



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2212884** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) **7 A61K9/127**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статус: по данным на 27.03.2008 - действует

(21) Заявка: **2000132713/14**

(22) Дата подачи заявки: **1999.05.27**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
1999.05.27

(31) Номер конвенционной заявки: **60/086,895**

(32) Дата подачи конвенционной заявки: **1998.05.27**

(33) Страна приоритета: **US**

(43) Дата публикации заявки: **2002.10.27**

(45) Опубликовано: **2003.09.27**

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **EP 0639373 A1, 22.02.1995. RU 2097057**
C1, 27.11.1997. RU 2098135 C1, 10.12.1997. RU
96103636 A, 27.03.1998.

(71) Заявитель(и): **ЮРОСЕЛТИК С.А. (LU)**

(72) Автор(ы): **ФЛАЙШЕР Вольфганг (DE);**
РАЙМЕР Карен (DE)

(73) Патентообладатель(и): **ЮРОСЕЛТИК**
С.А. (LU)

(74) Патентный поверенный: **Дементьев**
Владимир Николаевич

(85) Дата соответствия ст.22/39 РСТ:
2000.12.20

(86) Номер и дата международной или
региональной заявки: **EP 99/03681**
(27.05.1999)

(87) Номер и дата международной или
региональной публикации: **WO**
99/60999 (02.12.1999)

Адрес для переписки: **119034, Москва,**
Пречистенский пер., д.14, стр. 1, 4
этаж, Гоулингз Интернэшнл Инк.,
В.Н.Дементьеву

**(54) ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ, ОСОБЕННО
АНТИСЕПТИЧЕСКИХ, АГЕНТОВ И/ИЛИ АГЕНТОВ, СПОСОБСТВУЮЩИХ
ЗАЖИВЛЕНИЮ РАН, В НИЖНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ**

Изобретение относится к области медицины. Антисептик может быть выбран из соединений, выделяющих кислород и галоген, соединений металлов, таких как соединения серебра и ртути, органических дезинфицирующих веществ, включающих в том числе соединения, выделяющие формальдегид, спирты, фенолы, включающие алкил- и арилфенолы, а также галоидированные фенолы, хинолины и акридины, гексагидропиримидины, четвертичные аммониевые соединения и соли иминия и гуанидины, антисептик выбран из группы, содержащей соединения металла, например, соединения ртути, производные фенолов, например, тимол, эвгенол и гексахлорофен, йод и комплексы йода. Антисептик может представлять собой повидон-йод. Противовоспалительный агент берут для получения фармацевтической композиции для лечения заболеваний нижних дыхательных путей, которые чувствительны к введению таких агентов. Изобретение обеспечивает значительное уменьшение образования нежелательных тканей в организме в процессе восстановления тканей и других процессов роста ткани. 3 с. и 34 з.п. ф-лы, 1 табл.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение касается препаратов для введения агентов с противовоспалительными, особенно с антисептическими свойствами и/или свойствами, способствующими заживлению ран, в нижние дыхательные пути. Препараты вводятся в трахеи, бронхи и альвеолы в нижние дыхательные пути людей и животных.

Далее изобретение касается способа профилактики или лечения инфекций путем введения фармацевтического препарата.

Для топического лечения инфекционных болезней применяется множество различных антибиотиков антисептиков. Большим недостатком антибиотиков является то, что инфицирующие бактерии проявляют первичную невосприимчивость и могут проявлять вторичную невосприимчивость к действию этих агентов. Кроме того, антибиотики довольно часто могут вызывать у пациентов

чувствительность. Применение антисептиков, выделяющих, например, галоген, такого как повидон-йод, известного также как ПВП-йод, а именно комплекса (1-винил-2-пирролидин-2-она) с йодом, может предотвратить проявление невосприимчивости. Антисептики также реже проявляют аллергенные свойства по сравнению с антибиотиками.

В настоящее время инфекционные болезни дыхательных путей лечат антибиотиками. Введение антибиотиков через дыхательные пути обсуждается в нескольких обзорах и статьях с упором на нижние дыхательные пути. Ramsey и др., например, описывают введение путем ингаляции тобрамицина пациентам с кистозным фиброзом в статье "The New England Journal of Medicine", Volume 340, Number 1, 1999, p. 23-30.

Введение в виде аэрозоля имипенема/силастатина для предотвращения острого поражения легких, вызванного *pseudomonas*, описано Wiener-Kronish в "Journal of Antimicrobiol. Chemotherapy" (1996) 38, p. 809-818.

Введение в легкие различных антибиотиков, таких как бензилпенициллин, тобрамицин или амикацин, для лечения инфекционных болезней описано Schreier в нескольких недавних обзорах, например, в "Medical applications of liposomes", Papahadjopoulos and Lasic (eds), Elsevier, 1998.

Однако лечение с помощью антибиотиков приводит к осложнениям, хорошо известным специалистам. Например, пациенты, страдающие от острого или хронического бронхита, часто принимают антибиотики для смягчения симптомов. Это часто приводит к невосприимчивости бактерий, отвечающих за эти симптомы. Многие заболевания дыхательных путей вызываются вирусами. В таких случаях антибиотики являются неэффективными, и такие пациенты не излечиваются от инфекций.

Использование антисептиков или агентов, способствующих заживлению ран, для наружного применения для людей и животных описано в нашем более раннем патенте EP 0639373. В нем показано, что липосомные препараты ПВП-йода наносятся локально на наружную часть глаза. Эти препараты обычно бывают в виде крема, мази, лосьона, геля или капель.

Липосомы являются хорошо известными носителями, и поэтому применение лекарственных средств в липосомальной форме было предметом исследований в течение достаточно продолжительного времени. Обзор введения в легкие лекарств, инкапсулированных в липосомах, при лечении астмы приведен в "Pulmonary delivery of liposomes" (H. Schreier в "Journal of Controlled Release", 24, 1993, p. 209-223). В этом обзоре описаны физико-химические характеристики липосомных аэрозолей, а также их введение в дыхательные пути. Лекарства, которые вводились в легкие с помощью липосом, включают, например, противораковые агенты, пептиды, ферменты, противоастматические и антиаллергенные соединения, а также, как упоминалось выше, антибиотики. Состав липосомных аэрозолей или липосомных порошковых аэрозолей при использовании, например, ингалятора для сухих порошков, описаны также H. Schreier в "Formulation and in vitro performance of liposome powder aerosols" (S.T.P. Pharma Sciences 4, 1994, p.38-44).

Хотя применению липосом в качестве носителей лекарственных веществ уже уделялось большое внимание, как это видно из вышеуказанных документов, в уровне техники не найдены источники, относящиеся к использованию липосом и других материалов в виде частиц в качестве носителей для противовоспалительных, антисептических веществ и/или агентов, способствующих заживлению ран, для введения в организм, особенно в нижние дыхательные пути, включая трахеи, бронхи и альвеолы.

Некоторые из вышеуказанных источников касаются препаратов на основе липосом. Следует иметь в виду, что существуют и другие носители для лекарственных веществ также в виде частиц. Эти носители для лекарств часто могут быть - также и в контексте данного изобретения - использованы вместо липосом и включают микросферы (обычно из липофильных полимеров), наночастицы, "большие пористые частицы" и молекулы лекарственного вещества с индивидуально нанесенным покрытием, например, полученным методом осаждения при помощи пульсирующего лазера (ПЛО). Эти методы ПЛО можно использовать для нанесения покрытий на порошкообразные лекарства и для модификации поверхностных свойств и скорости выделения лекарства во многих лекарственных средствах.

Там, где ниже упоминаются липосомы или другие носители в виде частиц, следует иметь в виду, что можно использовать также и эти альтернативные носители.

Известно, что введение вдыхаемых частиц в дыхательные пути может быть достигнуто распылением или аэрозользацией препаратов на основе липосом, микросфер, больших пористых частиц, ПЛО или наночастиц или путем ингаляции соответствующего препарата в виде сухого порошка.

Ранее существовало предубеждение против введения дезинфицирующих веществ во внутренние части тела, за исключением, может быть, чрезвычайных ситуаций появления сепсиса, угрожающего жизни.

В общем, предпочтение отдается антибиотикам, даже с учетом их вышеуказанных недостатков.

Целью данного изобретения является создание хорошо переносимого, легко вводимого противовоспалительного, антисептического или способствующего заживлению ран препарата, который обеспечивает медленное выделение и медленное топическое действие активного вещества в нижних дыхательных путях.

Согласно изобретению эта цель достигается тем, что препарат содержит, по меньшей мере, один противовоспалительный, антисептический и/или способствующий заживлению ран агент на носителе в виде частиц, как это определено независимым п.1 формулы изобретения.

Далее, изобретение относится к способу лечения заболеваний нижних дыхательных путей у людей и животных, как это определено в независимых пунктах 21 и 22.

Зависимые пункты определяют другие предпочтительные формы воплощения изобретения.

В контексте данного изобретения под противовоспалительными агентами понимают антисептики, антибиотики, кортикостероиды и агенты, способствующие заживлению ран, указанные ниже.

В контексте данного изобретения под антисептиками понимают такие дезинфицирующие агенты, которые фармацевтически приемлемы и пригодны для лечения нижних дыхательных путей и могут быть получены в виде препаратов по изобретению.

Более конкретно, антисептики включают в том числе соединения, выделяющие кислород и галоген, соединения металлов, например, соединения серебра и ртути, органические дезинфицирующие вещества, включающие наряду с другими соединения, выделяющие формальдегид, спирты, фенолы, включая алкил- и арилфенолы, а также галогенированные фенолы, хинолины и акридины, гексагидропиримидины, четвертичные аммонийные соединения и соли имида, гуанидины.

Агенты, заживляющие раны, включают вещества, способствующие грануляции и эпителизации, такие как декспантенол, аллантиины, азулены, танины и соединения типа витамина В.

Данное изобретение основано на неожиданно установленном факте, что носители в виде частиц, особенно липосомы, а также микросферы, наночастицы и молекулы лекарственных веществ с покрытием пригодны в качестве носителей для антисептиков, особенно для повидон-йода, и для агентов, способствующих заживлению ран, для введения в нижние дыхательные пути.

Препараты согласно данному изобретению позволяют обеспечить медленное выделение агента или агентов и длительную и топическую активность в желаемом локусе за счет взаимодействия с поверхностью клеток.

Согласно другому аспекту изобретение основано на одном неожиданном и удивительном факте. Хорошо известно, что образование новых тканей в организме может вызвать проблемы. Так, известно, что замена тканей в организме может сопровождаться образованием шрама, что может быть функционально и/или косметически вредно или, по меньшей мере, нежелательно. Гиперкератоз и неконтролируемое размножение тканей может принести вред, приводя к дисфункциям, и, конечно, может быть нежелательным с косметической точки зрения. После инфекции и воспаления обновление или заживление ткани может вызвать неоплазмы и рост клеток. Хорошо известно из уровня техники, что при лечении болезней соответствующее восстановление тканей является не только желательным, но и в действительности необходимым.

Теперь неожиданно было установлено, что применение противовоспалительных агентов самих по себе или в сочетании с другими такими агентами, приводит к значительно меньшему образованию нежелательных тканей в организме в процессе восстановления ткани и других процессов роста ткани. Таким образом, образование тканей шрама уменьшается в коже, а также в слизистой и других тканях, таких как мускулы или ткани внутренних органов. Гиперкератоз может быть полностью подавлен, и прорастание, или образование неоплазм, в процессе лечения инфекционных болезней также значительно снижается.

Одной целью, которая достигается данным изобретением, следовательно, является лучшая восстанавливаемость тканей в организме. Изобретение приводит к достижению этой цели за счет применения противовоспалительных агентов в виде препарата с носителем в виде частиц, как это определено в независимых пунктах формулы изобретения.

Противовоспалительный, антисептический и/или заживляющий раны препарат может быть введен в дыхательные пути при использовании распыляющего агента, содержащего препарат с носителем в виде частиц, или путем ингаляции сухого порошка соответствующего препарата. Например, препарат с липосомами может быть получен при нагрузке липосом ПВП-йодом обычным способом.

Можно также подвергнуть нагруженные липосомы сжатию, возможно, вместе со вспомогательными материалами, такими как низкомолекулярные сахара, предпочтительно лактоза, с получением плотно спрессованного лекарственного средства. Это лекарственное средство затем можно подвергнуть истиранию или микронизации или обработке другими методами с получением порошка в форме частиц. Полученный липосомный препарат может быть введен ингаляцией этого препарата в виде порошкового аэрозоля, как описано, например, в "Acute Effects of Liposome Aerosol Inhalation on Pulmonary Function in Healthy Human Volunteers" (Thomas et al., Preliminary report, Volume 99, 1991, p. 1268-1270). Давление для получения плотно спрессованного твердого лекарственного средства составляет, предпочтительно, 50-500 МПа. Такое лекарственное средство описано в WO 94/14490, а устройство для его введения - в WO 93/24165.

Природа или строение липосом в общем не являются критическими. Липосомный препарат, описанный, например, в EP 0639373, может быть введен в виде аэрозоля методом ингаляции.

Очевидно, что препараты согласно данному изобретению содержат не только активное вещество, например повидон-йод, инкапсулированный в частицах носителя, особенно в липосомах. Оказывается, что некоторое количество вещества не содержится внутри носителя. Препараты согласно изобретению часто характеризуются заметным начальным действием, которое наблюдается наряду с более медленным высвобождением активного вещества из носителя. Этот эффект в особенности наблюдается, когда носитель представляет собой липосомы. Не ограничиваясь любым теоретическим объяснением, можно предположить, что кроме активного вещества, инкапсулированного в липосомах, есть некоторое количество активного вещества вне липосом, возможно свободно связанного с внешними поверхностями липосом. Это может иметь место вследствие ассоциации молекул активного вещества с мембраной липосомы или вследствие того, что молекулы активного вещества образуют слой на поверхности липосом, и этот слой частично или даже полностью покрывает липосому снаружи. Тип и величина этого начального эффекта могут зависеть, например, от выбора концентрации.

Для образования липосомных мембран в контексте данного изобретения можно использовать амфифильные вещества, известные из уровня техники, если они фармацевтически приемлемы для целей применения. Предпочтительными являются системы, образующие липосомы, содержащие лецитин. Такие системы кроме холестерина и динатрийсукцинат-гексагидрата могут содержать лецитин гидрированной сои: предпочтительно применять лецитин гидрированной сои как единственный агент, образующий мембраны.

Известные методы образования липосомных структур описаны в документах, описанных выше, и обычно могут быть применены в контексте данного изобретения. Эти методы в широком смысле охватывают механическое перемешивание подходящей смеси, содержащей вещество, образующее мембрану, и воду или водный раствор. Для получения липосом практически однородного размера предпочтительной является фильтрация через подходящие мембраны.

Средний размер липосом по изобретению может меняться в широких пределах, обычно от примерно 1 до примерно 50 мкм, предпочтительно от 1 до 30 мкм в диаметре. Для растворов может быть более подходящим меньший средний диаметр, например, около 100 нм. Липосомы по изобретению, вводимые в трахеи, имеют практически однородные размеры - диаметр от примерно 20 до 30 мкм, вводимые в бронхи - имеют диаметр примерно 10-20 мкм и вводимые в альвеолы - 1-6 мкм, предпочтительно 2-5 мкм.

В случае использования других носителей в виде частиц последние получают известными методами. Так, микросферы, которые используют для доставки большого числа терапевтических или косметических агентов, изготавливают, как описано, например, в WO 95/15118.

В некоторых случаях могут быть использованы наночастицы при условии, что их можно нагрузить достаточным количеством активного агента и ввести в нижние дыхательные пути в соответствии с данным изобретением. Они могут быть получены известными способами, описанными, например, Heyder (GSF Munchen) в "Drugs delivered to the lung", Abstracts IV, Hilton Plead Island Conference, May 1998.

Способы, использующие устройство для осаждения при помощи пульсирующего лазера, и полимерная мишень для нанесения покрытий на порошки лекарственного средства быстрым способом в неводной среде также пригодны для получения препаратов в виде частиц согласно данному изобретению. Они описаны, например, Talton et al., "Novel coating Method for Improved Dry Delivery", Univ. of Florida UF 1887 (1998).

Еще одна подходящая система доставки использует большие пористые частицы, как описано David Edwards et al., в "Large Porous Particles for Pulmonary Drug Delivery" (Science, 20 June 1997, vol. 276, p. 1868-1871). Средний диаметр больших пористых частиц согласно изобретению может быть от примерно 5 до 20 мкм в случае введения в альвеолы.

Предпочтительные противовоспалительные агенты включают антисептики, антибиотики,

кортикостероиды и агенты, способствующие заживлению ран как по отдельности, так и в смеси друг с другом.

Предпочтительные антисептики включают хорошо известные фармацевтические вещества, обеспечивающие быстрое действие, широкий спектр активности, низкую системную токсичность и хорошую совместимость с тканями. Они могут быть выбраны, например, из группы, включающей соединения металлов, фенолы, детергенты, йод и комплексы йода. Особенно предпочтительным является повидон-йод.

Предпочтительные агенты, способствующие заживлению ран, включают вещества, которые описаны для таких целей в литературе. Предпочтительные вещества включают вещества, известные для ускорения эпителизации. Они включают витамины, особенно группы В, аллантаин, некоторые азулены и т.д.

Некоторые особенно предпочтительные варианты осуществления изобретения включают противовоспалительные агенты или их сочетание, которые оказывают благоприятное действие при восстановлении тканей, особенно функциональном и косметическом восстановлении. Согласно этим вариантам активное вещество часто является антисептиком, таким как ПВП-йод или антибиотик.

Согласно предпочтительным вариантам препараты по изобретению, содержащие противовоспалительные, особенно антисептические и/или способствующие заживлению ран агенты, могут дополнительно содержать дополнительные вещества, включая адъюванты и добавки, антиоксиданты, консерванты и регулирующие консистенцию агенты, такие как добавки, регулирующие вязкость, эмульгаторы и т.д.

В общем, величина концентраций в препарате, размеры частиц, нагрузка активным веществом и т.д. выбираются для таких альтернативных носителей по тем же принципам, что и в случае препаратов с липосомами, что обсуждено выше. Выбор и получение таких параметров, основанные, в том числе, на проведении экспериментов, находятся в компетенции среднего специалиста в данной области.

Наиболее предпочтительно применять препарат на основе липосом при лечении инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, включая трахеи, бронхи и альвеолы, особенно когда эти препараты содержат повидон-йод. Кроме того, антисептические препараты по изобретению, особенно те, которые содержат повидон-йод, имеют большие преимущества, так как не вызывают невосприимчивости и вызывают значительно меньше аллергических реакций, позволяя осуществлять лечение с очень умеренными расходами и с широким спектром эффективности.

Препарат на основе липосом и повидон-йода согласно изобретению эффективен, например, против вирусов. Кроме того, липосомный препарат, содержащий микробицидный агент, например повидон-йод, обеспечивает замедленное выделение агента из липосом, доставляя активное вещество в легкие, например в альвеолярные участки легкого. Это приводит к продолжительному действию антимикробного вещества и, следовательно, к менее частому применению препарата по сравнению с обычными антисептическими препаратами в виде растворов.

Данное изобретение также пригодно для лечения таких инфекционных болезней или облегчения их, как ВИЧ-инфекции, которые сопровождаются сопутствующими инфекционными заболеваниями. Кроме того, согласно данному изобретению можно подвергать лечению пациентов с ослабленной иммунной системой, например, после трансплантации органов. В частности, препарат на основе повидон-йода можно использовать для лечения острого и хронического бронхитов, пневмонии, бронхоэктазии, кистозного фиброза, дифтерии, туберкулеза.

Далее особенно предпочтительным является применение для восстановления тканей, особенно для функционального и косметического обновления тканей.

Препараты согласно данному изобретению могут быть в разнообразных формах, которые пригодны для введения в нижние дыхательные пути, включая фармацевтически приемлемые твердые или жидкие препараты, которые способны к образованию вдыхаемых частиц.

Препараты по изобретению могут быть в виде (порошкового) аэрозоля или в виде плотно спрессованного лекарственного средства, предпочтительно круглой таблетки, более предпочтительно в виде желатиновой капсулы, порошка, распыляемого раствора, дисперсии, суспензии или даже раствора, содержащего носитель и активное вещество или вещества.

Обычно количество активных агентов в препарате по изобретению определяется желательным эффектом, с одной стороны, и способностью к нагрузке активным веществом носителя, с другой стороны.

Для целей изобретения в случае больших количеств активных веществ или больших доз активного вещества предпочтительны порошковые аэрозоли и порошковые распыляемые препараты. В

широком смысле количество активного вещества в препарате с носителем по изобретению может меняться между нижним пределом эффективности активного вещества и максимальной нагрузкой активного вещества в соответствующем носителе препарата.

Более конкретно, для антисептического агента, такого как повидон-йод, раствор или дисперсия в препарате с носителем по изобретению, особенно когда носитель представляет собой липосомы, могут содержать от 0,1 до 10 г активного вещества в 100 г препарата. Такой препарат в этом случае обычно будет содержать 1-5 г вещества, образующего мембрану липосомы, особенно лецитина, на 100 г препарата.

Аэрозоль или раствор для распыления согласно изобретению часто содержит до 50 мг, но может содержать до 100 мг и выше липосомного состава и может вводиться, например, пятью дозами для распыления каждая по 20 мг липосомного состава с активным веществом. Препарат обычно содержит, по меньшей мере, 10 вес. % активного вещества, такого как ПВП-йод, в нагруженных липосомах (или других носителях в виде частиц), но может содержать до 50 вес.% и даже более активного вещества. Если активное вещество представляет собой ПВП-йод, количество образующегося доступного йода обычно составляет около 10 вес.% (в расчете на ПВП-йод).

Конкретные препараты будут описаны в примерах.

Особенности и преимущества настоящего изобретения будут более подробно видны из нижеследующего описания предпочтительных примеров. Эти примеры, которые включают предпочтительный вариант, в качестве антисептика приведен повидон-йод, а в качестве носителя выбраны липосомы. Однако это не значит, что данное изобретение ограничено антисептиками, а среди антисептиков - повидон-йодом, и/или липосомами в качестве носителя, хотя такие препараты являются особенно предпочтительными.

Один предпочтительный способ получения липосом по изобретению обычно заключается в следующем.

Липидные компоненты, образующие мембрану, например лецитин, растворяют в подходящем растворителе, например, хлороформе или смеси 2:1 метанола и хлороформа и фильтруют в стерильных условиях.

Затем получают липидную пленку на стерильном субстрате с большой поверхностью, таком как стеклянные гранулы, путем контролируемого выпаривания растворителя. В некоторых случаях бывает вполне достаточным получение пленки на внутренней поверхности сосуда, используемого для испарения растворителя, без применения специального субстрата для увеличения поверхности.

Водную систему получают из компонентов электролита и (одного или более) активных веществ, вводимых в липосомный препарат. Такая водная система может, например, содержать 10 ммол/л кислого фосфата натрия и 0,9% хлорида натрия при pH 7,4; водная система дополнительно содержит, по меньшей мере, требуемое количество активного вещества, которым в примерах является повидон-йод. Часто водная система содержит избыточное количество активного вещества или активных веществ.

Липосомы обычно образуются при перемешивании указанной водной системы в присутствии указанной пленки, образованной липидными компонентами. На этой стадии можно добавлять дополнительные добавки, способствующие образованию липосом; например, может быть добавлен холат натрия. На образование липосом может оказывать влияние также механическое действие, например, фильтрование под давлением, например через поликарбонатные мембраны, или центрифугирование. Обычно сырую дисперсию липосом промывают, например, раствором электролита, используемого при получении вышеописанного раствора активного вещества. Когда липосомы с требуемым распределением частиц по размерам получены и промыты, они могут быть вновь диспергированы в растворе электролита, уже описанном выше, часто содержащем также сахара, например сахарозу или подходящий заменитель сахара. Эта дисперсия может быть заморожена-высушена и может быть подвергнута лиофилизации. Она может быть перед использованием разбавлена водой и перемешана механически при температуре перехода липидного компонента, которая для лецитина гидрированной сои равна, например, 55°C.

В нижеследующих примерах использовали лецитин гидрированной сои (EPIKURON (TM) 200 SH, поставляемый Lukas Meyer, Germany или PHOSPOLIPON (TM) 90 H, производимый Nattermann Phospholipid GmbH Germany). Однако вместо него можно использовать другие фармацевтически приемлемые вещества, образующие мембрану липосомы, и специалист в данной области легко может выбрать подходящие другие образующие липосомы системы из числа известных.

Пример I.

В стеклянной колбе объемом 1000 мл, снабженной стеклянными шариками для увеличения

поверхности, в достаточном количестве смеси метанола и хлороформа в соотношении 2: 1 растворяли 51,9 мг холестерина и 213 мг лецитина гидрированной сои. Растворитель затем выпаривали под вакуумом до образования пленки на внутренней поверхности колбы и на стеклянных шариках.

Отдельно в 12 мл воды растворяли 2,4 г ПВП-йода (содержащего около 10% доступного йода).

Еще в одном сосуде в 400 мл воды растворяли 8,77 г хлористого натрия и 1,78 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Затем добавляли воду до общего объема 980 мл и затем для доведения pH до 7,4 добавляли примерно 12 мл 1N соляной кислоты. В этот раствор затем добавляли воду до получения объема 1000 мл.

В четвертом сосуде в 12 мл воды растворяли 900 мг сахарозы и 57 мг динатрийсукцината.

Раствор ПВП-йода добавляли затем к липидной пленке в колбе и встряхивали смесь до растворения пленки. Полученные липосомы отделяли от гидратированных липидов в колбе. Продукт центрифугировали и выгружали надосадочную жидкость. Добавляли раствор сахарозы в количестве 12 мл и снова центрифугировали продукт. На этой стадии можно осуществить дополнительную промывку, используя раствор сахарозы или буферный раствор хлористого натрия.

После последней стадии центрифугирования и отделения надосадочной жидкости добавляли 12 мл буферного раствора хлористого натрия, и липосомы распределяются в нем гомогенно. Затем продукт помещают в пробирки, содержащие каждая 2 мл дисперсии липосомы, и подвергают замораживанию-сушке.

После замораживания-высушивания каждая пробирка содержала около 40 мг твердого вещества.

Способ по Примеру I имеет небольшой недостаток, заключающийся в том, что используемый ПВП-йод вследствие высокого содержания твердых частиц является довольно вязким и с ним трудно работать.

Пример II.

В колбе объемом 2000 мл, снабженной стеклянными шариками для увеличения поверхности, в приблизительно 60 мл смеси метанол/хлороформ в отношении 2:1 растворяли 173 мг лецитина гидрированной сои и 90 мг динатрийсукцината. Удаляли растворитель под вакуумом до тех пор, пока не образуется пленка.

4 г ПВП-йода (10% доступного йода) растворяли в 40 мл буферного раствора хлористого натрия, описанного в Примере I, и добавляли к липидной пленке в колбе. Колбу затем встряхивали, пока не растворится пленка и не образуются липосомы.

Продукт центрифугировали и отделяли надосадочную жидкость.

К полученным таким образом частицам липосом добавляли еще 40 мл буферного раствора хлористого натрия и повторяли стадию центрифугирования. Снова отделяли надосадочную жидкость. На этой стадии можно, если необходимо, повторить стадию промывки.

После последней стадии центрифугирования и отделения жидкости к осажденным липосомам снова добавляли 40 мл буферного раствора хлористого натрия. Затем гомогенную дисперсию помещали в пробирки, каждая содержала около 2 мл дисперсии липосом, и подвергали замораживанию-высушиванию. Это приводило к получению около 200 мг замороженных-высушенных твердых веществ в каждой пробирке.

Как и в Примере I, вышеописанный метод предусматривал стадию гидратирования после образования пленки в присутствии органических растворителей и обеспечивал скорости инклюзии от 5 до 15%. Эти методы обычно приводят к образованию довольно больших и часто многоламеллярных липосом.

Вышеописанные способы могут быть модифицированы за счет применения стадии фильтрации под высоким давлением через подходящую мембрану, например, поликарбонатную мембрану, после того, как образовались липосомы или после любой из последующих стадий промывки или непосредственно путем использования гомогенизации высокого давления. Это приводит к образованию более мелких одноламеллярных липосом при увеличении количества инкапсулированного активного вещества.

Вместо гомогенизации при высоком давлении можно использовать другие методы, известные для

получения небольших липосом однородного размера.

Пример III.

Желатиновая капсула, пригодная для получения частиц для ингаляции, была получена из 20 г липосом с повидон-йодом, содержащих лиофилизированный материал согласно вышеупомянутому общему препаративному методу, и 20 мг лактозы под давлением до 500 МПа. Из полученной твердой капсулы получают порошок или порошковый аэрозоль путем измельчения с использованием ингалятора (Orbital-Inhaler, Brin Tech. International Ltd.).

Можно также получать препараты, подобные вышеописанным, которые включают активное способное ускорять заживление ран, вместо антисептического активного вещества, такого как повидон-йод, описанный в вышеописанных примерах. Предпочтительно, однако, применять вещество, заживляющее раны (если оно вообще присутствует), в добавление к антисептику.

Для введения препаратов по изобретению пациенту можно использовать известные системы, такие как ингаляторы, порошковые ингаляторы, двухкамерное устройство под давлением газа, распылители, компрессоры и т.д.

Пример IV.

Препараты на основе липосом распыляли при помощи воздушного распылителя. Выход и характеристики аэрозоля с распылителем были описаны ранее. Полученные капли имели средний массовый аэродинамический диаметр около 2,4 мкм и, следовательно, пригодны для введения в альвеолярный участок.

Для препаратов по изобретению проводили определение эффективности следующим образом:

Опыт I.

Осуществляют *in vitro* определение бактерицидного эффекта препарата на основе повидон-йода и липосом по изобретению. Опыт проводился по методу количественной суспензии, описанному в "Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie", 1989. При проведении этого опыта используют бактерицидный агент для уничтожения *staphylococcus aureus* (ATCC 29213), которые вызывают самые большие проблемы в гигиене больниц.

Использовали липосомный препарат по Примеру I. При различных временах контакта от 1 до 120 минут определяли минимальную концентрацию препарата в воде, которая способна вызывать уничтожение стафилококков.

Результаты приведены в Таблице .

Результаты показывают, что при непродолжительном контакте (1-4 минуты) концентрация бактерицида составляет 0,06%, и при продолжительном контакте (120 минут) величина концентрации может быть низкой до 0,007%.

Опыт II.

На клеточных культурах Wutzler et al., 9 th European Congress for Clinic Microbiology and Infection Diseases, Berlin, March, 1999, изучали вироцидную и хламидицидную активность липосомного ПВП-йода. В клеточных культурах липосомный ПВП-йод очень эффективен против вируса типа 1 герпеса simplex и аденовируса типа 8, в то время как длительные опыты по исследованию цитотоксичности показали, что липосомная форма лучше переносится, чем водный ПВП-йод, большинством испытанных клеточных линий. ПВП-йод в липосомной форме не является генотоксичным.

Опыт III.

3%-ный гидрогель липосомного препарата ПВП-йод сравнивали с 3%-ной мазью ПВП-йод, где активное вещество было не в липосомной форме. Активное вещество наносили на стандартизованные *in vitro* культуры кожи крыс и перитонеальные эксплантаты в качестве защиты для совместимости тканей и противоионизирующей добавки для ран.

Скорость роста эксплантатов определяли после 30 минут выдержки и инкубации с испытуемым веществом.

Опять-таки результаты четко показали значительно лучшую переносимость липосомного препарата, чем свидетельствовали скорость роста брюшины и скорость роста кожи.

В случае мази скорость роста клеток брюшины достигала 85%, а скорость роста клеток кожи - 90%; в случае липосомного гидрогеля скорость роста клеток брюшины была равна 96%, а скорость роста клеток кожи - 108%; эти величины следует сравнивать с величиной 100% в контрольном опыте с использованием раствора Ringer в качестве активного вещества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения фармацевтического препарата для введения антисептических веществ и/или веществ, которые способствуют заживлению ран, в нижние дыхательные пути, отличающийся тем, что препарат содержит, по меньшей мере, одно из указанных веществ в сочетании с носителем в виде частиц.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что носитель в виде частиц содержит, по меньшей мере, один липосомный препарат, препарат микросфер, препарат наночастиц, препарат больших пористых частиц или препарат молекул, покрытых полимером при помощи пульсирующего лазера.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что антисептическое вещество выбирают из соединений, выделяющих кислород и галоген, соединений металлов, таких, как соединения серебра и ртути, органических дезинфектантов, включающих, в том числе, соединения, выделяющие формальдегид, спиртов, фенолов, включающих алкил- и арилфенолы, а также галогенированные фенолы, хинолинов и акридинов, гексагидропиримидинов, четвертичных аммониевых соединений и солей имида, а также гуанидинов.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что антисептическое вещество выбирают из группы, включающей соединения металлов, например, соединения ртути, производные фенолов, например, тимол, эвгенол и гексахлорофен, йод и комплексы йода.
5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что антисептическое вещество представляет собой повидон-йод.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что вещество, способствующее заживлению ран, выбирают из агентов, способствующих грануляции и эпителизации, таких, как декспантенол, аллантоины, азулены, танины, соединения серии витаминов В или агенты, действующие подобным образом.
7. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что препарат содержит, по меньшей мере, один антисептик и, по меньшей мере, одно вещество, способствующее заживлению ран.
8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что частицы носителя имеют размер в интервале между примерно 1 и между примерно 50 мкм, предпочтительно между примерно 1 и примерно 30 мкм.
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что частицы носителя имеют размер в интервале между примерно 20 и 30 мкм для применения в трахеях, в интервале между примерно 10 и 20 мкм для применения в бронхах и между примерно 1 и 6 мкм, предпочтительно между 2 и 5 мкм для применения в альвеолах.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что носитель, особенно высвобождает активное вещество в течение продолжительного периода, предпочтительно в течение нескольких часов.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что носитель, особенно липосомы, высвобождает активное вещество примерно с одной и той же скоростью в течение периода высвобождения.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что препарат дополнительно содержит, по меньшей мере, один анестетически активный агент.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что препарат содержит добавки и адъюванты, такие, как консервирующие агенты, антиокислители и добавки, регулирующие консистенцию.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что препарат находится в форме, подходящей для введения через нижние дыхательные пути, и содержит носитель, нагруженный активным веществом, особенно в виде липосом, предпочтительно в виде аэрозоля, более предпочтительно в виде порошкового аэрозоля.
15. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что препарат находится в виде спрессованного

твердого тела, предпочтительно круглой таблетки, более предпочтительно в виде желатиновой капсулы, порошка, лака, эмульсии, дисперсии, суспензии или раствора, содержащих носитель и активное вещество или вещества в виде фармацевтически приемлемого твердого или жидкого состава, пригодного для образования частиц для ингаляции.

16. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что препарат находится в форме раствора или дисперсии и включает липосомы, содержащие от 1 до 5 вес. % фармацевтически приемлемого вещества, образующего мембрану липосомы, предпочтительно лецитина, и от 0,1 до 10 вес. % антисептического агента, в качестве которого используют повидон-йод.

17. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что препарат пригоден для лечения инфекционных болезней или облегчения таких болезней, которые сопровождаются сопутствующими инфекциями или угнетенной иммунной системой.

18. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что препарат пригоден для функционального восстановления и заживления тканей.

19. Способ профилактики или лечения инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей у человека или животного путем введения в эти пути фармацевтического препарата, содержащего, по меньшей мере, один антисептик и/или одно вещество, способствующее заживлению ран, причем указанное активное вещество находится в сочетании с носителем в виде частиц.

20. Способ функционального восстановления и заживления тканей в нижних дыхательных путях человека или животного путем введения в эти пути фармацевтического препарата, содержащего, по меньшей мере, одно противовоспалительное вещество, особенно антисептик, и/или вещество, способствующее заживлению ран, в сочетании с носителем в виде частиц.

21. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что указанный носитель содержит, по меньшей мере, один липосомный препарат, препарат на основе микросфер, препарат на основе наночастиц, препарат на основе больших пористых частиц или препарат на основе молекул, покрытых полимером при помощи пульсирующего лазера.

22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что противовоспалительное вещество выбирают из антисептиков, антибиотиков, кортикостероидов и агентов, способствующих заживлению ран.

23. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что антисептик выбирают из соединения, кислород и галоген, соединений металлов, таких, как соединения серебра и ртути, органических дезинфицирующих веществ, включающих в том числе соединения, выделяющие формальдегид, спирты, фенолы, включающие алкил- и арилфенолы, а также галоидированные фенолы, хинолины и акридины, гексагидропиримидины, четвертичные аммониевые соединения и соли имидазы и гуанидины.

24. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что антисептик выбирают из группы, содержащей соединения металла, например, соединения ртути, производные фенолов, например, тимол, эвгенол и гексахлорофен, йод и комплексы йода.

25. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что антисептик представляет собой повидон-йод.

26. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что вещество, способствующее заживлению ран, выбирают из веществ, способствующих грануляции и эпителизации, таких, как декспантенол, аллантоины, азулены, танины, соединения группы витаминов В или подобных агентов.

27. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат содержит, по меньшей мере, один антисептик и, по меньшей мере, одно вещество, способствующее заживлению ран.

28. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что частицы носителя имеют размер частиц в интервале между примерно 1 и примерно 50 мкм, предпочтительно в интервале между примерно 1 и примерно 30 мкм.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что частицы носителя имеют размер в интервале между примерно 20 и 30 мкм для применения в трахеях, в интервале между примерно 10 и 20 мкм для применения в бронхах и между примерно 1 и 6 мкм, предпочтительно между примерно 2 и 5 мкм для применения в альвеолах.

30. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что носитель, особенно липосомы, выделяет вещество в течение продолжительного времени, предпочтительно в течение нескольких часов.

31. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что носитель, особенно липосомы, высвобождает

активное вещество приблизительно с одной и той же скоростью в течение периода высвобождения.

32. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат дополнительно содержит, по меньшей мере, один анестетически активный агент.

33. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат содержит добавки и адъюванты, такие, как консервирующие агенты, антиоксиданты и добавки, регулирующие консистенцию.

34. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат находится в форме, подходящей для введения через нижние дыхательные пути, содержит носитель, нагруженный активным веществом, особенно в виде липосом, предпочтительно в виде аэрозоля, более предпочтительно в виде порошкового аэрозоля.

35. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат находится в виде спрессованного твердого тела, предпочтительно круглой таблетки, более предпочтительно в виде желатиновой капсулы, порошка, лака, эмульсии, дисперсии, суспензии или раствора, содержащих носитель и активное вещество или вещества, в виде фармацевтически приемлемого твердого или жидкого состава, пригодного для образования частиц для ингаляции.

36. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат находится в форме раствора или дисперсии и включает липосомы, содержащие от 1 до 5 вес. % фармацевтически приемлемого вещества, образующего мембрану липосомы, предпочтительно лецитина, и от 0,1 до 10 вес. % антисептического агента, в качестве которого используют повидон-йод.

37. Способ по п. 19 или 20, отличающийся тем, что препарат пригоден для лечения инфекционных болезней или облегчения таких болезней, которые сопровождаются сопутствующими инфекциями или угнетенной иммунной системой.

ИЗВЕЩЕНИЯ К ПАТЕНТУ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

Код изменения правового статуса	ТК4А - Поправки к публикациям сведений об изобретениях в бюллетенях "Изобретения (заявки и патенты)" и "Изобретения. Полезные модели"
Дата публикации бюллетеня	2004.01.27
Номер бюллетеня	03/2004 27/2003
Код изменения правового статуса	FG4А - Официальная публикация патента на изобретение
Страница	405
Напечатано	(73) ЮРОСЕЛТИК С.А. (LU)
Следует читать	(73) ЮРО-СЕЛТИК С.А. (LU)

РИСУНКИ

Рисунок 1