведения в водном жидком носителе, причем композиция получена или может быть получена способом по второму аспекту настоящего изобретения.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к лиофилизированной фармацевтической композиции по третьему аспекту изобретения для применения в качестве лекарственного средства для пульмонального применения.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термины «состоять из», «состоит из» и «состоящий из» в настоящем документе представляют собой так называемые ограниченные выражения, то есть означают наличие только указанных компонентов. Термины «содержат», «содержит» и «содержащий» в данном контексте представляют собой так называемые неограниченные выражения, означающие, что также может присутствовать или не присутствовать один или более дополнительных компонентов.

Термин «активный фармацевтический ингредиент» (также упоминаемый в данном документе как «АФИ») относится к любому типу фармацевтически активного соединения

или производного, подходящего для предупреждения, диагностики, стабилизации, лечения или, в общем случае, сдерживания развития патологического состояния, расстройства или заболевания.

5 Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте относится к дозе, концентрации или активности, пригодной для обеспечения требуемого фармакологического эффекта. В контексте настоящего изобретения термин «терапевтически эффективный» также относится к профилактической активности. Терапевтическую дозу следует определять в зависимости от индивидуального случая применения. С учетом характера и тяжести заболевания, способа применения, а также  
10 роста и состояния пациента, терапевтическую дозу следует определять способом, известным специалистам в данной области техники.

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

Термины в единственном числе не исключают множественное число; т.е. термины в единственном числе следует понимать как имеющие отношение к множественному числу, если согласно контексту очевидно не указано или не требуется иное. Иными  
20 словами, все упоминания характеристик или ограничений согласно настоящему изобретению в форме единственного числа имеют отношении к соответствующим характеристикам или ограничениям в форме множественного числа и наоборот, если отдельно не указано иное или если иное очевидно не предполагается контекстом, который имеется ввиду. Поэтому термины в форме единственного числа имеют такое же значение,  
25 как и термины «по меньшей мере один» или как «один или более», если не указано иное. Например, термин «ингредиент» имеет ввиду смесь ингредиентов и т.п.

При использовании в контексте данного изобретения термин «примерно» или «приблизительно» характеризует вариабельность, допустимую в фармацевтической промышленности и свойственную лекарственным препаратам, например, отклонения по  
30 содержанию вследствие производственных изменений и/или деструкции продукта с течением времени. Данный термин допускает любые отклонения, которые для продукции фармацевтической промышленности позволяют рассматривать оцениваемый продукт как биоэквивалент рассматриваемого продукта по заявленной эффективности для млекопитающих.

«По существу», «примерно», «приблизительно», «в значительной степени» и т.п. в отношении характеристики или значения соответствуют точной характеристике или точному значению, а также любой характеристике или значению, которые обычно соответствуют нормальному диапазону или вариабельности, допустимой в рассматриваемой области техники. Например, «по существу не содержит воду» означает, что в композицию специально не добавлена вода, но это не исключает присутствие остаточной влаги.

В контексте настоящего изобретения «коллоидный водный раствор» предпочтительно означает раствор без органического растворителя, состоящий из по существу 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 таком препарате. Кроме того, предпочтительно, что такой препарат представляет собой водный раствор или водный коллоидный раствор, т.е. однофазную жидкую систему. Такая система по существу не содержит диспергированные частицы с размером, превышающим размер коллоидных частиц. Обычно частицы размером менее примерно 1 мкм считаются коллоидными частицами, которые не образуют отдельную фазу и не приводят к образованию физической границы раздела фаз. Иногда частицы размером немного более 1 мкм также считают коллоидными. Однако, предпочтительно, коллоидные водные растворы в контексте настоящего изобретения в основном не содержат частиц, которые явно не относятся к коллоидным, т.е., например, частицы, имеющие диаметр 1 мкм или более.

Согласно первому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, включающий стадии

а) обеспечение смеси, содержащей:

- ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент;
- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;
- необязательно одно или более вспомогательных веществ; и

- водный жидкий носитель;

5 б) диспергирование смеси, в порядке, предусмотренном на стадии а), для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе; и

с) гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии б), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме.

10 Способ по данному первому аспекту настоящего изобретения подходит для получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме. Термин «дисперсия» согласно настоящему документу следует понимать в широком смысле и означает, если не указано иное, систему, в которой распределенные частицы в  
15 виде дисперсной фазы диспергируют в непрерывной фазе, в частности, в жидкой непрерывной фазе, особенно в водном растворе в виде непрерывной фазы.

«Ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент», используемый в контексте настоящего изобретения, следует интерпретировать в широком смысле и содержит иммуносупрессивные макроциклические активные ингредиенты,  
20 которые могут быть введены человеку или животному, предпочтительно человеку или теплокровному животному, в частности, человеку, путем ингаляции, в то время как во время такой ингаляции иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент или АФИ транспортируется по меньшей мере к части или области дыхательной системы указанного животного или человека, в частности, к легким указанного животного или  
25 человека.

В контексте настоящего изобретения иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент может представлять собой, например, циклоспорин А (далее также называемый «ЦсА»), такролимус, сиролимус и/или эверолимус, в частности, циклоспорин А и/или такролимус, более конкретно, циклоспорин А, при этом циклоспорин А с точки  
30 зрения химической структуры представляет собой 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-лейцил-N-метил-N-метил-L-метил-L-валил] (номер CAS 59865-13-3) и циклический пептид с иммуносупрессивной активностью.

В контексте настоящего изобретения циклоспорин А может быть использован в любом качестве или любом происхождении, которое подходит для получения фармацевтической композиции. Например, циклоспорин А может быть получен стандартными методами ферментации и, в конкретных вариантах реализации, может быть использован в любой подходящей форме, например, с любым размером частиц или формой порошка относительно процесса согласно настоящему изобретению.

Способ согласно настоящему изобретению позволяет получать ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический ингредиент, например, циклоспорин А, такролимус, сиролимус и/или эверолимус, или смесь, содержащую одно или более из этих соединений, в частности, циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме. Термин «липосомально солюбилизированная форма» согласно настоящему документу означает, что по меньшей мере один ингалируемый иммуносупрессивный макроциклический ингредиент, как описано выше, в частности, ЦсА, включен или внедрен в липосомообразующие структуры, которые будут образованы другими ингредиентами, в частности, мембранообразующим веществом, выбранным из группы фосфолипидов, и веществом, улучшающим растворимость, выбранным из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, как более подробно описано ниже. Однако липосомообразующие структуры, как указано в данном документе, могут иметь или не иметь сплошную или закрытую двухслойную мембрану. В конкретных вариантах реализации липосомообразующие структуры могут по меньшей мере частично присутствовать в однослойной форме или, предпочтительно, могут преимущественно присутствовать в однослойной форме. Термин «однослойные» в контексте настоящего документа означает, что соответствующие липосомообразующие структуры содержат лишь один слой, образованный одной липидной двухслойной мембраной, а не множеством липидных двухслойных мембран в слоистой структуре.

Согласно стадии процесса а) в соответствии с настоящим изобретением предложена смесь, содержащая в качестве первого ингредиента по меньшей мере один ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, как описано выше, в частности, ЦсА. В качестве второго ингредиента смесь, получаемая на стадии а), содержит мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, или смесь двух или более различных мембранообразующих веществ, выбранных из группы фосфолипидов.

Термин «мембранообразующее вещество» согласно настоящему документу 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 или обстоятельствах, более подробно описанных ниже.

Предпочтительные фосфолипиды, содержащиеся в липосомообразующих структурах согласно настоящему изобретению, представляют собой, в частности, смеси природных или обогащенных фосфолипидов, например, лецитины, такие как доступные в продаже Phospholipon<sup>®</sup> G90, 100 или Lipoid 90, S 100. Соответственно, в конкретных вариантах реализации мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь природных фосфолипидов.

Фосфолипиды представляют собой амфифильные липиды, которые содержат фосфор. Подобные вещества, также известные как фосфатиды, играют важную роль в природе, особенно в качестве веществ, образующих двойной слой компонентов биологических мембран, и в фармацевтической промышленности, где широко используются фосфолипиды, которые химически получены из фосфатидной кислоты. Последние представляют собой (как правило, дважды) ацетилированный глицерил-3-фосфат, в котором остатки жирных кислот могут иметь разную длину. Производные фосфатидных кислот 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 различных фосфолипидов, которые обычно содержат большую долю фосфатидилхолинов. Предпочтительные фосфолипиды согласно настоящему изобретению представляют собой лецитины, а также чистые или обогащенные фосфатидилхолины, такие как димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и дистеароилфосфатидилхолин.

В дополнительных конкретных вариантах реализации мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, которые должны находиться в смеси на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот. В дополнительных конкретных вариантах реализации мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, LLipoid 90, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon<sup>®</sup> G90, Phospholipon<sup>®</sup> 100 или схожего лецитина. В дополнительных конкретных вариантах реализации мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, выбрано из Lipoid S100, Lipoid S75, в частности, Lipoid S100.

Третий ингредиент смеси, который используют на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, представляет собой вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, или смесь двух или более различных веществ, улучшающих растворимость, выбранных из группы  
5  
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  
10  
участок молекулы. Они представляют собой мономерные, низкомолекулярные неионогенные поверхностно-активные вещества, а также неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие олигомерную или полимерную структуру. Примеры подходящих неионогенных поверхностно-активных веществ, пригодных в качестве  
15  
веществ, улучшающих растворимость, включаемых в состав смеси, полученной на стадии а) согласно настоящему изобретению, включают алкиловые простые эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбита и жирных кислот, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанолеат, сложные эфиры сорбита и жирных кислот, полоксамеры, витамин Е-TPGS (сукцинат D-α-токоферилполиэтиленгликоля 1000) и тилоксапол.

В конкретных вариантах реализации вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, может быть  
20  
выбрано из группы полисорбатов и витамина Е-TPGS, предпочтительно выбрано из группы полисорбатов. В особенно предпочтительном варианте реализации вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.

В качестве необязательного четвертого ингредиента смесь, которую получают на  
25  
стадию процесса а) согласно настоящему изобретению, может необязательно содержать одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества, как указано в настоящем документе, известны специалистам. Например, смесь, полученная на  
30  
стадии а) согласно настоящему изобретению, может необязательно содержать агенты, корректирующие pH, для регулирования pH, такие как физиологически приемлемые основания, кислоты или соли, необязательно в виде буферных смесей. В данном контексте термин «физиологически приемлемое» не означает, что одно из вспомогательных веществ должно быть переносимым как самостоятельный агент и в неразбавленной форме, что не относится, например, к раствору гидроксида натрия, и означает, что вещество должно

быть переносимым в той концентрации, в которой оно содержится в лиофилизированной фармацевтической композиции, особенно после восстановления.

Подходящие рН-регулирующие агенты или буферы для изменения рН могут быть выбраны, среди прочего, с учетом предполагаемого способа применения. Примеры потенциально пригодных вспомогательных веществ указанной 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, особенно натрия, кроме того, органические и неорганические кислоты, такие как, например, хлористоводородная 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 дополнительных конкретных вариантах реализации смесь, которую получают на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, может содержать одно или более дополнительных вспомогательных веществ, которые выбраны из хелатообразующих агентов, например, дигидрат эдетата динатрия, ЭДТА кальция-натрия, предпочтительно дигидрат эдетата динатрия.

Кроме того, смесь, получаемая на стадии а) согласно настоящему изобретению, может содержать или не содержать в качестве адьюванта осмотически активные вспомогательные вещества для доведения смеси до нужной осмоляльности после разведения, что важно в некоторых областях применения, например, в частности, для ингаляции, для обеспечения хорошей переносимости. Указанные адьюванты часто называют изотоническими агентами, при этом их добавление необязательно должно приводить к получению изотонической композиции после восстановления, но может обеспечивать изотоничность, близкую к физиологической осмоляльности, для достижения максимально возможной физиологической переносимости.

Особенно часто используемым изотонизирующим агентом является хлорид натрия, но он подходит не во всех случаях. В преимущественном варианте реализации настоящего изобретения смесь со стадии процесса а) не содержит хлорид натрия, за исключением, конечно, естественного количества хлорида натрия, которое также может содержаться в воде фармацевтического качества. В другом варианте реализации смесь со стадии процесса а) содержит в основном нейтральную соль в качестве изотонизирующего агента, который не является хлоридом натрия, а является, например, сульфатом натрия или фосфатом натрия. Однако следует отметить, что изотонизирующий агент также может

содержаться в водном жидком носителе, например, в форме водного раствора хлорида натрия (солевого раствора). Однако в таком случае также могут быть предпочтительны соли, отличные от солей натрия. Так, известно, что некоторые соли кальция и магния оказывают положительный или поддерживающий эффект при ингаляции растворов активного агента, возможно благодаря тому, что они препятствуют местному раздражению, вызванному таким способом применения, а также поскольку они обладают бронхорасширяющим действием, о котором в настоящее время сообщается в клинической литературе (например, Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375):2114-7), и/или поскольку они ингибируют адгезию микроорганизмов к протеогликанам слизистой оболочки дыхательных путей, обеспечивая косвенную поддержку мукоцилиарного клиренса как естественного механизма защиты организма от патогенов (K.W. Tsang et al., Eur. Resp. 2003. 21, 932-938). Преимущественным может быть, например, сульфат магния, который имеет очень хорошую пульмональную переносимость и может быть без проблем применен при ингаляции, а также хлорид кальция (1-10 ммоль).

В дополнительных конкретных вариантах реализации подходящие вспомогательные вещества, которые могут быть добавлены к смеси, получаемой на стадии а) настоящего изобретения, содержат сахараиды или сахара, такие как дисахариды, как более подробно описано ниже.

В качестве дополнительного ингредиента смесь, которую получают на стадии а) настоящего изобретения, содержит водный жидкий носитель или водную жидкую среду. Водный жидкий носитель или среда могут представлять собой воду или водный раствор фармацевтически приемлемых солей или изотонических агентов и предпочтительно могут быть стерильными. Однако в других предпочтительных вариантах реализации стерильный водный жидкий носитель представляет собой воду, предпочтительно стерилизованную или стерильную воду, например, воду, подходящую для инъекций.

В конкретных вариантах реализации способа согласно настоящему изобретению количество мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, который добавляют к смеси согласно стадии а), превышает количество вещества, повышающего растворимость, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ. В иллюстративных вариантах реализации массовое отношение мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, к веществу, улучшающему растворимость, выбранному из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно полисорбату,

выбрано в диапазоне от примерно 15 : 1 до примерно 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например, примерно 13 : 1.

5 В дополнительных конкретных вариантах реализации массовое отношение мембранообразующего(их) вещества (-ств), выбранного (-ых) из группы фосфолипидов, и вещества, повышающего растворимость, выбранного из группы неионогенных  
поверхностно-активных веществ, с одной стороны, к ингаляционному макроциклическому активному ингредиенту, в частности, ЦсА, который должен содержаться в смеси согласно  
стадии а), с другой стороны, составляет от примерно 5 : 1 до примерно 20 : 1,  
10 предпочтительно от примерно 8 : 1 до примерно 12 : 1 и более предпочтительно примерно 9 : 1.

В дополнительных конкретных вариантах реализации массовое отношение мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно  
лецитина, к веществу, повышающему растворимость, выбранному из группы  
15 неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно к полисорбату, и к ингалируемому иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, в частности, ЦсА, составляет от примерно 15 : 1 : 1,5 до примерно 5 : 0,3 : 0,5 и  
предпочтительно примерно 9 : 0,7 : 1.

В дополнительных конкретных вариантах реализации массовое отношение мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, описанных выше,  
20 к ингаляционному иммуносупрессивному макроциклическому активному ингредиенту, в частности, ЦсА, выбрано в диапазоне от примерно 8 : 1 до примерно 11 : 1,  
предпочтительно от примерно 8,5 : 1 до примерно 10 : 1, например, примерно 9 : 1.

В иллюстративных вариантах реализации смесь, которую получают на стадии  
25 процесса а) согласно настоящему изобретению, может содержать ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, в концентрации, выбранной в диапазоне от примерно 1 г/л до примерно 7 г/л или от примерно 2 г/л до примерно 6 г/л, или от примерно 3 до примерно 5 г/л, например, 4 г/л.

В дополнительных иллюстративных вариантах реализации смесь, получаемая на  
30 стадии а) согласно настоящему изобретению, может содержать мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, как описано выше, в частности, Lipoid, например, Lipoid S100, в концентрации, выбранной в диапазоне от примерно 20 г/л до примерно 60 г/л или от примерно 30 г/л до примерно 50 г/л, или от примерно 30 г/л до примерно 40 г/л.

В дополнительных иллюстративных вариантах реализации смесь, получаемая на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, может содержать вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, как описано выше, в частности, полисорбат, например, полисорбат 80, в концентрации, выбранной в диапазоне от примерно 1 г/л до примерно 5 г/л, в частности, выбранной в диапазоне от примерно 2 г/л до примерно 4 г/л или от примерно 2,5 г/л до примерно 3,5 г/л.

В конкретных вариантах реализации смесь, которую получают на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, может содержать по меньшей мере один сахарид или сахар, в частности, по меньшей мере один дисахарид в качестве вспомогательного вещества. Дисахарид, который может содержаться в смеси согласно стадии процесса а), в конкретных вариантах реализации изобретения может быть выбран из группы, состоящей из сахарозы (сукрозы; термины «сахароза» и «сукроза» в настоящем документе являются взаимозаменяемыми и используются в качестве синонимов для обозначения  $\beta$ -D-фруктофуранозил- $\alpha$ -D-глюкопиранозид; номер CAS 57-50-1), лактозы ( $\beta$ -D-галактопиранозил- (1 $\rightarrow$ 4) -D-глюкоза; номер CAS 63-42-3) и трегалозы ( $\alpha$ -D-глюкопиранозил- (1 $\rightarrow$ 1) - $\alpha$ -D-глюкопиранозид; номер CAS 99-20-7). В конкретных вариантах реализации смесь, получаемая на стадии процесса а), содержит сахарозу в качестве вспомогательного вещества.

В дополнительных конкретных вариантах реализации смеси, получаемые на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, отношение массы выбранного по меньшей мере одного сахара или дисахарида, предпочтительно сахарозы, к массе циклоспорина А в смеси, получаемой на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, выбрано в диапазоне 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 от примерно 22,5 : 1 до примерно 27,5 : 1.

Соответственно, в дополнительных иллюстративных вариантах реализации смесь, которую получают на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, может содержать дисахарид, в частности, сахарозу, трегалозу и/или лактозу, в частности, сахарозу в концентрации, выбранной из диапазона от примерно 60 г/л до примерно 140 г/л или от примерно 80 г/л до примерно 120 г/л, или от примерно 90 г/л до примерно 110 г/л.

Для получения смеси на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению, выбранные ингредиенты, такие как описано выше, могут быть добавлены в подходящий сосуд, например, сосуд для перемешивания, и могут быть перемешаны с использованием

стандартных методов до получения однородной смеси. В конкретных вариантах реализации ингредиенты могут быть добавлены в сосуд одновременно или последовательно, по мере необходимости. Например, выбранный водный жидкий носитель или носитель, такой как стерилизованная вода, может быть добавлен в сосуд в качестве первого ингредиента.

В дополнительных иллюстративных вариантах реализации выбранные вспомогательные вещества затем могут быть добавлены к водному жидкому носителю, в частности, воде, и перемешаны до достижения достаточного или полного растворения. К полученной смеси или раствору дополнительные ингредиенты могут быть добавлены полностью и сразу или последовательно. Например, может быть добавлено выбранное мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, и полученная смесь перемешивается до получения достаточно однородной дисперсии. После этого выбранное вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, может быть добавлено к смеси и перемешано до образования достаточно однородной дисперсии. Наконец, согласно примерным вариантам реализации, выбранный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, может быть добавлен и перемешан до получения достаточно однородной дисперсии.

Получение смеси на стадии процесса а) согласно настоящему изобретению может быть выполнено примерно при комнатной температуре или, в зависимости от определенных компонентов, подлежащих добавлению или растворению, выше или ниже комнатной температуры, как правило, при температуре, выбранной в диапазоне от примерно 0 °С или от примерно 5 °С до примерно 45 °С или до примерно 50 °С. В конкретных вариантах реализации изобретения некоторые компоненты, в частности, вспомогательные вещества или соли, могут быть добавлены при повышенной температуре, например, в диапазоне от примерно 35 °С до примерно 50 °С или от примерно 40 °С до примерно 45 °С, после чего температура может быть снижена, например, до комнатной температуры или ниже, например, до температуры, выбранной в диапазоне от примерно 0 °С или от примерно 5 °С до примерно 25 °С, или от примерно 15 °С до примерно 25 °С, в зависимости от дополнительных ингредиентов или компонентов, подлежащих добавлению или растворению. В некоторых случаях, например, для полного растворения определенных ингредиентов, дополнительные количества воды или выбранного водного жидкого носителя могут быть добавлены к смеси или могут быть удалены из смеси методами, известными специалисту в данной области техники. Затем

полученную жидкую водную смесь можно подвергать стадии процесса b), как описано ниже.

Согласно стадии b) процесса согласно настоящему изобретению смесь, полученную на стадии a), диспергируют с образованием промежуточной водной дисперсии, содержащей по меньшей мере один ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, в водном жидком носителе. Для выполнения диспергирования согласно стадии b) смесь, полученную согласно стадии a), как описано выше, можно перенести в сосуд, пригодный для диспергирования смеси, или, в альтернативных вариантах реализации изобретения, диспергирование можно проводить в том же сосуде с тем же устройством, что и на стадии a). Подходящие сосуды могут представлять собой, например, сосуды, изготовленные из материала, подходящего для получения фармацевтических композиций, например, из подходящих полимерных материалов или предпочтительно из нержавеющей стали. В зависимости от общего конечного объема диспергируемой смеси, сосуд может иметь объем, как правило, в диапазоне от примерно 100 л до примерно 1000 л, часто от примерно 400 л до примерно 700 л. В конкретных вариантах реализации выбираемый объем сосуда в основном превышает конечный общий объем диспергируемой смеси, в конкретных вариантах реализации по меньшей мере на 50% или даже по меньшей мере на 10% от общего конечного объема диспергируемой смеси. В дополнительных конкретных иллюстративных вариантах реализации сосуд может иметь (внутренний) диаметр в диапазоне от примерно 700 мм до примерно 1400 мм, от примерно 700 мм до примерно 1000 мм или от примерно 850 мм до примерно 950 мм или до примерно 920 мм.

Как правило, диспергирование согласно стадии b) процесса в соответствии с настоящим изобретением проводят с использованием диспергатора, пригодного для диспергирования жидких смесей, в частности водных жидких смесей, содержащих дополнительные компоненты, как описано выше, в количествах и концентрациях, также подробно описанных выше. Выбранный диспергатор может быть, например, переносным или, другими словами, может погружаться и удаляться из водной смеси, подлежащей диспергированию. Однако в дополнительных вариантах реализации диспергатор может быть прочно прикреплен или встроен в сосуд, в котором проводят диспергирование. В дополнительных вариантах реализации диспергатор может быть размещен между двумя сосудами в качестве встроенного диспергатора, как более подробно описано ниже.

В конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) проводят с использованием роторно-статорного диспергатора. Роторно-статорные диспергаторы

известны специалистам в данной области техники и коммерчески доступны, например, устройства производства IKA-Werke GmbH & Co KG, Германия, такие как диспергаторы периодического действия ULTRA-TURRAX® UTE. Роторно-статорные диспергаторы обычно содержат ротор, выполненный с возможностью вращения с высокой скоростью в соответствующем статоре, при этом как ротор, так и статор, погружены в диспергируемую смесь. В конкретных вариантах реализации ротор и/или статор содержат множество зубьев. Как правило, эти зубья прочно прикреплены к основанию ротора или статора и предпочтительно ориентированы параллельно основной оси вращения указанного ротора или главного приводного вала диспергатора, соединяющего двигатель диспергатора с ротором. Зубья могут быть расположены по соответствующей окружности ротора и/или статора, соответственно, как правило, в виде рядов зубьев. Следует отметить, что как ротор, так и/или статор могут иметь только один ряд зубьев или множество рядов зубьев, которые затем обычно расположены концентрично относительно основной оси вращения диспергатора. Смесь, подлежащая диспергированию, при вращении ротора, обычно пропускается через зазоры между зубьями или рядами зубьев ротора и/или статора, в результате на смесь, подлежащую диспергированию, воздействует срезающее усилие.

В дополнительных конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) согласно настоящему изобретению также может быть проведено с использованием встроенного диспергатора. Встроенные диспергаторы являются коммерчески доступными, например, устройства производства IKA-Werke GmbH & Co KG, Германия, такие как встроенные диспергаторы ULTRA-TURRAX® UTL. Такие встроенные диспергаторы обеспечивают, например, непрерывное диспергирование смеси или диспергирование смеси из первого сосуда А во второй сосуд В и наоборот, в результате диспергируемая смесь непрерывно загружается в (наружный) диспергатор.

В качестве показателя усилия сдвига, действующего на диспергируемую смесь, можно использовать «градиент скорости сдвига» или так называемую «скорость сдвига». Показатель «градиент скорости сдвига», используемый в данном документе, особенно при использовании роторно-статорного диспергатора, имеющий единицы измерения  $[1/c]$  или  $[c^{-1}]$ , может быть определен путем деления окружной скорости ротора, измеренной в  $[m/c]$ , как более подробно описано ниже, на расстояние или так называемую ширину зазора между ротором и статором в  $[m]$ , полученного по формуле (I):

$$(I) \quad F_R = v_u / ds$$

где  $F_R$  - градиент скорости сдвига,  $v_u$  - окружная скорость ротора и  $ds$  - ширина зазора между статором и ротором, а окружная скорость ротора рассчитывается по формуле (II):

$$(II) \quad v_u = d \cdot \pi \cdot n/60$$

5 где  $d$  - диаметр ротора, а  $n$  - скорость вращения ротора в об/мин (число оборотов в минуту).

В конкретных вариантах реализации изобретения, в которых используется роторно-статорный диспергатор, как описано выше, ротор, как правило, может иметь диаметр в диапазоне от примерно 50 мм до примерно 150 мм или от примерно 60 мм до примерно 140 мм. В частности, в случаях, когда используется погружной или периодический диспергатор, как описано выше, ротор может иметь диаметр в диапазоне от примерно 80 мм до примерно 120 мм или в диапазоне от примерно 90 мм до примерно 110 мм, например, от примерно 95 мм до примерно 105 мм. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, в которых используется встроенный диспергатор, как 15 более подробно описано ниже, ротор может иметь диаметр, выбранный в диапазоне от примерно 100 мм до примерно 140 мм или от примерно 110 мм до примерно 130 мм. В дополнительных вариантах реализации соответствующий статор обычно выполнен с возможностью размещения вокруг соответствующего ротора. В связи с этим, (внутренний) диаметр пространства, в котором размещается соответствующий ротор, 20 обычно соответствует диаметру ротора с учетом двукратного зазора между ротором и статором. В конкретных вариантах реализации указанный зазор обычно не превышает примерно 4 мм, примерно 3 мм или примерно 2 мм и может быть выбран в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 2 мм или от примерно 0,5 до примерно 1,5 мм, или от примерно 0,7 до примерно 0,9 мм. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется встроенный диспергатор, зазор (величина кольцевого зазора) может быть выбран в диапазоне от примерно 0,1 мм до 25 примерно 0,6 мм или от примерно 0,2 мм до примерно 0,5 мм, или от примерно 0,3 до примерно 0,4 мм.

В конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) 30 выполняют с градиентом скорости сдвига (скорости сдвига) по меньшей мере 22000 1/с (двадцать две тысячи 1/с) или по меньшей мере 24000 1/с, или по меньшей мере 25000 1/с. В дополнительных конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) может быть выполнено с градиентом скорости сдвига (скоростью сдвига), выбранным в диапазоне от примерно 22000 1/с до примерно 120000 1/с или от примерно 22000 1/с до

примерно 100000 1/с. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях использования погружного или периодического диспергатора, диспергирование согласно стадии процесса б) может быть выполнено с градиентом скорости сдвига от примерно 24000 1/с до примерно 80 000 1/с или от примерно 60 000 1/с, или от примерно 25000 1/с до примерно 55 000 1/с, или от примерно 22 000 1/с, или от примерно 25 000 1/с до примерно 40 000 1/с, или от примерно 25 000 1/с до примерно 38 000 1/с, или от примерно 27 000 1/с, или от примерно 28 000 1/с до примерно 37 000 1/с, или от примерно 30 000 до примерно 37 000 1/с.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется встроенный диспергатор, диспергирование согласно стадии процесса б) может быть выполнено с градиентом скорости сдвига от примерно 40 000 1/с до примерно 110 000 1/с или от примерно 100 000 1/с, или от примерно 45 000 1/с до примерно 90 000 1/с, или от примерно 50 000 1/с, или от примерно 55 000 1/с до примерно 85 000 1/с, или от примерно 60 000 1/с до примерно 85 000 1/с, или от примерно 65 000 1/с до примерно 75 000 1/с.

В конкретных вариантах реализации ротор и статор могут иметь множество зубьев, как описано выше. Количество зубьев, соединенных со статором и с ротором, может быть выбрано независимо друг от друга. В конкретных вариантах реализации количество зубьев ротора и статора составляет по меньшей мере примерно 10 или по меньшей мере примерно 15, или по меньшей мере примерно 20. Количество зубьев ротора, как правило, может быть выбрано в широком диапазоне, часто превышающем по 50, 75 или даже 100 зубьев. В конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется погружной или периодический диспергатор, ротор может иметь количество зубьев, выбранных в диапазоне от примерно 10 до примерно 75 или от примерно 10 или 15 до примерно 40 или 50, или от примерно 20 до примерно 35. Количество зубьев статора в целом может быть независимо выбрано в широком диапазоне, часто превышающем по 50, 75 или даже 100 зубьев. В конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется погружной или периодический диспергатор, статор имеет количество зубьев, выбранных в диапазоне от примерно 10 до примерно 75 или от примерно 10 или 15 до примерно 40 или 50, или от примерно 20 до примерно 35. В этих случаях отдельные зубья могут быть расположены на определенном расстоянии друг от друга, как правило, примерно 15 или 10 мм или ниже, например, в диапазоне от примерно 1 мм до примерно 8 мм или от примерно 2 мм до примерно 6 мм, например, примерно 4 мм.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случае использования встроенного диспергатора, ротор может иметь количество зубьев, выбранных в диапазоне от примерно 10 до примерно 75 или от примерно 20 или 30 до примерно 60 или 50, или от примерно 35 до примерно 45. В этих случаях статор может  
5 иметь количество зубьев, выбранных в диапазоне от примерно 30 до примерно 80 или от примерно 35 или 40 до примерно 75 или 70, или от примерно 45 или 40 до примерно 60. В этих случаях отдельные зубья могут быть расположены на определенном расстоянии друг от друга, как правило, примерно 10 или 5 мм или ниже, например, в диапазоне от примерно 0,5 мм до примерно 5 мм или от примерно 1 мм до примерно 2,5 мм. В  
10 частности, в случаях, когда используется встроенный диспергатор, расстояние между зубьями статора друг относительно друга и зубьями ротора друг относительно друга может отличаться, например, от примерно 1,0 мм до примерно 2,0 мм, например, 1,6 мм для статора и от примерно 1,5 мм до примерно 2,5 мм, например, 2,0 мм для ротора.

В качестве дополнительного показателя усилий сдвига, оказываемых на смесь, подлежащую диспергированию согласно стадии процесса б) согласно настоящему изобретению, может быть использована «частота сдвига». Показатель «частота сдвига», используемый в настоящем документе, особенно для роторно-статорного диспергатора, имеющий единицы измерения [1/с] или [с<sup>-1</sup>], определяют путем умножения скорости вращения ротора [1/с] на количество зубьев ротора и количество зубьев статора согласно  
20 формуле (III):

$$(III) \quad F_s = n \cdot S_{\text{Ротор}} \cdot S_{\text{Статор}}$$

где  $F_s$  - частота сдвига,  $n$  - частота вращения ротора, измеренная в [1/с], а  $S_{\text{ротор}}$  и  $S_{\text{статор}}$  - число зубьев ротора и статора, соответственно.

В конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии процесса б) согласно настоящему изобретению осуществляют при частоте сдвига по меньшей мере 42000 1/с или по меньшей мере 44000 1/с, или по меньшей мере 45000 1/с. В  
25 дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется погружной или периодический диспергатор, диспергирование согласно стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 42000 1/с до примерно 140000 1/с или от примерно 42000 1/с до примерно 120000 1/с, или от примерно 45000 1/с до примерно 100000 1/с. В дополнительных конкретных вариантах реализации в указанных случаях градиент скорости сдвига может быть выбран в  
30 диапазоне от примерно 50000 1/с до примерно 140000 или до примерно 100000 1/с, или от

примерно 50000 1/с до примерно 80000 1/с, или от примерно 55000 1/с до примерно 75000 1/с или до примерно 70 000 1/с.

В дополнительных конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии процесса b) согласно настоящему изобретению, особенно в случаях, когда  
5 используется погружной или периодический диспергатор, может выполняться при комбинации определенного градиента скорости сдвига с определенной частотой сдвига, например, градиента скорости сдвига (скорости сдвига) по меньшей мере 22000 1/с (двадцать две тысячи 1/с) или по меньшей мере 24000 1/с, или по меньшей мере 25000 1/с и частоты сдвига по меньшей мере 42000 1/с или по меньшей мере 44000 1/с, или по  
10 меньшей мере 45000 1/с. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, в которых используется погружной диспергатор, диспергирование согласно стадии b) может быть выполнено при градиенте скорости сдвига, выбранном в диапазоне от примерно 28000 1/с до примерно 37000 1/с или от примерно 30000 до примерно 37000 1/с и при частоте сдвига от примерно 50000 1/с до примерно 80000 1/с или от примерно  
15 55000 1/с до примерно 75000 1/с или до примерно 70000 1/с.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется встроенный диспергатор, как описано выше, диспергирование согласно стадии b) может быть выполнено при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 100000 1/с до примерно 200000 1/с или от примерно  
20 110000 1/с до примерно 190000 1/с, или от примерно 120000 1/с до примерно 180000 1/с. В дополнительных конкретных вариантах реализации в подобных случаях градиент скорости сдвига может быть выбран в диапазоне от примерно 130000 1/с до примерно 170000 или от примерно 140000 1/с до примерно 160000 1/с.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, в которых  
25 используется встроенный диспергатор, как описано выше, диспергирование согласно стадии b) может быть выполнено с градиентом скорости сдвига, выбранным в диапазоне от примерно 55000 1/с до примерно 85 0001/с или от примерно 60000 1/с до примерно 85000 1/с, или от примерно 65000 1/с до примерно 75000 1/с, и частотой сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 120000 1/с до примерно 180000 1/с или от примерно  
30 130000 1/с до примерно 170000, или от примерно 140000 1/с до примерно 160000 1/с.

Как уже упоминалось выше, диспергирование согласно стадии b) может быть проведено с использованием погружного диспергатора или, иными словами, диспергатора, который неподвижно расположен в диспергирующем сосуде или который может быть погружен в диспергируемую смесь с возможностью снятия. Однако в

альтернативных вариантах реализации диспергирование согласно стадит b) может быть выполнено с использованием встроенного диспергатора, как описано выше. Тем не менее, в дополнительных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) процесса настоящего изобретения может быть выполнено с использованием как

5 погружного диспергатора (или множества погружных диспергаторов одновременно), так и встроенного диспергатора. В дополнительных конкретных вариантах реализации погружной диспергатор и встроенный диспергатор могут использоваться последовательно. Например, в конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) настоящего изобретения может быть проведено сначала с

10 использованием погружного диспергатора, в частности, в условиях, подробно описанных выше, с последующим диспергированием с использованием встроенного диспергатора в условиях, также подробно описанных выше. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения условия, выбранные для (частичного) диспергирования, проводимого с помощью погружного диспергатора, особенно с учетом выбранной

15 скорости сдвига, частоты сдвига и/или скорости вращения ротора, отличаются от условий (частичного) диспергирования, проводимого с помощью встроенного диспергатора.

Как обсуждалось выше, ротор роторно-статорного диспергатора, который может быть использован на стадии процесса b) согласно настоящему изобретению, может иметь множество зубьев, которые могут быть расположены по периметру или по окружности

20 ротора, при этом множество зубьев предпочтительно имеют одинаковое расстояние до соответствующих соседних зубьев в ряду. Кроме того, ротор может иметь или не иметь множество рядов зубьев, которые обычно расположены концентрично относительно основной оси вращения ротора. Соответственно, в конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется погружной диспергатор, ротор

25 может иметь несколько рядов зубьев, например, от 2 до 4 рядов зубьев или от 2 до 3 рядов зубьев.

Кроме того, соответствующий статор также может иметь или не иметь множество рядов зубьев, которые обычно расположены концентрично относительно основной оси вращения статора. Соответственно, в конкретных вариантах реализации статор имеет

30 несколько рядов зубьев, например, от 2 до 4 рядов зубьев или от 2 до 3 рядов зубьев. В дополнительных конкретных вариантах реализации ротор и статор вместе имеют в общей сложности от 2 до 8, в частности от 3 до 6 рядов зубьев. В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется встроенный диспергатор, ротор и статор могут также иметь несколько рядов зубьев, например, в

общей сложности от 3 до 12 рядов зубьев или в общей сложности от 6 до 10 рядов зубьев, например, всего 8 рядов зубьев для ротора и статора.

Диспергирование согласно стадии процесса b) по настоящему изобретению для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный  
5 иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе, как правило, проводят при высокой скорости вращения ротора диспергатора, как правило, при скорости вращения до примерно 10000 об/мин или до примерно 8000 об/мин (число оборотов в минуту). В конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется погружной диспергатор, диспергирование может  
10 проводиться при частоте вращения (ротора диспергатора), выбранной в диапазоне от примерно 2000 об/мин или от примерно 3000 об/мин до примерно 6000 об/мин, или от примерно 3000 об/мин, или примерно 4000 об/мин до примерно 5 500 об/мин. В зависимости от диаметра выбранного ротора это приводит к тому, что окружная скорость ротора составляет по меньшей мере примерно 10 м/с. В конкретных вариантах реализации  
15 диспергирование согласно стадии b) осуществляют с окружной скоростью ротора, выбранной в диапазоне от примерно 15 м/с до примерно 40 м/с или от примерно 15 м/с до примерно 30 м/с.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, особенно в случаях, когда используется встроенный диспергатор, диспергирование может  
20 проводиться со скоростью вращения (ротора диспергатора), выбранной в диапазоне от примерно 2000 об/мин или от примерно 3000 об/мин до примерно 6000 об/мин, или от примерно 3000 об/мин или примерно 3500 об/мин до примерно 4500 об/мин.

Для достижения таких окружных скоростей в конкретных вариантах реализации диспергирование согласно стадии b) проводят с использованием диспергатора с  
25 двигателем, имеющим мощность по меньшей мере 2 кВт, в частности, с двигателем, имеющим мощность, выбранную в диапазоне от примерно 2 кВт до примерно 10 кВт или от примерно 3 кВт до примерно 8 кВт.

Для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком  
30 носителе, диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение периода времени, обычно превышающего 10 мин или 15 мин или 1 ч или даже 2 ч. Во многих случаях, особенно при использовании только погружного диспергатора или встроенного диспергатора, диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение (общего) периода времени, составляющего по меньшей мере примерно 1 ч или по меньшей мере

примерно 3 ч, например, в течение периода, выбранного из диапазона от примерно 1 ч до примерно 8 ч или от примерно 3 ч до примерно 8 ч, или от примерно 3 ч до примерно 5 ч, или от примерно 1 ч до примерно 4 ч.

5 В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения, как подробно описано выше, диспергирование согласно стадии b) процесса согласно настоящему изобретению может быть проведено с использованием погружного диспергатора, а также  
встроенного диспергатора, при этом погружной диспергатор и встроенный диспергатор  
используются последовательно. В конкретных вариантах реализации диспергирование  
может быть начато с использованием погружного диспергатора (или множества  
10 погружных диспергаторов), а затем используют встроенный диспергатор. В таких случаях  
время диспергирования также может быть уменьшено. Например, диспергирование с  
использованием погружного диспергатора может проводиться в течение периода времени  
до примерно 1 ч или до примерно 30 мин, например, от примерно 10 до примерно 30 мин,  
с последующим диспергированием с использованием встроенного диспергатора в течение  
15 периода времени до 6 ч или до 4 ч, например, в течение периода времени от примерно 1 ч  
до примерно 4 ч, что может помочь эффективно сократить общую продолжительность  
стадии диспергирования.

В дополнительных конкретных вариантах реализации диспергирование согласно  
стадии b) может быть осуществлено при температуре (диспергируемой смеси), выбранной  
20 из диапазона от примерно 15 °C до примерно 35 °C или от примерно 15 °C до примерно 30  
°C, или от примерно 15 °C до примерно 25 °C, или от примерно 20 °C до примерно 25 °C.  
Во избежание повышения температуры смесь при необходимости может быть охлаждена  
стандартными методами. В дополнительных конкретных вариантах реализации  
диспергирование согласно стадии b) осуществляют при атмосферном давлении.

25 Полученная промежуточная водная дисперсия, содержащая по меньшей мере один  
ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в  
частности, ЦсА, в водном жидком носителе, полученном согласно стадии процесса b),  
который уже содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический  
активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, в частности  
30 липосомально солюбилизированной формы ЦсА (L-CsA) в определенной степени. Однако  
для завершения солюбилизации выбранного ингаляционного иммуносупрессивного  
макроциклического активного ингредиента, в частности ЦсА, и для дальнейшего  
уменьшения размера частиц образованных липосом, полученную смесь подвергают  
дальнейшей гомогенизации согласно следующей стадии процесса c), как описано ниже.

Согласно стадии с) процесса согласно настоящему изобретению, промежуточную водную дисперсию, полученную на стадии b), гомогенизируют с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солубилизированной форме, при этом предпочтительно по меньшей мере от примерно 90% до примерно 100% ингаляционного иммуносупрессивного активного ингредиента, в частности ЦсА, от общего количества указанного соединения, добавленного на стадии а), присутствует в липосомально солубилизированной форме.

Согласно стадии процесса с) полученную промежуточную водную дисперсию затем подвергают воздействию условий гомогенизации с получением коллоидной дисперсии ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, в частности циклоспорина А, в липосомально солубилизированной форме. В предпочтительных вариантах реализации изобретения стадия гомогенизации промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии b), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солубилизированной форме, включает гомогенизацию под высоким давлением, известную специалистам в данной области техники. В иллюстративных вариантах реализации гомогенизацию при высоком давлении согласно стадии с) можно проводить с использованием гомогенизатора плунжерно-клапанного типа, который может содержать один или более, например, от одного до шести плунжеров или от двух до четырех плунжеров, в частности, три плунжера. В дополнительных вариантах реализации такой гомогенизатор плунжерно-клапанного типа может содержать клапан гомогенизации, в частности, керамический клапан гомогенизации, например, NanoVALVE (поставщик GEA, Италия). В дополнительных конкретных вариантах реализации давление гомогенизации создается в двухступенчатом перепаде давления, как более подробно описано ниже. Примерные гомогенизаторы, подходящие для проведения гомогенизации при высоком давлении согласно стадии с), включают, но без ограничения, homoMicrofluidics M-110EH или Ariete NS3006L высокого давления (GEA, Италия).

В дополнительных вариантах реализации гомогенизацию при высоком давлении согласно стадии с) можно проводить однократно или несколько раз с повторениями. В частности, гомогенизацию при высоком давлении можно осуществлять несколько раз, например, от примерно 5 до примерно 15 раз. Кроме того, гомогенизацию при высоком давлении можно осуществлять при любом подходящем давлении, обычно при давлении до примерно 1500 бар или при давлении от примерно 50 до примерно 1500 бар, или при

давлении, выбранном от примерно 100 до примерно 1000 бар. В предпочтительном варианте гомогенизацию при высоком давлении можно осуществлять несколько раз, например, от примерно 5 до примерно 15 раз, при давлении от примерно 100 до примерно 1.000 бар, при необходимости при пониженном давлении.

5            В дополнительных вариантах реализации гомогенизацию согласно стадии с) процесса согласно настоящему изобретению можно проводить при двухступенчатом перепаде давления, в котором на первой стадии применяют относительно более низкое давление, а на второй стадии - относительно более высокое давление. Примеры диапазонов давления для первой стадии могут быть выбраны в пределах диапазонов

10            давления, как описано в общем выше, например, в диапазоне от примерно 50 до примерно 200 бар, в частности, от примерно 75 до примерно 125 бар, например, примерно 100 бар. Примеры диапазонов давления на второй стадии могут быть выбраны в пределах диапазонов давления, описанных выше, например, в диапазоне от примерно 500 до примерно 1500 бар, в частности, от примерно 750 до примерно 1250 бар, например,

15            примерно 1000 бар. Как описано выше, при проведении с двухступенчатым перепадом давления стадию гомогенизации можно осуществлять несколько раз, например, от примерно 5 до примерно 15 раз. В дополнительных вариантах реализации гомогенизацию при высоком давлении согласно стадии с) можно проводить при температурах от примерно 35 °С до 37 °С (температура дисперсии, подлежащей гомогенизации), в

20            частности при температуре в диапазоне от примерно 2 °С до примерно 35 °С или от примерно 2 °С до примерно 25 °С, или от примерно 5 °С или 7 °С до примерно 25 °С. В конкретных вариантах реализации гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии b) процесса согласно настоящему изобретению, или по меньшей мере ее части, можно проводить при температуре ниже комнатной, например, при

25            температурах в диапазоне от примерно 2 °С до примерно 10 °С. В этих случаях, а также в случаях, когда гомогенизацию проводят при более высоких температурах, как описано выше, теплообменник может быть использован для охлаждения водной дисперсии во время гомогенизации.

30            После завершения гомогенизации согласно стадии процесса с) по настоящему изобретению получают гомогенизированную дисперсию, содержащую коллоидную дисперсию ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, в частности циклоспорина А, в липосомально солюбилизированной форме, состоящую в основном из однослойных липосом, имеющих средний диаметр не более 100 нм, например, от примерно 30 нм до примерно 70 нм, и/или коэффициент

полидисперсности (PI) не более 0,50 или даже не более 0,40, например, от примерно 0,15 до примерно 0,2, которая предпочтительно имеет вид прозрачного опалесцирующего раствора, не содержащего видимых частиц.

5 После завершения гомогенизации согласно стадии с), необязательной стадии с1), полученная гомогенизированная дисперсия, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме, может, при необходимости, быть стерилизована, например, путем стерилизующей фильтрации. Подходящие фильтры для такой фильтрации для удаления или уменьшения потенциальной бионагрузки или 10 микробных загрязнений включают, но без ограничения, например, Fluorodyne® EX (PALL) с размером пор 0,2 мкм и другие фильтры.

В дополнительных конкретных вариантах реализации изобретения может быть предпочтительнее фильтровать промежуточную водную дисперсию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в водном жидком носителе, полученном на стадии b), перед гомогенизацией согласно стадии с). Соответственно, процесс согласно этому первому аспекту настоящего изобретения может включать в качестве дополнительной стадии 15

b1) фильтрование промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в водном жидком носителе, полученном на стадии b), перед гомогенизацией приготовленной отфильтрованной промежуточной водной дисперсии согласно стадии с). 20

В соответствии с этими вариантами реализации изобретения, промежуточную водную дисперсию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, циклоспорин А, в водном жидком носителе, полученную на стадии b), фильтруют перед ее дальнейшей гомогенизацией при высоком давлении, как описано выше для стадии с). Эта необязательная дополнительная фильтрация может предотвратить механическое напряжение и потенциальное повреждение гомогенизатора высокого давления из-за потенциальных остаточных частиц 25 в промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, циклоспорин А. Фильтрация может быть выполнена с использованием легкодоступных фильтров или фильтрующих материалов, которые подходят для контакта с фармацевтическими соединениями или композициями, такими как сталь или подходящий полимерный материал. В конкретных 30

вариантах реализации фильтрацию согласно этой необязательной стадии b1) осуществляют с использованием фильтра со средней шириной пор в диапазоне от примерно 75 мкм или от примерно 100 мкм до примерно 300 мкм, или от примерно 150 мкм до примерно 250 мкм, или от примерно 200 мкм до примерно 250 мкм, или от примерно 220 мкм до примерно 250 мкм, или до примерно 230 мкм, например, примерно 225 мкм.

Процесс в соответствии с этим первым аспектом изобретения позволяет получать дисперсию, содержащую ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме, в качестве продукта стадии процесса с), как описано выше. Ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, предпочтительно в терапевтически эффективном количестве, может состоять из липосомообразующих структур, образованных мембранообразующим веществом, выбранным из группы фосфолипидов, и веществом, улучшающим растворимость, выбранным из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, как описано выше.

В конкретных вариантах реализации ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, по меньшей мере частично включен (или внедрен) в двухслойную мембрану в липосомообразующих структурах. Термин «включен» согласно настоящему документу, если его используют в отношении ЦсА, который представляет собой липофильное соединение, означает, что ЦсА находится или включен во внутреннюю липофильную часть двухслойной липидной мембраны, но не в наружную гидрофильную поверхность липидной двухслойной мембраны (где термин «поверхность» может обозначать обе поверхности или, более конкретно, внутреннюю или наружную поверхность двухслойной мембраны, формирующей липосомообразующие структуры).

В предпочтительных вариантах реализации ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, преимущественно включен (или внедрен) в двухслойную мембрану в липосомообразующих структурах. В иллюстративных вариантах реализации по меньшей мере примерно 90% или даже по меньшей мере примерно 95%, или даже по меньшей мере примерно 97,5% от общего количества ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, в частности ЦсА, содержится в двухслойных мембранах липосомообразующих структур, сформированных в процессе согласно настоящему изобретению. В дополнительных иллюстративных вариантах реализации по меньшей мере

от примерно 90% или от примерно 95% до примерно 97,5%, или до примерно 99%, или до 99,5%, или даже до 99,9% от общего количества ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, в частности ЦсА, включено в двухслойные мембраны липосомообразующих структур, образованных в процессе согласно  
5 настоящему изобретению.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции для разведения в водном жидком носителе, причем лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит  
10 ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме,

при этом способ включает получение дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, согласно способу по первому аспекту изобретения, описанному выше; и дополнительно включает стадию

15 d) удаление водного жидкого носителя, по меньшей мере частично, при лиофилизации с получением лиофилизированной фармацевтической композиции.

Иными словами, в настоящем изобретении также предложен способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции для разведения в водном жидком носителе, причем лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит  
20 ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме, а указанный способ включает стадии

а) обеспечение смеси, содержащей:

- 25
- ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности ЦсА;
  - мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
  - вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;

30

  - необязательно одно или более вспомогательных веществ; и
  - водный жидкий носитель;

- b) диспергирование смеси согласно стадии а) для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе;
- 5 b1) необязательное фильтрование промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в водном жидком носителе, полученной на стадии b);
- 10 c) гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии b) или b1), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме;
- c1) необязательную стерилизацию дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме; и
- 15 d) удаление водного жидкого носителя, по меньшей мере частично, в условиях лиофилизации с получением лиофилизированной фармацевтической композиции.

20 Следует понимать, что все признаки, варианты реализации изобретения, исходные материалы, условия процесса и их комбинации, описанные выше для процесса по первому аспекту изобретения, также относятся к процессу по данному второму аспекту изобретения.

25 В конкретных вариантах реализации этого второго аспекта изобретения диспергирование согласно стадии процесса b) может быть выполнено с использованием погружного диспергатора и встроенного диспергатора, как описано выше, причем предпочтительно последовательно используют погружной диспергатор и встроенный диспергатор.

Способ по данному второму аспекту изобретения включает, в дополнение к стадиям процесса по первому аспекту изобретения, дополнительную стадию d), на которой водный жидкий носитель по меньшей мере частично удаляют в условиях лиофилизации с образованием лиофилизированной фармацевтической композиции.

30 Лиофилизация согласно стадии процесса d) может быть осуществлена с использованием стандартных технологий, известных специалистам в данной области техники, например, с помощью лиофилизатора LyoStar MNL-055-A/LSACC3E или GEA

Lyovac<sup>®</sup> GT 400-D. Лиофилизация с получением лиофилизированных фармацевтических композиций согласно настоящему аспекту изобретения может быть осуществлена непрерывно, например, при постоянном давлении и температуре, или предпочтительно может быть осуществлена поэтапно, причем каждую стадию протокола или процесса лиофилизации можно осуществлять при определенном давлении, температуре и в течение 5 определенного периода времени. В иллюстративных вариантах реализации процесс или цикл лиофилизации может включать до 20 или от примерно 2 до примерно 15, предпочтительно от примерно 5 до примерно 15 последовательных стадий. Каждую стадию можно осуществлять, например, при температуре от примерно 40 °С до примерно 10 -60 °С, предпочтительно от примерно 20 °С до примерно -50 °С, при постоянной температуре или при температурах, которые можно повышать или понижать с определенным градиентом. Кроме того, каждую стадию лиофилизации можно проводить при пониженном давлении, например, при давлении ниже внешнего атмосферного 15 давления, например, от примерно 0,005 мбар до примерно 800 мбар, предпочтительно от примерно 0,009 мбар до примерно 0,500 мбар, или до примерно 0,400 мбар, или до примерно 0,300 мбар.

Следует отметить, что в дополнение к лиофилизации, описанной выше, часть жидкого водного носителя, подлежащая удалению согласно стадии d) процесса, также может быть удалена с помощью других методов, известных специалистам в данной 20 области техники, например, путем дистилляции при пониженном давлении, особенно перед лиофилизацией. Кроме того, может быть предпочтительным приготовление аликвот дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, полученной на стадии 25 способа с), меньшего объема, содержащего определенное количество активного ингредиента.

В данном случае следует отметить, что, хотя лиофилизация согласно дополнительной стадии процесса d) может, в конкретных вариантах реализации изобретения, проводиться в присутствии дисахарида, выбранного из группы, состоящей 30 из сахарозы, лактозы и трегалозы, причем по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве по меньшей мере 40% мас. относительно общей массы лиофилизированной композиции, указанный дисахарид добавляют не к смеси, полученной на стадии процесса с), а к исходной смеси, полученной на стадии процесса а).

В третьем аспекте настоящего изобретения предложена лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный

макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, в липосомально солюбилизированной форме для разведения в водном жидком носителе, которую получают или может быть получена способом по второму аспекту изобретения. В определенных вариантах реализации такая лиофилизированная фармацевтическая композиция может содержать

- ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, предпочтительно ЦсА;
- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ; и
- необязательно одно или более вспомогательных веществ.

В конкретных вариантах реализации изобретения и в зависимости от количества указанных выше ингредиентов, лиофилизированные фармацевтические композиции, которые могут быть получены способом согласно второму аспекту изобретения, могут содержать ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности ЦсА, 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.%, или от примерно 2,5 масс.% до примерно 2,9 масс.%, или от примерно 2,6 масс.% до примерно 2,8 масс.%, или от примерно 2,65 масс.% до примерно 2,75 масс.%, в каждом случае относительно массы лиофилизированной композиции.

В дополнительных конкретных вариантах реализации содержание мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно Lipoid S100, в лиофилизированной композиции может составлять от примерно 10 или 15 масс.% до примерно 30 масс.% и предпочтительно от примерно 20 до примерно 30 масс.%, и еще более предпочтительно от примерно 23 до примерно 27 масс.% относительно общей массы лиофилизированной композиции.

В дополнительных конкретных вариантах реализации содержание вещества, повышающего растворимость, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно выбрано в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 5 масс.% или от примерно 0,1 до примерно 4 масс.%, или от примерно 0,5 до примерно 3,5 масс.%, или от примерно 1 до примерно 3 масс.%, предпочтительно от примерно 1,5 до примерно 2,5 масс.%, или от примерно 1,6 масс.% до примерно 2,3 масс.%, или от 1,7

масс.% до примерно 2,1 масс.%, или от примерно 1,8 до примерно 2,0 масс.%, в каждом случае относительно общей массы лиофилизированной композиции.

Ллиофилизированная фармацевтическая композиция согласно этому третьему аспекту изобретения, которая может быть получена способом согласно второму аспекту изобретения, дополнительно может содержать или не содержать остаточную воду после лиофилизации, которая может связываться с поверхностями липосомообразующих структур или которая может содержаться во внутренней полости потенциально полых липосомообразующих структур, как описано выше. В предпочтительных вариантах реализации количество остаточной воды, содержащейся в лиофилизированной композиции, составляет до примерно 5 масс.% мас или до примерно 3 масс.%, или предпочтительно до примерно 2 масс.% относительно общей массы лиофилизированной фармацевтической композиции.

В дополнительных конкретных вариантах реализации лиофилизированная фармацевтическая композиция согласно третьему аспекту изобретения может содержать:

а) липосомообразующие структуры, которые содержат:

- i. терапевтически эффективное количество циклоспорина А (ЦсА);
- ii. мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов; и
- iii. вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;

и

б) по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, причем по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве по меньшей мере 40 масс.% относительно общей массы лиофилизированной композиции.

Необходимо отметить, что в связи с этим аспектом изобретения все признаки, варианты реализации изобретения, ингредиенты, параметры процесса и их комбинации, описанные в связи с первым и вторым аспектами изобретения, также применимы и к этому третьему аспекту изобретения, а также ко всем дополнительным аспектам изобретения.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве от по меньшей мере примерно 40 масс.% до примерно 95 масс.% или до

примерно 90 масс.%, или до примерно 85 масс.%, или до примерно 80 масс.%, все значения приведены относительно общей массы лиофилизированной композиции. В дополнительных конкретных вариантах реализации лиофилизаты согласно этому третьему аспекту предпочтительно содержат сахарозу и/или лактозу, в частности, сахарозу, в количестве, выбранном из диапазона от примерно 50 масс.% до примерно 80 масс.% или до примерно 75 масс. %, относительно или в пересчете на общую массу лиофилизированной композиции. В дополнительных предпочтительных вариантах реализации лиофилизированные фармацевтические композиции согласно этому аспекту содержат по меньшей мере один дисахарид, предпочтительно сахарозу, трегалозу и/или лактозу, в частности сахарозу, в количестве, выбранном в диапазоне от примерно 60% мас. до примерно 75% мас., еще более предпочтительно выбранном в диапазоне от примерно 65% мас. до примерно 70% мас. относительно общей массы лиофилизированной композиции.

Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности ЦсА, в липосомально сольубилизированной форме для разведения в водном жидком носителе, предпочтительно содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности ЦсА, в терапевтически эффективном количестве и пригодна в качестве лекарственного препарата, особенно для пульмонального применения путем ингаляции.

Соответственно, в четвертом аспекте настоящего изобретения предложена лиофилизированная фармацевтическая композиция, которая получена или может быть получена способом по второму аспекту изобретения для применения в качестве лекарственного препарата для пульмонального применения, в частности, для пульмонального применения путем ингаляции.

В иллюстративных вариантах реализации такая лиофилизированная фармацевтическая композиция в соответствии с третьим и четвертым аспектами изобретения содержит или, вместе с дополнительными необязательными вспомогательными веществами, в основном состоит или предпочтительно содержит (все значения относительно общей массы лиофилизированной фармацевтической композиции):

Ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент :	1-7% мас.
Дисахарид:	40-80% мас.

Фосфолипид:	10-40% мас.
Неионогенное поверхностно-активное вещество:	0,01-10% мас.
Буферный агент:	1-6% мас.
Хелатообразующий агент:	0,05-0,5% мас.,

5           причем сумма компонентов составляет 100% мас. от массы готовой  
лиофилизированной фармацевтической композиции.

10           В дополнительных иллюстративных вариантах реализации такая  
лиофилизированная фармацевтическая композиция в соответствии с третьим и четвертым  
асpekтами изобретения содержит или, вместе с дополнительными необязательными  
15           вспомогательными веществами, по существу состоит или предпочтительно содержит (все  
значения относительно общей массы лиофилизированной фармацевтической  
композиции):

Циклоспорин А:	2-4% мас.
Дисахарид:	40-80% мас.
15           Фосфолипид:	10-40% мас.
Неионогенное поверхностно-активное вещество:	0,01-10% мас.
Буферный агент:	1-6% мас.
Хелатообразующий агент:	0,05-0,5% мас.,

20           причем сумма компонентов составляет 100% мас. от массы готовой  
лиофилизированной фармацевтической композиции. Следует отметить, что значения и  
диапазоны, приведенные выше, рассчитаны относительно лиофилизированной и  
полностью безводной композиции. Однако по практическим соображениям указанная  
лиофилизированная композиция, помимо перечисленных выше компонентов, может  
содержать или не содержать остаточное количество воды в диапазоне от примерно 0 до  
25           примерно 5% мас. относительно массы лиофилизированной фармацевтической  
композиции.

30           В дополнительном иллюстративном варианте реализации такие  
лиофилизированные фармацевтические композиции содержат или, вместе с  
дополнительными необязательными вспомогательными веществами, по существу состоят  
или предпочтительно содержат (все значения относительно общей массы  
лиофилизированной фармацевтической композиции):

Циклоспорин А:	2-4% мас.
Дисахарид:	50-75% мас.

Фосфолипид:	15-40% мас.
Неионогенное поверхностно-активное вещество:	0,1-4% мас.
Буферный агент:	2-6% мас.
Хелатообразующий агент:	0,05-0,5% мас.,

5            причем сумма компонентов составляет 100 масс.% готовой лиофилизированной фармацевтической композиции, и указанная лиофилизированная композиция, помимо перечисленных выше компонентов, может содержать или не содержать остаточное количество воды в диапазоне от примерно 0 до примерно 2 масс.% относительно массы лиофилизированной фармацевтической композиции.

10            В предпочтительном иллюстративном варианте реализации лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит или, вместе с дополнительными необязательными вспомогательными веществами, по существу состоит или состоит из, предпочтительно содержит (все значения приведены относительно общей массы лиофилизированной фармацевтической композиции):

15            Циклоспорин А:	2,5-3 масс.%
Дисахарид:	60-75 масс.%
Фосфолипид:	20-30 масс.%
Неионогенное поверхностно-активное вещество:	1-3 масс.%
Буферный агент:	3-5 масс.%
20            Хелатообразующий агент:	0,05-0,2 масс.%,

              причем сумма компонентов составляет 100 масс.% готовой лиофилизированной фармацевтической композиции, и указанная лиофилизированная композиция, помимо перечисленных выше компонентов, может содержать или не содержать остаточное количество воды в диапазоне от примерно 0 до примерно 2 масс.% относительно массы лиофилизированной фармацевтической композиции.

25            Лиофилизированная фармацевтическая композиция по третьему и четвертому аспектам изобретения может быть восстановлена (повторно диспергирована) в водном жидком носителе, предпочтительно в стерильном водном жидком носителе с получением коллоидного раствора или дисперсии. В предпочтительных вариантах реализации

30            пульмональное применение лиофилизированной фармацевтической композиции осуществляют после указанного восстановления в водном жидком носителе с получением коллоидного раствора или дисперсии.

Как описано выше, композиции, содержащие ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, который может быть получен способами согласно настоящему изобретению в форме дисперсии или лиофилизата, можно использовать в качестве лекарственных средств, в частности, после лиофилизации и восстановления в водном жидком носителе, как указано выше, например, для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, кожных заболеваний, после пересадки или заболеваний органов чувств (глаз, носа, ушей), недомоганий и легочных заболеваний, например, астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных болезней или воспаления, рака легких, и предпочтительно для профилактики и лечения острых или хронических реакций отторжения трансплантатов, а также заболеваний, вызванных ими, таких как облитерирующий бронхиолит, в частности, после пересадки легких, костного мозга или стволовых клеток, в частности, после пересадки легких. Кроме того, их можно использовать для повышения эффективности других лекарственных средств, в частности, цитостатических средств, при этом может быть достигнут аддитивный или синергетический эффект с циклоспорином благодаря эффекту ингибирования эффлюксной помпы. В отдельных случаях преимущественным может быть назальное, пероральное, офтальмологическое, мукозальное, парентеральное или местное применение композиции согласно настоящему изобретению. Введение может быть осуществлено посредством нанесения, капельного введения, разбрызгивания на поверхность или внутри организма, которое в предварительных испытаниях на животных показало особенно хорошую переносимость.

Однако предпочтительно, фармацевтические композиции, которые могут быть получены согласно настоящему изобретению, особенно в лиофилизованной и/или восстановленной форме, пригодны для лечения легочных заболеваний, в частности, астмы, рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных болезней легких и воспаления, и предпочтительно для профилактики и лечения острых и хронических реакций отторжения трансплантатов органов после пересадки легких, а также заболеваний, вызванных ими, таких как облитерирующий бронхиолит.

Как упоминалось выше, фармацевтические композиции, которые могут быть получены в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, подробно описанными выше по первому и второму аспектами настоящего изобретения, пригодны в качестве лекарственных средств для пульмонального введения. Пульмональное введение

может быть осуществлено после восстановления или, в частности, после повторного диспергирования лиофилизированной фармацевтической композиции, которая может быть получена, как описано выше по второму аспекту настоящего изобретения, в водной жидком носителе, предпочтительно в стерильном водном жидком носителе с  
5 образованием коллоидного раствора или дисперсии, предпочтительно с образованием коллоидной дисперсии.

В предпочтительных вариантах реализации пульмональное введение лиофилизированной фармацевтической композиции для применения, описанного выше, осуществляют посредством ингаляции. В дополнительных предпочтительных вариантах  
10 реализации пульмональное введение осуществляют после превращения фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, в липосомально солюбилизированной форме в аэрозоль, например, посредством распыления или аэрозолизации. После восстановления или, в частности, после диспергирования в водном  
15 жидком носителе фармацевтические композиции, получаемые способами согласно настоящему изобретению, могут быть преимущественно аэрозолизированы и введены с помощью небулайзера, способного превращать раствор, коллоидный препарат или суспензию, такую как предложенная композиция, содержащая липосомально солюбилизированный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный  
20 ингредиент, в частности ЦсА, в большое количество капель, способных достигать периферии легких. В частности, можно использовать струйный небулайзер, ультразвуковой небулайзер, пьезоэлектрический небулайзер, электрогидродинамический небулайзер, мембранный небулайзер, электронный небулайзер или электронный небулайзер с вибрирующей мембраной. Примеры подходящих небулайзеров включают  
25 устройства серий SideStream<sup>®</sup> (Philips), AeroEclipse<sup>®</sup> (Trudell), LC Plus<sup>®</sup> (PARI), LC Star<sup>®</sup> (PARI), LC Sprint<sup>®</sup> (PARI), I-Neb<sup>®</sup> (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh<sup>®</sup> (Health & Life, Schill), Micro Air<sup>®</sup> U22 (Omron), Multisonic<sup>®</sup> (Schill), Resimat<sup>®</sup> (Boehringer), eFlow<sup>®</sup> (PARI), AeroNebGo<sup>®</sup> (Aerogen), AeroNeb Pro<sup>®</sup> (Aerogen) и AeroDose<sup>®</sup> (Aerogen).

Однако предпочтительно можно использовать пьезоэлектрический небулайзер,  
30 электрогидродинамический небулайзер, мембранный небулайзер, электронный небулайзер или электронный небулайзер с вибрирующей мембраной. В таких случаях подходящие небулайзеры включают устройства серий I-Neb<sup>®</sup> (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh<sup>®</sup> (Health & Life, Schill), Micro Air<sup>®</sup> U22 (Omron), Multisonic<sup>®</sup> (Schill),

Respimat<sup>®</sup> (Boehringer), eFlow<sup>®</sup> (PARI), AeroNebGo<sup>®</sup> (Aerogen), AeroNeb Pro<sup>®</sup> (Aerogen) и AeroDose<sup>®</sup> (Aerogen).

В предпочтительных вариантах реализации пульмональное введение фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, в восстановленной форме для применения согласно данному аспекту изобретения осуществляют с помощью ультразвукового или электронного небулайзера с вибрирующей мембраной, предпочтительно с помощью небулайзера с вибрирующей мембраной, такого как, например, устройство типа eFlow<sup>®</sup>, AeroNeb Pro или -Go или I-Neb.

В дополнительных предпочтительных вариантах реализации, для направленной доставки препарата ЦсА, особенно в липосомально солюбилизированной форме, как описано выше, в нижние дыхательные пути, при этом указанную композицию для применения согласно данному аспекту настоящего изобретения превращают в аэрозоль с помощью электронного небулайзера с вибрирующей мембраной. В особенно предпочтительном варианте реализации лиофилизированную фармацевтическую композицию в восстановленной форме для применения в соответствии с настоящим изобретением превращают в аэрозоль с помощью небулайзера eFlow<sup>®</sup> (PARI Pharma GmbH).

Небулайзер eFlow<sup>®</sup> обеспечивает распыление жидких лекарственных форм, таких как фармацевтические композиции, которые могут быть получены с помощью способов согласно настоящему изобретению в восстановленной форме, с помощью перфорированной вибрирующей мембраны с образованием аэрозоля с низким баллистическим моментом и высоким содержанием капель, имеющих размер в пригодном для вдыхания диапазоне, обычно менее 5 мкм. Устройство eFlow<sup>®</sup> выполнено с возможностью более быстрого и эффективного распыления лекарственного препарата благодаря более высокой скорости распыления, более низкой потере и высокому содержанию препарата, доступного в доставляемой дозе (DD) и вдыхаемой дозе (RD), по сравнению с обычными небулайзерами, такими как струйные небулайзеры.

Как описано выше, фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, который может быть получен в соответствии со способами согласно настоящему изобретению, может быть диспергирована (восстановлена) в водном жидком носителе, таком как вода или солевой раствор, предпочтительно солевой раствор (водный раствор хлорида натрия с концентрацией 0,25 масс./об.%) , для получения опалесцирующей

дисперсии или раствора. В дополнительных вариантах реализации такие жидкие липосомные дисперсии практически не содержат видимых частиц. Липосомы, содержащиеся в указанной дисперсии, предпочтительно имеют средний диаметр или, более конкретно, z-средний диаметр не более примерно 100 нм при анализе методом фотонно-корреляционной спектроскопией на приборе Malvern ZetaSizer. В предпочтительном варианте реализации жидкая липосомальная дисперсия содержит липосомы с z-средним диаметром, измеренным методом фотонно-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.

В дополнительных конкретных вариантах реализации указанные липосомальные дисперсии имеют коэффициент полидисперсности (PI) при измерении методом фотонно-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.

В дополнительных вариантах реализации жидкие липосомные дисперсии, как описано выше, могут иметь осмоляльность в диапазоне от примерно 300 до примерно 550 мосмоль/кг, предпочтительно в диапазоне от примерно 430 до примерно 550 мосмоль/кг или от примерно 370 до примерно 470 мосмоль/кг. Значение pH жидких липосомных дисперсий согласно данному аспекту изобретения предпочтительно составляет от примерно 6,0 до 7,0, предпочтительно от примерно 6,2 до примерно 6,8. В дополнительных вариантах реализации, после разведения в соотношении 1 : 10, жидкая липосомная дисперсия согласно данному аспекту изобретения имеет мутность до 200 НЕФ (нефелометрическая единица мутности), предпочтительно в диапазоне от примерно 55 до примерно 90 НЕФ.

Было неожиданно обнаружено, что жидкие липосомные дисперсии фармацевтической композиции, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, которые могут быть получены путем восстановления лиофилизированных фармацевтических композиций, получаемых способом по второму аспекту изобретения, в частности, которые были получены путем повторного диспергирования лиофилизированной фармацевтической композиции согласно третьему аспекту настоящего изобретения, содержащей дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы, в количестве по меньшей мере 40 масс.% в водном жидком носителе, содержат липосомы, которые равны по размерам или лишь немного больше по сравнению с липосомами в соответствующей дисперсии до лиофилизации, как описано ниже. Таким образом, в способах согласно

настоящему изобретению предложены, после лиофилизации и восстановления в водном жидком носителе, жидкие липосомные водные дисперсии, содержащие липосомы с медианным диаметром, измеренным как z-средний диаметр методом фотонно-корреляционной спектроскопии (Malvern ZetaSizer), который равен или имеет значение до 20% больше, предпочтительно лишь до 10% больше z-среднего диаметра липосом, использованных для получения лиофилизированной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, до лиофилизации, предпочтительно который равен или имеет значение до 20% больше размера липосом, полученных способом согласно второму аспекту настоящего изобретения, до лиофилизации.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что способ по первому аспекту изобретения позволяет получить дисперсию, содержащую ингаляционный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме с точным содержанием активного ингредиента, соответствующим количеству указанного активного ингредиента, введенного при приготовлении, особенно в случаях, когда включена стадия промежуточной фильтрации. Таким образом, в конкретных вариантах реализации изобретения содержание ингаляционного макроциклического активного ингредиента, в частности, циклоспорина А, в липосомально солюбилизированной форме, содержащейся в дисперсии, полученной в соответствии со способом по первому аспекту настоящего изобретения, содержит по меньшей мере примерно 95% или по меньшей мере примерно 97%, или по меньшей мере примерно 98%, например, от примерно 98%, или от примерно 99% до примерно 100%, или от примерно 98% до примерно 99,95%, или от примерно 98,5% до примерно 99,9% от количества ингаляционного макроциклического активного ингредиента, в частности, циклоспорина А, в начальной смеси, полученной на стадии а) способа по первому аспекту настоящего изобретения.

Ниже представлен перечень нумерованных вариантов реализации, входящих в настоящее изобретение:

1. Способ получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, включающий следующие стадии:

а) обеспечение смеси, содержащей:

- ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент;
- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;

- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;
  - необязательно одно или более вспомогательных веществ; и
  - водный жидкий носитель;
- 5            b) диспергирование смеси, в порядке, предусмотренном на стадии а), для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе; и
- 10           c) гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии b), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме.
2.        Способ по п. 1, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием роторно-статорного диспергатора.
- 15        3.        Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига) по меньшей мере 22000 1/с.
- 20        4.        Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием погружного диспергатора.
- 25        5.        Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига), выбранной в диапазоне от примерно 25000 1/с до примерно 40000 1/с.
- 30        6.        Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при частоте сдвига по меньшей мере 42000 1/с.
- 30        7.        Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 50000 1/с до примерно 80000 1/с.
8.        Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют при градиенте скорости сдвига, выбранной в

диапазоне от примерно 28 000 1/с до примерно 37 000 1/с, и при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 50 000 1/с до примерно 80 000 1/с.

9. Способ по любому из пп. 2-8, отличающийся тем, что диаметр ротора составляет от примерно 60 мм до примерно 140 мм.
- 5 10. Способ по любому из пп. 2-9, отличающийся тем, что ротор имеет множество зубцов, выбранных из диапазона от примерно 10 до примерно 40 зубцов.
11. Способ по любому из пп. 2-10, отличающийся тем, что статор имеет множество зубцов, выбранных в диапазоне от примерно 10 до примерно 40 зубцов.
- 10 12. Способ по любому из пп. 2-11, отличающийся тем, что ротор и/или статор имеют множество рядов зубцов.
13. Способ по любому из пп. 2-12, отличающийся тем, что ротор и/или статор имеют от 2 до 8 рядов зубцов или от 3 до 6 рядов зубцов.
14. Способ по любому из пп. 2-13, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют в резервуаре, диаметр которого находится в диапазоне от примерно 700 мм до примерно 1000 мм.
- 15 15. Способ по любому из пп. 2-14, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 2000 до примерно 6000 об/мин.
16. Способ по любому из пп. 2-15, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 3000 до примерно 5500 об/мин.
- 20 17. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют с использованием встроенного диспергатора.
18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига), выбранной в диапазоне от примерно 45 000 1/с до примерно 90 000 1/с.
- 25 19. Способ по пп. 16 или 17, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 100 000 1/с до примерно 200 000 1/с.

20. Способ по любому из пп. 17-19, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 120 000 1/с до примерно 180 000 1/с.
- 5 21. Способ по любому из пп. 17-20, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 55000 1/с до примерно 85000 1/с, и при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 130000 1/с до примерно 170000 1/с.
22. Способ по любому из пп. 17-21, отличающийся тем, что диаметр ротора составляет от примерно 100 мм до примерно 140 мм.
- 10 23. Способ по любому из пп. 17-22, отличающийся тем, что ротор имеет множество зубцов, выбранных в диапазоне от примерно 30 до примерно 50 зубцов.
24. Способ по любому из пп. 17-23, отличающийся тем, что статор имеет множество зубцов, выбранных в диапазоне от примерно 30 до примерно 80 зубцов.
- 15 25. Способ по любому из пп. 17-24, отличающийся тем, что ротор и/или статор имеют множество рядов зубцов.
26. Способ по любому из пп. 17-25, отличающийся тем, что ротор и/или статор имеют вместе от 3 до 12 рядов зубцов или от 6 до 10 рядов зубцов вместе взятых.
- 20 27. Способ по любому из пп. 17-26, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 2000 до примерно 6000 об/мин.
28. Способ по любому из пп. 17-27, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 3500 до примерно 4500 об/мин.
- 25 29. Способ по любому из пп. 2-28, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют с окружной скоростью ротора по меньшей мере 10 м/с.
30. Способ по любому из пп. 2-29, в котором диспергирование в соответствии со стадией б) осуществляют с окружной скоростью ротора, выбранной в диапазоне от примерно 15 м/с до примерно 40 м/с.
- 30 31. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют с использованием диспергатора с двигателем, имеющим мощность по меньшей мере 2 кВт.

32. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием диспергатора с двигателем, мощность которого выбрана в диапазоне от примерно 2 кВт до примерно 10 кВт.
- 5 33. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием погружного и встроенного диспергатора.
34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что последовательно используют погружной и встроенный диспергатор.
- 10 35. Способ по пп. 33 или 34, отличающийся тем, что диспергирование начинают с использованием погружного диспергатора, а затем применяют встроенный диспергатор.
36. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение по меньшей мере примерно 3 часов.
- 15 37. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение периода в диапазоне от примерно 3 ч до примерно 8 ч.
38. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение периода в диапазоне от примерно 3 ч до примерно 5 ч.
- 20 39. Способ по любому из пп. 33-38, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием погружного диспергатора в течение периода времени до примерно 1 часа с последующим диспергированием с использованием встроенного диспергатора в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 4 часов.
- 25 40. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при температуре (смеси), выбранной из диапазона от примерно 15 °С до примерно 30 °С.
- 30 41. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют при давлении окружающей среды.

42. Способ по любому из предшествующих пунктов, который включает в качестве дополнительной стадии
- 5 b1) фильтрование промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в водном жидком носителе, полученном на стадии b), перед гомогенизацией приготовленной отфильтрованной промежуточной водной дисперсии согласно стадии с).
- 10 43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что фильтрацию в соответствии со стадией b1) осуществляют с использованием фильтра со средней шириной пор в диапазоне от примерно 200 мкм до примерно 250 мкм.
44. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент представляет собой циклоспорин А (ЦсА) или такролимус.
- 15 45. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент представляет собой циклоспорин А (ЦсА).
- 20 46. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором смесь, полученная на стадии а), содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности циклоспорин А (ЦсА), в концентрации, выбранной в диапазоне от примерно 1 г/л до примерно 7 г/л или от примерно 2 г/л до примерно 6 г/л, или от примерно 3 до примерно 5 г/л, например, 4 г/л.
- 25 47. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой смесь природных фосфолипидов.
48. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, содержащий остатки ненасыщенных жирных кислот.
- 30 49. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанное мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, представляет собой лецитин, выбранный из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S75, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 100 или схожего лецитина.

50. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что смесь, представленная на стадии а), содержит мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, в концентрации, выбранной в диапазоне от примерно 20 г/л до примерно 60 г/л или от примерно 30 г/л до примерно 50 г/л, или от примерно 30 г/л до примерно 40 г/л.
51. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, выбрано из группы полисорбатов.
52. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, представляет собой полисорбат 80.
53. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что смесь, полученная на стадии а), содержит вещество, повышающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ в концентрации, выбранной из группы от примерно 1 г/л до примерно 5 г/л или от примерно 2 г/л до примерно 4 г/л, или от примерно 2,5 г/л до примерно 3,5 г/л.
54. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что массовое отношение фосфолипида к полисорбату выбрано в диапазоне от 15 : 1 до 9 : 1, предпочтительно от примерно 14 : 1 до примерно 12 : 1, например, примерно 13 : 1,
55. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что массовое отношение между (суммой) фосфолипида и неионогенного поверхностно-активного вещества, с одной стороны, и ингаляционным иммуносупрессивным макроциклическим активным ингредиентом, в частности, ЦсА, с другой стороны, выбрано в диапазоне от примерно 5 : 1 до примерно 20 : 1, предпочтительно от примерно 8 : 1 до примерно 12 : 1 и более предпочтительно примерно 9 : 1.
56. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором массовое отношение фосфолипида (лецитин), неионогенных поверхностно-активных веществ и ингаляционных иммуносупрессивных макроциклических активных ингредиентов, в частности, ЦсА, составляет от примерно 15 : 1 : 1,5 до 5 : 0,3 : 0,5, и предпочтительно примерно 9 : 0,7 : 1.
57. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный

ингредиент, в частности, ЦсА, по меньшей мере частично внедрен (или включен) в двухслойную мембрану в липосомообразующих структурах.

58. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, ЦсА, 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 в липосомообразующих структурах.
59. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором по меньшей мере от примерно 90% или от примерно 95% до примерно 97,5% или до примерно 99% или 99,5% или даже 99,9% от общего количества ингаляционного иммуносупрессивного макроциклического активного ингредиента, в частности, ЦсА, внедрено в двухслойные мембраны липосомообразующих структур, образованных определенным способом согласно настоящему изобретению.
60. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанная смесь, полученная на стадии а), содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, состоящей из сахаров, буферов и хелатообразующих агентов.
61. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанная смесь, полученная на стадии а), содержит по меньшей мере один дисахарид в качестве вспомогательного вещества.
62. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором смесь, представленная на стадии а), содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы в качестве вспомогательного вещества.
63. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором смесь, полученная на стадии а), содержит по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы в качестве вспомогательного вещества в концентрации, выбранной в диапазоне от 60 г/л до примерно 140 г/л, или от примерно 80 г/л до примерно 120 г/л, или от примерно 90 г/л до примерно 110 г/л.
64. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором указанная смесь, полученная на стадии а), содержит сахарозу.

65. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что водный жидкий носитель содержит водный раствор хлорида натрия (физиологический раствор) или стерилизованную воду.
- 5 66. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором стадия гомогенизации промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии b), с получением дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, включает гомогенизацию при высоком давлении.
- 10 67. Способ по п. 66, отличающийся тем, что гомогенизацию при высоком давлении осуществляют при давлении, выбранном из диапазона от примерно 100 до примерно 1000 бар.
68. Способ по пп. 66 или 67, отличающийся тем, что гомогенизацию при высоком давлении согласно стадии с) осуществляют с использованием гомогенизатора плунжерно-клапанного типа.
- 15 69. Способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции для разведения в водном жидком носителе, причем лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме,
- 20 где способ включает получение дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе согласно способу по любому из предшествующих пунктов; и дополнительно включает стадию:
- 25 d) удаление водного жидкого носителя, по меньшей мере частично, при лиофилизации с получением лиофилизированной фармацевтической композиции.
70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанная лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме, содержит
- 30 - ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент;

- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ; и
- необязательно одно или более вспомогательных веществ.

5 71. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме для разведения в водном жидком носителе, при этом указанная композиция получена или может быть получена способом по пп. 69 или 70.

10 72. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по п. 71, содержащая

а) липосомообразующие структуры, которые содержат:

- терапевтически эффективное количество циклоспорина А (ЦсА);
- мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов; и
- вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных поверхностно-активных веществ;

15

и

б) по меньшей мере один дисахарид, выбранный из группы, состоящей из сахарозы, лактозы и трегалозы,

причем по меньшей мере один дисахарид присутствует в количестве по меньшей мере 40% мас. от общей массы лиофилизированной композиции.

20

73. Лиофилизированная фармацевтическая композиция по пп. 71 или 72 для применения в качестве лекарственного средства для ингаляционного применения.

74. Лиофилизированная фармацевтическая композиция для применения по п. 73, отличающаяся тем, что ингаляционное применение осуществляют после разведения (диспергирования) лиофилизированной фармацевтической композиции по пп. 71 или 72 в водном жидком носителе с получением коллоидного раствора или дисперсии.

25

75. Лиофилизированная фармацевтическая композиция для применения по пп. 73 или 74, отличающаяся тем, что ингаляционное применение осуществляют после превращения указанной композиции в аэрозоль, например, посредством распыления.

30

76. Лиофилизированная фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 29-31, отличающаяся тем, что ингаляционное применение осуществляют ингаляцией.
- 5 77. Лиофилизированная фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 29-32, отличающаяся тем, что пульмональное введение осуществляют с помощью ультразвукового или электронного небулайзера с вибрирующей мембраной, предпочтительно с помощью небулайзера с вибрирующей мембраной, такого как, например, устройство типа eFlow®, AeroNeb Pro или -Go или I-Neb.
- 10 78. Лиофилизированная фармацевтическая композиция для применения по любому из пп. 73-77 для профилактики и лечения астмы, рефрактерной астмы, хронического обструктивного бронхита, паренхимальных, фиброзных и интерстициальных легочных заболеваний и воспалений, и предпочтительно для предупреждения и лечения острых и хронических реакций отторжения трансплантатов органов после трансплантации легких, а также заболеваний, вызванных ими, таких как
- 15 облитерирующий бронхолит.

Следующие примеры показаны для иллюстрации настоящего изобретения, однако никоим образом не ограничивая его:

## ПРИМЕРЫ

20 Пример 1: Получение дисперсии, содержащей циклоспорин А в липосомально солюбилизированной форме

1.1 Стадия а: Получение смеси исходных ингредиентов:

25 1.1.1 Примерно 70% (~104 л) воды для инъекций загружали в реакционную емкость. Воду дегазировали путем подачи газообразного азота и повышали температуру до значения от 40 до 45 °С. Добавляли 18,0 кг сахарозы, 450,0 г дигидрата дигидрофосфата натрия, 612,0 г декагидрата гидрофосфата натрия и 36,0 г эдетата натрия и для промывки использовали примерно 5% (8,0 л) воды для инъекции. Смесь перемешивали до получения визуально прозрачного раствора.

30 1.1.2 Охлаждали раствор до 5-25 °С и добавляли 6480,0 г соевого лецитина Lipoid S100 и перемешивали до получения однородной смеси. Затем добавляли 504,0 г полисорбата 80 НР (Твин 80) при умеренном перемешивании во избежание образования пены и промывали контейнер, в котором находился полисорбат, используя примерно 100 мл воды

для инъекций. После этого добавляли 720,0 г циклоспорина и примерно 5% (8 л) воды для инъекций.

## 1.2 Стадия b: Диспергирование исходной смеси ингредиентов

1.2.1 Смесь ингредиентов, полученную в соответствии со стадией 1.1 выше, переносили в сосуд емкостью 400 л и диспергировали в течение 8 ч при скорости вращения 4800 об/мин с использованием иммерсионного диспергатора Ultra Turrax® UTE 115-P (ИКА, Германия) с большим сдвиговым усилием, оснащенного цилиндрическим статором с внутренним диаметром 102,5 мм и 30 зубьями и ротором (ТР4, ИКА, Германия), имеющим наружный диаметр 101,0 мм и 27 зубьев (зазор между зубьями ротора, а также между зубьями статора: 4,0 мм), с мощностью двигателя 5,5 кВт, обеспечивающей градиент скорости сдвига 33828 1/с и частоту сдвига 64 800 1/с, до образования однородной дисперсии. После этого полученную дисперсию перемешивали в течение 3 часов, а затем добавляли 2 порции по 10 л (каждая) воды для инъекций для уменьшения образования пены.

## 1.3 Стадия c: Гомогенизация промежуточной водной дисперсии

1.3.1 Затем полученную дисперсию переносили в гомогенизатор высокого давления GEA через защитный фильтр из нержавеющей стали с размером пор 225 мкм (фильтр Rigimesh®, PALL), а затем гомогенизировали под высоким давлением 100 бар (первая стадия) и 1000 бар (вторая стадия), соответственно, при температуре до 25 °С.

Гомогенизацию при высоком давлении повторяли 9 раз (циклов). После восьмой гомогенизации добавляли примерно 8 л воды для инъекций.

## 1.4 Стадия d: Снижение бионагрузки

1.4.1 Затем фильтровали полученную гомогенизированную дисперсию через фильтр для снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм (Fluorodyne ® EX; PALL) и переносили в резервуар для розлива/хранения.

## 1.5 Характеристики продукта

1.5.1 Полученная гомогенизированная дисперсия имела содержание циклоспорина А 100% от общего количества циклоспорина А, добавленного на этапе 1.1.2.

Пример 2: Получение дисперсии, содержащей циклоспорин А в липосомально солюбилизированной форме

## 2.1 Стадия a: Получение смеси исходных ингредиентов:

2.1.1 Приготовление исходной смеси ингредиентов, описанной в пункте 1.1 выше, было точно повторено.

5 2.2 Стадия b: Диспергирование исходной смеси ингредиентов

2.2.1 Смесь ингредиентов, полученную согласно стадии 2.1 выше, переносили в резервуар емкостью 400 л и диспергировали в течение 80 мин при скорости вращения 3000 об/мин с использованием погружного диспергатора Ultra Turrax® UTE 115-P (ИКА, Германия) с большим сдвиговым усилием, оснащенного цилиндрическим статором с  
10 внутренним диаметром 102,5 мм и 30 зубцами ротором (TP4, ИКА, Германия), имеющим наружный диаметр 101,0 мм, и 27 зубцами (зазор между зубцами ротора, а также между зубцами статора: 4,0 мм), с мощностью двигателя 5,5 кВт, обеспечивающей градиент скорости сдвига 21153 1/с и частоту сдвига 40500 1/с, до образования однородной дисперсии. После этого полученную дисперсию перемешивали в течение 3 часов, а затем  
15 добавляли 2 порции по 10 л (каждая) воды для инъекций для уменьшения образования пены.

2.3 Стадия c: Гомогенизация промежуточной водной дисперсии

2.3.1 Затем полученную дисперсию переносили в гомогенизатор высокого давления GEA через защитный фильтр с размером пор 40 мкм (фильтр HDC II 40 мкм (полностью  
20 из полипропилена), PALL), а затем гомогенизировали под высоким давлением 100 бар (первая стадия) и 1000 бар (вторая стадия), соответственно, при температуре 25 °С. Гомогенизацию при высоком давлении повторяли 9 раз (циклов). После восьмой гомогенизации добавляли примерно 8 л воды для инъекций.

2.4 Стадия d: Снижение бионагрузки

2.4.1 Затем фильтровали полученную гомогенизированную дисперсию через фильтр для  
25 снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм (Fluorodyne ® EX; PALL) и переносили в резервуар для розлива/хранения.

2.5 Характеристика продукта

2.5.1 Полученная гомогенизированная дисперсия имела содержание циклоспорина  
30 95,47% от общего количества циклоспорина А, добавленного на этапе 2.1.

Пример 3: Получение дисперсии, содержащей циклоспорин А в липосомально солюбилизированной форме с использованием встроенного диспергатора

3.1 Стадия а: Получение смеси исходных ингредиентов:

5 3.1.1 Приготовление исходной смеси ингредиентов, описанной в пункте 1.1 выше, было точно повторено.

3.2 Стадия b: Диспергирование исходной смеси ингредиентов

10 3.2.1 Смесь ингредиентов, полученную согласно стадии 3.1 выше, затем переносили в сосуд емкостью 400 л и диспергировали в течение 4 ч при частоте вращения 4000 об/мин, используя ультра Turrax® UTL 1000/10 (ИКА, Германия) со встроенным диспергатором с большим сдвиговым усилием, оснащенным диспергирующим инструментом (8SF, ИКА, Германия), имеющим статор с внутренним диаметром 120,1 мм и 54 зубьями и зазором между зубьями 1,6 мм и ротор с наружным диаметром 119,4 мм и 42 зубьями с зазором между зубьями 2,0 мм и мощностью двигателя 7,5 кВт, которая обеспечивает градиент скорости сдвига 71413 1/с и частоту сдвига 151200 1/с до образования однородной  
15 дисперсии. После этого полученную дисперсию перемешивали в течение 3 часов, а затем добавляли 2 порции по 10 л (каждая) воды для инъекций для уменьшения образования пены.

3.3 Стадия с: Гомогенизация промежуточной водной дисперсии

20 3.3.1 Гомогенизация промежуточной водной дисперсии, полученной на этапе 3.2.1, была точно повторена согласно описанию в пункте 1.3.1 выше.

3.4 Стадия d: Снижение бионагрузки

3.4.1 Затем фильтровали полученную гомогенизированную дисперсию через фильтр для снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм (Fluorodyne ® EX; PALL) и переносили в резервуар для розлива/хранения.

25 3.5. Характеристика продукта

3.5.1 Полученная гомогенизированная дисперсия имела содержание циклоспорина А 100% от общего количества циклоспорина А, добавленного на этапе 3.1.

30 Пример 4: Получение дисперсии, содержащей циклоспорин А в липосомально солюбилизированной форме, с использованием иммерсионного диспергатора и встроенного диспергатора

4.1 Стадия a: Получение смеси исходных ингредиентов:

4.1.1 Приготовление исходной смеси ингредиентов, описанной в пункте 1.1 выше, повторяется полностью.

4.2 Стадия b: Диспергирование исходной смеси ингредиентов

5 4.2.1 Смесь ингредиентов, полученную в соответствии со стадией 4.1 выше, затем переносят в сосуд емкостью 400 л и диспергируют в течение 30 мин при скорости вращения 4800 об/мин с использованием погружного диспергатора Ultra Turrax® UTE 115-P (ИКА, Германия) с большим сдвиговым усилием, оснащенного цилиндрическим статором с внутренним диаметром 102,5 мм и 30 зубьями и ротором (TP4, ИКА, Германия), имеющим наружный диаметр 101,0 мм и 27 зубьев (зазор между зубьями ротора, а также между зубьями статора: 4,0 мм) с мощностью двигателя 5,5 кВт, которая обеспечивает градиент скорости сдвига 33828 1/с и частоту сдвига 64800 1/с. После этого полученную смесь диспергируют в течение 4 ч при частоте вращения 4000 об/мин с использованием встроенного диспергатора Ultra Turrax® UTL 1000/10 (ИКА, Германия) с большим сдвиговым усилием, оснащенного диспергирующим инструментом (8SF, ИКА, Германия), имеющим статор с внутренним диаметром 120,1 мм и 54 зубьями и зазором между зубьями 1,6 мм и ротор с наружным диаметром 119,4 мм и 42 зубьями с зазором между зубьями 2,0 мм с мощностью двигателя 7,5 кВт, которая обеспечивает градиент скорости сдвига 71413 1/с и частоту сдвига 151200 1/с, до образования однородной дисперсии. После этого полученную дисперсию перемешивали в течение 3 часов, а затем добавляли 2 порции по 10 л (каждая) воды для инъекций для уменьшения образования пены.

4.3 Стадия c: Гомогенизация промежуточной водной дисперсии

25 4.3.1 Затем полученную дисперсию переносят в гомогенизатор высокого давления GEA через защитный фильтр из нержавеющей стали с размером пор 225 мкм (фильтр Rigimesh®, PALL), а затем гомогенизируют под высоким давлением 100 бар (первая стадия) и 1000 бар (вторая стадия), соответственно, при температуре до 25 °С. Процедуру гомогенизации высокого давления проводили 8 раз (циклов). После шестой гомогенизации добавляют примерно 8 л воды для инъекций.

30 4.4 Стадия d: Снижение бионагрузки

4.4.1 Затем фильтруют полученную гомогенизированную дисперсию через фильтр для снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм (Fluorodyne ® EX; PALL) и переносят в бак для розлива/хранения.

#### 4.5. Характеристики продукта

4.5.1 Полученная гомогенизированная дисперсия имеет содержание циклоспорина А 100% от общего количества циклоспорина А, добавленного на этапе 4.1.

#### 5 Пример 5: Асептическое наполнение, лиофилизация и упаковка

5.1 Стеклообразные флаконы с объемом наполнения 10 мл стерилизовали в стерилизационном туннеле с горячим воздухом, охлаждали и наполняли аликвотами по 1,35 мл (доза 5 мг) дисперсии, полученной согласно примеру 1, как описано выше, после асептической стерилизации с использованием двух стерильных фильтров с размером пор 0,2 мкм, расположенных между резервуаром для наполнения/хранения и разливочными головками. Затем флаконы частично закрывали стерилизованными лиофилизационными пробками и загружали в лиофилизатор (GEA Lyovac FCM), и лиофилизировали в 72-часовом цикле лиофилизации.

5.2 После завершения лиофилизации флаконы автоматически плотно закрывались в камере лиофилизации. Флаконы выгружали и закрывали отрывными крышками «flip-off». Каждый флакон содержал примерно 190 мг почти белого, однородного, пористого лиофилизированного осадка, содержащего 5 мг циклоспорина А в липосомально солюбилизированной форме, с максимальным уровнем остаточной влаги 2% (мас./мас.) и сроком годности 3 года.

5.3 Состав лиофилизированного лекарственного препарата, полученного, как описано выше, приведен ниже в таблице 1:

Таблица 1:

Ингредиент	Количество на стандартную дозу	Количество, % (мас./мас.)
Циклоспорин А	5 мг	2,69
Полисорбат 80	3,5 мг	1,88
Липоид 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 6: Разведение лиофилизированной композиции, содержащей циклоспорин А, с получением коллоидного раствора циклоспорина А в липосомально солюбилизированной форме для распыления и ингаляции

5 6.1 К аликвоте 186,1 мг лиофилизированного осадка, полученного в соответствии с примером 5, описанным выше, содержащего 5 мг циклоспорина А, добавляли 1,20 мл стерильного водного раствора хлорида натрия с концентрацией 0,25% (мас./об.) с получением 1,35 мл опалесцентного водного раствора липосомного циклоспорина А для ингаляций с концентрацией ЦсА 4 мг/мл. Доставляемый объем с применением устройства составляет 1,25 мл (5 мг Л-ЦсА).

15 6.2 Для получения соответствующего коллоидного раствора с содержанием циклоспорина А 10 мг в липосомально солюбилизированной форме растворяли аликвоту 372,3 мг осадка после лиофилизации, полученного в соответствии с примером 1, описанным выше, в 2,40 мл стерильного водного раствора хлорида натрия с концентрацией 0,25% (мас./об.) с получением 2,65 мл опалесцентного водного раствора липосомного циклоспорина А для ингаляции с концентрацией ЦсА 4 мг/мл. Доставляемый объем с применением устройства составляет 2,50 мл (10 мг Л-ЦсА).

6.3 Состав разведенного лекарственного препарата, полученного, как описано выше, приведен ниже в таблице 2:

20 Таблица 2:

Ингредиент	Количество на стандартную дозу	Количество, % (мас./об.)
Циклоспорин А	5 мг	0,4
Полисорбат 80	3,5 мг	0,28
Липоид S100	45 мг	3,6
Сахароза	125 мг	10
Дигидрат дигидрофосфата натрия	3,125 мг	0,25
Додекагидрат гидрофосфата динатрия	4,25 мг	0,34
Дигидрат эдетата динатрия	0,25 мг	0,02
Хлорид натрия	2,8 мг	0,22
Вода для инъекций	До 1,25 мл	До 100

Пример 7: Получение лиофилизированных композиций, содержащих ЦсА в липосомально солюбилизированной форме, и их разведенных липосомных растворов в присутствии лактозы или трегалозы

- 5 7.1 По протоколам, описанным выше в примере 1 и в примере 5, получали лиофилизированные композиции, содержащие ЦсА в липосомально солюбилизированной форме, в присутствии трегалозы в качестве дисахарида и моногидрата лактозы. Оба дисахарида использовали в количестве, необходимом для получения содержания соответствующего сахара 7,5 и 10% (мас./об.) в готовом разведенном липосомном
- 10 растворе. Кроме того, помимо композиции, описанной в таблице 2, получали соответствующие липосомные растворы с содержанием сахарозы 5,0 и 7,5% (мас./об.). Во всех случаях получали опалесцентные коллоидные растворы с коэффициентом полидисперсности (PI) и диаметром липосом (измеренным в виде z-среднего диаметра, Z<sub>ср.</sub>), показанными ниже в таблице 3.

15 Таблица 3:

Дисахарид	Содержание [% (мас./об.)]	Z <sub>ср.</sub> [нм]	PI	Опалесцентный раствор
Трегалоза	7,5	123,2	0,344	Да
Трегалоза	10	103,5	0,181	Да
Моногидрат лактозы	7,5	89,1	0,115	Да
Моногидрат лактозы	10	88,1	0,101	Да
Сахароза	5	93,0	0,346	Да
Сахароза	7,5	86,1	0,445	Да

Сахароза	10	47,7	0,253	Да
----------	----	------	-------	----

Пример 8: Сравнение характеристик водных липосомных дисперсий, содержащих ЦсА в липосомально солюбилизированной форме, до лиофилизации и после разведения лиофилизата

5 8.1 Водную дисперсию ЦсА в липосомально солюбилизированной форме, содержащую 10% (мас./об.) сахарозы, получали так, как описано в примере 1. Таким же образом получали водную дисперсию ЦсА в липосомально солюбилизированной форме, содержащую 10% (мас./об.) лактозы. Кроме того, лиофилизировали водную дисперсию, содержащую 10% (мас./об.) сахарозы, как описано в примере 5, и разбавляли с  
10 использованием воды для инъекций. Основные характеристики полученных дисперсий показаны ниже в таблице 4:

Таблица 4:

Дисперсия, содержащая ЦсА	pH	Z <sub>ср.</sub> [нм]	PI	Осмоляльность [осмоль/кг]
10% (мас./об.) раствор сахарозы; до лиофилизации/разведения	6,62	51,0	0,262	0,436
10% (мас./об.) раствор сахарозы; после лиофилизации/разведения	6,64	55,3	0,230	0,383
10% (мас./об.) раствор лактозы; до лиофилизации/разведения	6,58	50,5	0,251	0,433

Пример 9: Стабильность лиофилизированных композиций, содержащих ЦсА в  
15 липосомально солюбилизированной форме; сравнение стабильности

9.1 Долговременная стабильность лиофилизированных композиций, содержащих циклоспорин А

9.1.1 Лиофилизированную фармацевтическую композицию, содержащую циклоспорин А (5 мг), получали в соответствии с примером 1 и примером 5, описанными выше.

20 Аликвоты лиофилизированной композиции в форме почти белого, однородного, пористого осадка после лиофилизации помещали в стеклянные флаконы 6R, закрывали и хранили при 25 °С и относительной влажности (ОВ) воздуха 60% в течение 36 месяцев. До и после периода хранения аликвоты материала разводили солевым раствором (0,25% (мас./об.)) с получением 1,25 мл разведенного раствора и определяли медианный (Z-  
25 средний) диаметр липосом, коэффициент полидисперсности, а также содержание циклоспорина А через 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 месяцев.

- 9.1.2 Было обнаружено, что до и после указанного выше периода хранения все параметры находились в пределах соответствующих критериев приемлемости. В частности, коэффициент полидисперсности (PI) составлял не более 0,50 до и после каждого периода хранения. Кроме того, медианный (Z-средний) диаметр липосом находился в заданном диапазоне от 40 до 100 нм до и после каждого периода хранения. Кроме того, содержание ЦсА в разведенном растворе находилось в пределах критерия приемлемости от 95,0 до 105,0%.
- 9.1.3 Исследование долговременной стабильности, описанное выше, повторяли при температуре 30 °С и относительной влажности (ОВ) воздуха 65%. Все анализируемые параметры, описанные выше, находились в пределах критериев приемлемости (указанных выше) до и после хранения в течение 3, 6, 9 и 12 месяцев.
- 9.1.4 Исследование долговременной стабильности, описанное выше, повторяли с использованием лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей циклоспорин А (5 мг), полученной в соответствии с примером 1, описанным выше, однако в данном случае лиофилизированная композиция имела такое содержание сахарозы, которое необходимо для получения жидкой композиции с содержанием сахарозы 7,5% мас. относительно общей массы жидкой композиции после разведения.
- 9.1.5 В данном случае также было обнаружено, что до и после описанного выше периода хранения все параметры находились в пределах соответствующих критериев приемлемости. В частности, коэффициент полидисперсности (PI) составлял не более 0,50 до и после каждого периода хранения. Кроме того, медианный (Z-средний) диаметр липосом находился в заданном диапазоне от 40 до 100 нм до и после каждого периода хранения. Кроме того, содержание ЦсА в разведенном растворе находилось в пределах критерия приемлемости от 95,0 до 105,0%.
- 9.1.6 Эксперименты, описанные выше в пунктах 9.1.1 - 9.1.3, повторяли с использованием лиофилизированной фармацевтической композиции, содержащей 10 мг циклоспорина А, полученной в соответствии с примерами 1 и 5, описанными выше. В данном случае также было обнаружено, что до и после описанного выше периода хранения все параметры находились в пределах соответствующих критериев приемлемости. В частности, коэффициент полидисперсности (PI) составлял не более 0,50 до и после каждого периода хранения. Кроме того, медианный (Z-средний) диаметр липосом находился в заданном диапазоне от 40 до 100 нм до и после каждого периода хранения. Кроме того, содержание ЦсА в разведенном растворе находилось в пределах критерия приемлемости от 95,0 до 105,0%.

Пример 10: Эксперименты по распылению и характеристики аэрозоля

10.1 2,5 мл (что соответствует 10 мг ЦсА) коллоидного раствора, полученного в примерах 1, 5 и 6 (последовательно), превращали в аэрозоль с помощью специально приспособленного электронного небулайзера с вибрирующей мембраной типа PARI eFlow 30 XL, имеющего смесительную камеру и клапаны вдоха/выдоха, работающего при скорости потока 15 л/мин. в соответствии с ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕЕЙ 7.3; 2.9.44.

10.2 Распределение по размеру капель полученного аэрозоля определяли с помощью лазерной дифракции на приборе Malvern MasterSizer X: Измеренный средний диаметр частиц составил 3,3 мкм (стандартное отклонение (SD) 0,1) при геометрическом стандартном отклонении 1,5. Пригодная для вдыхания фракция частиц (RF) размером < 5 мкм составила 65,3% (SD 2,8), пригодная для вдыхания фракция частиц размером < 3,3 мкм, составила 37,7% (SD 2,2).

10.3 Для экспериментальной ингаляции (взрослые; скорость потока 15 мл/мин.) использовали общее количество 9897 мкг циклоспорина А в форме разведенного жидкого препарата, описанного выше в примере 1, которым наполняли электронный небулайзер с вибрирующей мембраной (PARI eFlow 30 XL), с помощью которого осуществляли введение. Доставленная доза (DD) циклоспорина А составила 7339 мкг (SD: 471). Пригодная для вдыхания доза (RD) при размере частиц < 5 мкм составила 6534 мкг (66,0%; SD 4,3%); RD при размере частиц < 3,3 мкм составила 4461 мкг (45,1%; SD 3,2%), и пригодная для вдыхания доза (RD) при размере частиц < 2 мкм составила 1080 мкг (10,9%; SD 0,9%).

Пример 11: Получение дисперсии, содержащей такролимус в липосомально солюбилизированной форме

11.1 Стадия а: Получение смеси исходных ингредиентов:

11.1.1 Наполняют примерно 70% сосуда для приготовления (~104 л) водой для инъекции. Дегазируют введением азота и увеличивают температуру до значения от 40 до 45 °С. Добавляют 18,0 кг сахарозы, 450,0 г дигидрата дигидрофосфата натрия, 612,0 г декагидрата гидрофосфата натрия и 36,0 г эдетата натрия и для промывки используют примерно 5% (8,0 л) воды для инъекции. Перемешивают смесь до получения прозрачного на вид раствора.

11.1.2 Охлаждают раствор до 5-25 °С и добавляют 6480,0 г соевого лецитина Lipoid S100 и перемешивают до получения однородной смеси. Затем добавляют 504,0 г полисорбата 80 HP (Твин 80) при осторожном перемешивании, не допуская образования пены, и промывают контейнер, в котором хранится полисорбат, примерно 100 мл воды для инъекции. После этого добавляют 720,0 г такролимуса и примерно 5% (8 л) воды для инъекций.

## 11.2 Стадия b: Диспергирование исходной смеси ингредиентов

11.2.1 Смесь ингредиентов, полученную на стадии 11.1, описание которой приводится выше, переносят в сосуд емкостью 400 л и диспергируют в течение 8 ч при частоте вращения 4,800 об/мин с использованием иммерсионного диспергатора Ultra Turrax® UTE 115-P (ИКА, Германия) с большим сдвиговым усилием, оснащенного цилиндрическим статором с внутренним диаметром 102,5 мм и 30 зубьями и ротором (TR4, ИКА, Германия), имеющим наружный диаметр 101,0 мм и 27 зубьев (зазор между зубьями ротора, а также зубьями статора: 4,0 мм) с мощностью двигателя 5,5 кВт, которая обеспечивает градиент скорости сдвига 33 828 1/с и частоту сдвига 64 800 1/с до образования однородной дисперсии. Полученную дисперсию перемешивают в течение 3 часов, после чего добавляют 2 порции по 10 л (каждая) воды для инъекций для уменьшения образования пены.

## 11.3 Стадия c: Гомогенизация промежуточной водной дисперсии

11.3.1 Полученную дисперсию переносят в гомогенизатор высокого давления GEA через защитный фильтр из нержавеющей стали с размером пор 225 мкм (фильтр Rigimesh®, PALL), а затем гомогенизируют под высоким давлением 100 бар (первая стадия) и 1000 бар (вторая стадия), соответственно, при температуре до 25 °С. Процедуру гомогенизации высокого давления проводят 8 раз (циклов). После шестой гомогенизации добавляют примерно 8 л воды для инъекций.

## 11.4 Стадия d: Снижение бионагрузки

11.4.1 Затем фильтруют полученную гомогенизированную дисперсию через фильтр для снижения бионагрузки с размером пор 0,2 мкм (Fluorodyne ® EX; PALL) и переносят в бак для розлива/хранения.

## 11.5. Характеристики продукта

11.5.1 Ожидается, что полученная гомогенизированная дисперсия будет иметь содержание такролимуса 100% от общего количества такролимуса, добавленного на этапе 11.1.2.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, включающий следующие стадии:
- 5 а) обеспечение смеси, содержащей:
- ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент;
  - мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов;
  - вещество, улучшающее растворимость, выбранное из группы неионогенных

10 поверхностно-активных веществ;

  - необязательно одно или более вспомогательных веществ; и
  - водный жидкий носитель;
- б) диспергирование смеси, в порядке, предусмотренном на стадии а), для получения промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный
- 15 иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в водном жидком носителе; и
- в) гомогенизацию промежуточной водной дисперсии, полученной на стадии б), с образованием дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной
- 20 форме.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют с использованием роторно-статорного диспергатора.
3. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что диспергирование на стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига) по меньшей мере
- 25 22000 1/с.
4. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование на стадии б) осуществляют с использованием погружного диспергатора.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование на
- 30 стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига), выбранной в диапазоне от примерно 25000 1/с до примерно 40000 1/с.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование на стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 50000 1/с до примерно 80000 1/с.
- 5 7. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование на стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 28000 1/с до примерно 37000 1/с, и при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 50000 1/с до примерно 80000 1/с.
8. Способ по любому из пп. 2-7, отличающийся тем, что диаметр ротора составляет от примерно 60 мм до примерно 140 мм.
- 10 9. Способ по любому из пп. 2-8, отличающийся тем, что диспергирование на стадии б) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 2000 до примерно 6000 об/мин.
- 15 10. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование на стадии б) осуществляют с использованием встроенного диспергатора.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига (скорости сдвига), выбранной в диапазоне от примерно 45000 1/с до примерно 90000 1/с.
- 20 12. Способ по пп. 10 или 11, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 100000 1/с до примерно 200000 1/с.
13. Способ по любому из пп. 10-12, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 120000 1/с до примерно 180000 1/с.
- 25 14. Способ по любому из пп. 10-13, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии б) осуществляют при градиенте скорости сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 55000 1/с до примерно 85000 1/с, и при частоте сдвига, выбранной в диапазоне от примерно 130000 1/с до примерно 170000 1/с.
- 30 15. Способ по любому из пп. 10-14, отличающийся тем, что ротор имеет диаметр в диапазоне от примерно 100 мм до примерно 140 мм.

16. Способ по любому из пп. 10-15, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют при скорости вращения в диапазоне от примерно 3500 до примерно 4500 об/мин.
- 5 17. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием погружного диспергатора и встроенного диспергатора.
- 10 18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что последовательно используют погружной диспергатор и встроенный диспергатор.
19. Способ по пп. 17 или 18, отличающийся тем, что диспергирование начинают с использованием погружного диспергатора с последующим использованием встроенного диспергатора.
20. Способ по любому из пп. 2-19, в котором диспергирование согласно стадии b) осуществляют с окружной скоростью ротора, выбранной в диапазоне от примерно 15 м/с до примерно 40 м/с.
- 15 21. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение периода в диапазоне от примерно 1 ч до примерно 8 ч.
- 20 22. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют в течение периода от примерно 3 ч до примерно 8 ч.
- 25 23. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что диспергирование согласно стадии b) осуществляют с использованием погружного диспергатора в течение периода времени до примерно 1 часа с последующим диспергированием с использованием встроенного диспергатора в течение периода времени от примерно 1 часа до примерно 4 часов.
24. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что способ включает в качестве дополнительной стадии:
- 30 b1) фильтрацию промежуточной водной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в водном жидком носителе, полученной на стадии b), перед гомогенизацией приготовленной отфильтрованной промежуточной водной дисперсии согласно стадии c).

25. Способ по п. 24, отличающийся тем, что фильтрацию согласно стадии b1) осуществляют с использованием фильтра со средним радиусом пор в диапазоне от примерно 200 мкм до примерно 250 мкм.
26. Способ по любому из предшествующих пунктов, который включает в качестве дополнительной стадии:
- 5 c1) стерилизацию гомогенизированной дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент, в частности, циклоспорин А, в липосомально солюбилизированной форме, полученной на стадии с).
- 10 27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что стерилизацию осуществляют путем стерилизующей фильтрации.
28. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент представляет собой циклоспорин А (ЦсА).
- 15 29. Способ получения лиофилизированной фармацевтической композиции для разведения в водном жидком носителе, причем лиофилизированная фармацевтическая композиция содержит ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме,
- 20 при этом способ включает получение дисперсии, содержащей ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме в водном жидком носителе, согласно способу по любому из предшествующих пунктов; и дополнительно включает стадию:
- 25 d) удаление водного жидкого носителя, по меньшей мере частично, при лиофилизации с получением лиофилизированной фармацевтической композиции.
30. Лиофилизированная фармацевтическая композиция, содержащая ингаляционный иммуносупрессивный макроциклический активный ингредиент в липосомально солюбилизированной форме для разведения в водном жидком носителе, при этом
- 30 указанную композицию получают способом по п. 29.