

**УКРАЇНА****(19) UA (11) 111162 (13) C2****(51) МПК (2016.01)****A61K 9/14 (2006.01)****A61K 9/50 (2006.01)****A61K 31/573 (2006.01)****A61K 47/30 (2006.01)****A61P 29/00**

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**

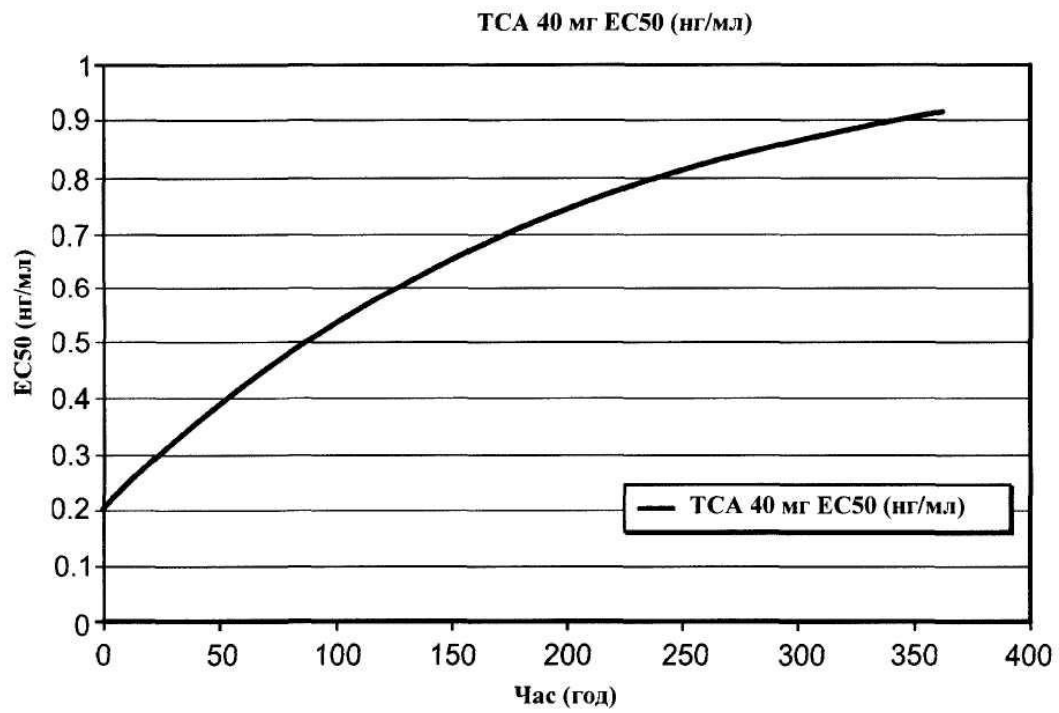
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 01676	(72) Винахідник(и): Бодік Ніл (US), Бленкс Роберт К. (US), Кумар Анджалі (US), Клейман Майкл Д. (US), Моран Марк (US)
(22) Дата подання заявки: 04.08.2011	(73) Власник(и): ФЛЕКШЕН ТЕРАП'ЮТІКС, ІНК., 300 Trade Center, Suite 2460, Woburn, MA 01801, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.04.2016	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/370,666	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2008/248122 A1, 09.10.2008 US 2007/0264343 A1, 15.11.2007 EP 0911025 A1, 28.04.1999
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.08.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 13.05.2013, Бюл.№ 9	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.04.2016, Бюл.№ 7	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2011/046601, 04.08.2011	

(54) ІН'ЄКЦІЙНА КОМПОЗИЦІЯ АЦЕТОНІДУ ТРИАМЦИНОЛОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БОЛЮ**(57) Реферат:**

Винахід стосується ін'єкційної композиції, яка включає мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, що включають матрицю ацетоніду триамцинолону (ТСА) та полі(молочної-ко-гліколевої) кислоти (PLGA), де ТСА становить від 22 до 28 % мікрочастинок, та де PLGA має наступні характеристики: (i) молекулярна маса в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа та (ii) молярне співвідношення лактид:гліколід від 80:20 до 60:40; способу її виготовлення та застосування при лікуванні болю або запалення.

UA 111162 C2



СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Ця заявка заявляє пріоритет попередньої заявки США № 61/370,666, поданої 4 серпня 2010 р. Зміст цієї заявки включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі.

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується застосування кортикостероїди для лікування від болю, включаючи біль, викликаний запальними хворобами, такими, як остеоартрит або ревматоїдний артрит, і для уповільнення, затримки або реверсування структурного пошкодження тканин, викликаного запальною хворобою, наприклад, пошкодження суглобних та/або навколосуглобних тканин, викликаного остеоартритом або ревматоїдним артритом. Більш конкретно, кортикостероїд вводять за місцем як дозовану форму уповільненого вивільнення (з компонентом негайного вивільнення або без нього), в результаті чого забезпечується ефективність при клінічно незначному впливі на ендогенне продукування кортизолу або за відсутності вимірного впливу.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Кортикостероїди впливають на всі тканини організму і мають різний вплив на клітини. Ці стероїди регулюють біосинтез та метаболізм вуглеводів, ліпідів та білків і водний та електролітичний баланс. Кортикостероїди, які впливають на клітинний біосинтез або метаболізм, називаються глюкокортикоїдами, а ті, що впливають на водний та електролітичний баланс, є мінералокортикоїдами. І глюкокортикоїди, і мінералокортикоїди вивільнюються з кори надниркової залози.

Введення кортикостероїдів, зокрема, протягом тривалих періодів часу, можуть мати багато небажаних побічних ефектів. Механізм взаємозалежного зворотного зв'язку між гіпоталамусом, який відповідає за секрецію фактора вивільнення кортикотропіну, гіпофізом, який відповідає за секрецію адренокортикотропного гормону, та корою надниркової залози, яка секретує кортизол, називається гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою (НРА) віссю. НРА-вісь може пригнічуватися через введення кортикостероїдів, що призводить до різних небажаних побічних ефектів.

Відповідно, існує медична потреба у подовженні місцевої тривалості дії кортикостероїдів при зменшенні системних побічних ефектів, пов'язаних з цим введенням. Таким чином, у галузі існує потреба у способах та композиціях для тривалого місцевого лікування болю та запалення, наприклад, болю у суглобах, з застосуванням кортикостероїдів, яке б давало клінічно незначне пригнічення НРА-осі, або не давало б вимірного пригнічення. Крім того, існує медична потреба в уповільненні, затримці, реверсуванні або іншому стримуванні структурного пошкодження тканин, викликаного запальними хворобами, такого, як пошкодження суглобних тканин в результаті остеоартриту або ревматоїдного артрити.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даній заявці описуються композиції та способи лікування від болю та запалення з застосуванням кортикостероїдів. Запропоновані композиції та способи передбачають застосування одного або кількох кортикостероїдів у мікрочастинковій композиції. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються авторами, є ефективними для лікування від болю та/або запалення з мінімальними довготерміновими побічними ефектами введення кортикостероїдів, включаючи, наприклад, тривале пригнічення НРА-осі. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів є прийнятними для введення, наприклад, місцевого введення шляхом ін'єкції у місце або поблизу від місця болю та/або запалення у пацієнта. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, є ефективними для уповільнення, затримки, реверсування або іншого стримування структурного пошкодження тканин, пов'язаного з прогресуванням хвороби, з мінімальними довготерміновими побічними ефектами введення кортикостероїдів, включаючи, наприклад, тривале пригнічення НРА-осі. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів є прийнятними для введення, наприклад, місцевого введення шляхом ін'єкції у місце або поблизу від місця структурного пошкодження тканини. У контексті даного опису "тривале" пригнічення НРА-осі означає пригнічення рівня кортизолу, більше за 35 %, до 14-го дня після введення, наприклад, після ін'єкції. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, доставляють кортикостероїд у такій дозі і у такий спосіб контрольованого або уповільненого вивільнення, щоб рівень пригнічення кортизолу був на рівні або нижчим за 35 % до 14-го дня після введення, наприклад, після ін'єкції. У деяких варіантах втілення мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, доставляють кортикостероїд у такій дозі і у такий спосіб контрольованого або уповільненого вивільнення, щоб рівень пригнічення кортизолу був

незначним у будь-який час після ін'єкції. Таким чином, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів у цих варіантах втілення є ефективними за відсутності будь-якого значного пригнічення НРА-осі. Введення мікрочастинкових композицій кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, може призводити до початкового "прориву" пригнічення НРА-осі, наприклад, протягом перших кількох днів, протягом перших двох днів та/або протягом перших 24 годин після ін'єкції, але до 14-го дня після ін'єкції пригнічення НРА-осі становить менше за 35 %.

У деяких варіантах втілення форму уповільненого вивільнення кортикостероїдів вводять за місцем для лікування від болю та запалення. Місцеве введення мікрочастинкової композиції кортикостероїдів може здійснюватися, наприклад, шляхом ін'єкції у внутрішньосуглобний простір, навколосуглобний простір, м'які тканини, пошкодження, епідуральний простір, периневральний простір або форамінальний простір у місці або поблизу від місця болю у пацієнта. У деяких варіантах втілення композиція додатково містить компонент негайного вивільнення. У деяких оптимальних варіантах втілення винаходу форму уповільненого вивільнення кортикостероїдів вводять (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) у внутрішньосуглобний простір для лікування від болю, наприклад, через остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагричний артрит, бурсит, теносиновіт, епіконділіт, синовіт або інше порушення суглобів. У деяких оптимальних варіантах втілення винаходу форму уповільненого вивільнення кортикостероїдів вводять (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) у м'які тканини або пошкодження для лікування від запальних порушень, наприклад, запальних та сверблячих проявів реагуючих на кортикостероїди ревматозів, таких, як псоріаз. У деяких оптимальних варіантах втілення винаходу форму уповільненого вивільнення кортикостероїдів вводять (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) в епідуральний простір, периневральний простір, форамінальний простір або інший спінальний простір для лікування від реагуючих на кортикостероїди дегенеративних кістково-м'язових порушень, таких, як нейрогенна переміжна кульгавість. У деяких оптимальних варіантах втілення винаходу форму уповільненого вивільнення кортикостероїдів вводять (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) у внутрішньосуглобний простір або у м'які тканини для уповільнення, затримки, реверсування або іншого стримування структурного пошкодження тканин, пов'язаного з прогресуванням хвороби, такої, як, наприклад, пошкодження хряща, пов'язане з прогресуванням остеоартриту.

У деяких варіантах втілення винаходу вводять комбінацію форми негайного вивільнення та форми уповільненого вивільнення кортикостероїдів (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) у внутрішньосуглобний простір для лікування від болю, наприклад, через остеоартрит, ревматоїдний артрит або інші порушення суглобів. У деяких варіантах втілення винаходу вводять комбінацію форми негайного вивільнення та форми уповільненого вивільнення кортикостероїдів (наприклад, шляхом одиначної ін'єкції або послідовними ін'єкціями) у внутрішньосуглобний простір або у м'які тканини для уповільнення, затримки, реверсування або іншого стримування структурного пошкодження тканин, пов'язаного з прогресуванням хвороби, такої, як, наприклад, пошкодження хряща, пов'язане з прогресуванням остеоартриту. Композиції та способи втілення винаходу дозволяють досягати негайного послаблення гострих симптомів (наприклад, болю та запалення) цих хвороб або станів і додатково забезпечують стійку або довготермінову терапію (наприклад, уповільнення, затримку, реверсування або інше стримування структурного пошкодження тканин, пов'язаного з прогресуванням хвороби) при уникненні довготермінових системних побічних ефектів, пов'язаних з введенням кортикостероїдів, включаючи пригнічення НРА.

В одному аспекті забезпечується композиція, в якій мікрочастинкова матриця (така, як PLGA, PLA, гідрогелі, гіалуринова кислота і т. ін.) включає кортикостероїд, і мікрочастинкова композиція кортикостероїду забезпечує принаймні двотижневе, в оптимальному варіанті – принаймні тритижневе, включаючи період до 30 днів і більше, або 60 днів, або 90 днів уповільненого стійкого вивільнення кортикостероїду. В одному аспекті забезпечується композиція, в якій мікрочастинкова матриця (така, як PLGA, PLA, гідрогелі, гіалуринова кислота і т. ін.) включає кортикостероїд, і мікрочастинкова композиція кортикостероїду забезпечує принаймні двотижневе, в оптимальному варіанті – принаймні тритижневе, включаючи період до 30 днів і більше, або 60 днів, або 90 днів уповільненого стійкого вивільнення кортикостероїду зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення НРА-осі.

Мікрочастинкова композиція кортикостероїду зберігає тривалу ефективність навіть після того, як кортикостероїд залишає місце введення, наприклад, у внутрішньосуглобному просторі, і/або після того, як кортикостероїд перестає виявлятися у великому колі кровообігу. Мікрочастинкова композиція кортикостероїду зберігає тривалу ефективність навіть після того, як

мікрочастинкова композиція кортикостероїду залишає місце введення, наприклад, у внутрішньосуглобному просторі, і/або мікрочастинкова композиція кортикостероїду перестає виявлятися у великому колі кровообігу. Мікрочастинкова композиція кортикостероїду зберігає тривалу ефективність навіть після того, як мікрочастинкова композиція кортикостероїду
 5 перестає вивільнювати терапевтично ефективну кількість кортикостероїду. Наприклад, у деяких варіантах втілення кортикостероїд, вивільнений мікрочастинковою композицією, зберігає ефективність протягом принаймні одного тижня, принаймні двох тижнів, принаймні трьох тижнів, принаймні чотирьох тижнів, принаймні п'яти тижнів, принаймні шести тижнів, принаймні семи тижнів, принаймні восьми тижнів, принаймні дев'яти тижнів, принаймні десяти тижнів або понад
 10 дванадцять тижнів після введення. У деяких варіантах втілення кортикостероїд, вивільнений мікрочастинковою композицією, зберігає ефективність протягом періоду часу, який принаймні вдвічі перевищує, принаймні втричі перевищує або більш, ніж утричі перевищує період утримання кортикостероїду та/або мікрочастинкової композиції кортикостероїду. У деяких варіантах втілення уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду не викликає
 15 несприятливого пригнічення НРА-осі.

У деяких варіантах втілення забезпечується композиція контрольованого або уповільненого вивільнення, у якій мікрочастинкова матриця (така, як PLGA, гідрогелі, гіалуронова кислота і т. ін.) включає кортикостероїд, і композиція може необов'язково демонструвати початково швидке вивільнення, яке також називається початковим "проривом" кортикостероїду протягом першого
 20 відрізка часу від 0 до 14 днів, наприклад, від початку 1-го дня до кінця 14-го дня, додатково до уповільненого, стійкого вивільнення кортикостероїду протягом другого відрізка часу принаймні у два тижні, в оптимальному варіанті – принаймні тритижневого, включаючи період до 30 днів і більше, або 60 днів, або 90 днів. Слід зазначити, що у разі, коли рівень кортикостероїдів вимірюють *in vitro*, може спостерігатися випадковий початковий прорив вивільнення
 25 кортикостероїду з мікрочастинкової композиції, але цей початковий прорив не обов'язково спостерігається *in vivo*. В іншому варіанті втілення забезпечується композиція контрольованого або уповільненого вивільнення, у якій мікрочастинкова матриця (така, як PLGA, гідрогелі, гіалуронова кислота і т. ін.) включає кортикостероїд, і композиція може необов'язково демонструвати початково швидке вивільнення, яке також називається початковим "проривом"
 30 кортикостероїду протягом першого відрізка часу від 0 до 14 днів, наприклад, від початку 1-го дня до кінця 14-го дня, додатково до уповільненого, стійкого вивільнення кортикостероїду протягом другого відрізка часу принаймні у два тижні, в оптимальному варіанті принаймні тритижневого, включаючи період до 30 днів і більше, або 60 днів, або 90 днів, причому уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду відбувається зі швидкістю, яка не пригнічує НРА-вісь на рівні,
 35 вищому за 50 %, на 14-й день після введення. У деяких варіантах втілення уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду не викликає несприятливого пригнічення НРА-осі, наприклад, рівень пригнічення НРА-осі дорівнює або є меншим за 35 %, до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду не викликає значного пригнічення НРА-осі, наприклад, рівень пригнічення НРА-осі є незначним і/або не
 40 виявляється на 14-й день після ін'єкції. У деяких варіантах втілення уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду не викликає значного пригнічення НРА-осі, наприклад, рівень пригнічення НРА-осі є незначним у будь-який час після ін'єкції. У деяких варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 90 днів. У деяких варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 60 днів. У деяких
 45 варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 14 днів до 30 днів. У деяких варіантах втілення тривалість початкового "прориву" компонента становить від 0 до 10 днів, наприклад, від початку 1-го дня до кінця 10-го дня. У деяких варіантах втілення тривалість початкового "прориву" компонента становить від 0 до 6 днів, наприклад, від початку 1-го дня до кінця 6-го дня. У деяких варіантах втілення тривалість початкового "прориву" компонента становить від 0 до 2 днів, наприклад, від початку 1-го дня до кінця 2-го дня. У деяких варіантах втілення тривалість початкового "прориву" компонента становить від 0 до 1 дня, наприклад, від
 50 початку 1-го дня до кінця 1-го дня.

Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, можуть застосовуватись у комбінації з будь-якими з-поміж різних терапевтичних засобів, що також
 55 відомо під назвою "котерапія". Наприклад, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів можуть застосовуватись у комбінації з розчином або суспензією кортикостероїду негайного вивільнення, що забезпечує інтенсивну місцеву дію з 1-го по 14-й дні після введення і створює системний вплив, який може бути пов'язаний з тимчасовим пригніченням НРА-осі. Наприклад, очікується, що 40 мг ацетоніду триамцінолону негайного вивільнення, який вводять спільно з
 60 мікрочастинковою композицією кортикостероїду у внутрішньосуглобний простір, створюватиме

високу місцеву концентрацію, яка триватиме приблизно 12 днів. Ця висока місцева концентрація має бути пов'язана з піковою концентрацією ацетоніду триамцинолону у плазмі приблизно 10 нг/мл у 1-й день, і протягом перших 12 днів вивільнення ацетоніду триамцинолону з внутрішньосуглобного простору має бути пов'язана з тимчасовим пригніченням НРА-осі з

5 максимальним ефектом приблизно 60 % пригнічення кортизолу у 1-2 дні (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." Clin Pharmacol Ther. 39(3) (1986): 313-7). До 12-го дня частка компонента негайного вивільнення у концентрації у плазмі має бути малою, меншою за 0,1 нг/мл, а частка компонента негайного вивільнення у внутрішньосуглобній концентрації також має бути малою.

10 Однак на 12-й день і далі мікрочастинкова композиція кортикостероїду має продовжувати вивільнення кортикостероїду у внутрішньосуглобний простір зі швидкістю, яка подовжує тривалість терапевтичного ефекту і не пригнічує НРА-вісь. У деяких варіантах втілення один кортикостероїд застосовують у компонентах як негайного вивільнення, так і уповільненого вивільнення. У деяких варіантах втілення компонент негайного вивільнення містить

15 кортикостероїд, який є відмінним від кортикостероїду компонента уповільненого вивільнення. У деяких варіантах втілення уповільнене, стійке вивільнення кортикостероїду не викликає несприятливого пригнічення НРА-осі. У деяких варіантах втілення період уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 90 днів. У деяких варіантах втілення період уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 60 днів. У деяких варіантах втілення період уповільненого вивільнення становить від 14 днів до 30 днів. У деяких варіантах втілення інтенсивна місцева

20 дія, зумовлена компонентом негайного вивільнення, триває з 1-го по 14-й дні. У деяких варіантах втілення інтенсивна місцева дія, зумовлена компонентом негайного вивільнення, триває від 1 дня до 10 днів. У деяких варіантах втілення інтенсивна місцева дія, зумовлена компонентом негайного вивільнення, триває від 1 дня до 8 днів. У деяких варіантах втілення інтенсивна місцева дія, зумовлена компонентом негайного вивільнення, триває від 1 дня до 6

25 днів. У деяких варіантах втілення інтенсивна місцева дія, зумовлена компонентом негайного вивільнення, триває від 1 дня до 4 днів.

Після введення мікрочастинкова композиція кортикостероїду може забезпечувати початкове вивільнення кортикостероїду у місці введення, наприклад, у внутрішньосуглобному просторі

30 та/або навколосуглобному просторі. Відразу після зниження початкового вивільнення кортикостероїду контрольоване або уповільнене вивільнення мікрочастинкових композицій кортикостероїдів продовжує забезпечувати терапевтичну (наприклад, внутрішньосуглобну та/або навколосуглобну) концентрацію кортикостероїду для пригнічення запалення, підтримання знеболювання та/або уповільнення, затримки або реверсування структурного пошкодження тканин протягом додаткового періоду терапії після введення (Фіг. 1, верхні криві). Однак системний вплив, пов'язаний з компонентом уповільненого вивільнення не пригнічує НРА-вісь (Фіг. 1, нижні криві). Таким чином, винахід охоплює способи терапії та композиції, які

35 можуть демонструвати початкове вивільнення кортикостероїду з наступним контрольованим або уповільненим вивільненням, причому терапія включає період терапії, протягом якого кортикостероїд вивільнюється з компонента уповільненого вивільнення, і рівень кортикостероїду у плазмі не викликає несприятливого пригнічення НРА-осі.

У деяких варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 90 днів. У деяких варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 21 дня до 60 днів. У деяких варіантах втілення тривалість уповільненого вивільнення становить від 14

45 днів до 30 днів. У деяких варіантах втілення тривалість вивільнення форми негайного вивільнення становить від 1 дня до 14 днів. У деяких варіантах втілення тривалість вивільнення форми негайного вивільнення становить 1 дня до 10 днів. У деяких варіантах втілення тривалість вивільнення форми негайного вивільнення становить 1 дня до 8 днів. У деяких варіантах втілення тривалість вивільнення форми негайного вивільнення становить від 1 дня до 6

50 днів. У деяких варіантах втілення тривалість вивільнення форми негайного вивільнення становить 1 дня до 4 днів.

Винахід забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу В або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульзовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В

55 складає від 22 % до 28 % мікрочастинок.

Винахід також забезпечує препарат кортикостероїду класу В контрольованого або уповільненого вивільнення, який включає мікрочастинок співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які містять кортикостероїд класу В, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти.

60 Винахід також забезпечує композиції, які включають (а) мікрочастинок контрольованого або

уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу В та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (i) молекулярну масу в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (ii) питому в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дЛ/г; (iii) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 80:20 до 60:40; та/або (iv) співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має карбоновокислотну кінцеву групу.

У деяких варіантах втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій співполімер піддається біологічному розкладові. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти є співполімером молочної та гліколевої кислот (PLGA). У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти у діапазоні приблизно від 80:20 до 60:40. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти 75:25.

Винахід також забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу В або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею з молочної кислоти – гліколевої кислоти зі змішаною молекулярною масою, де кортикостероїд класу В складає від 12 % до 28 % мікрочастинок. У деяких варіантах втілення мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає кортикостероїд класу В та мікрочастинку, одержану з застосуванням 75:25 композиції PLGA з двома PLGA-полімерами, один з яких має низьку молекулярну масу, і один має високу молекулярну масу, у співвідношенні два до одного, відповідно. PLGA з низькою молекулярною масою має молекулярну масу у діапазоні 15-35 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,2 до 0,35 дЛ/г, а PLGA з високою молекулярною масою має діапазон 70-95 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,5 до 0,70 дЛ/г. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів TCA/75:25 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Винахід також забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу В або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею молочної кислоти – гліколевої кислоти, яка містить 10-20 % триблокспівполімеру (PEG-PLGA-PEG), який має питому в'язкість у діапазоні від 0,6 до 0,8 дЛ/г, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок. У деяких варіантах втілення мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає кортикостероїд класу В та мікрочастинку, яка одержується з застосуванням 75:25 композиції PLGA і містить 10-20 % триблокспівполімеру (PEG-PLGA-PEG), який має питому в'язкість у діапазоні від 0,6 до 0,8 дЛ/г. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів TCA/75:25 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Ці мікрочастинкові композиції препарати та популяції кортикостероїдів класу В при введенні пацієнтові демонструють меншу кількість небажаних побічних ефектів для пацієнта, наприклад, небажаних ефектів для хрящів або інших структурних тканин пацієнта, порівняно з введенням, наприклад, введенням у внутрішньосуглобний простір суглоба, рівноцінної кількості кортикостероїду класу В без будь-яких мікрочастинок або іншого типу включення, домішування або інкапсуляції.

У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу В є ацетонід триамцинолону або його хімічний аналог або фармацевтично прийнятна сіль промислового виробництва. У деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні 10-90 мг, причому кортикостероїд класу В складає 12-28 % мікрочастинок, наприклад, 22-28 % мікрочастинок (тобто, якщо кортикостероїд складає 28 % мікрочастинок, маса мікрочастинок перебуває у діапазоні 35,7-321,4 мг, і т. д. для всіх значень у межах 22-28 % ударної дози, якщо кортикостероїд складає 25 % мікрочастинок, маса мікрочастинок перебуває у діапазоні 40-360 мг, якщо кортикостероїд складає 22 % мікрочастинок, маса мікрочастинок перебуває у діапазоні 45,5-409,1 мг, якщо кортикостероїд складає 12 % мікрочастинок, маса мікрочастинок перебуває у діапазоні 83,3-750 мг, і т. д. для всіх значень у межах 12-28 %

ударної дози). У деяких варіантах втілення кортикостероїд класу В, який міститься у мікрочастинках, складає 12-28 % мікрочастинки, наприклад, 22-28 % мікрочастинки, і загальна доза кортикостероїду перебуває у діапазоні, вибраному з-поміж 10-80 мг, 10-70 мг, 10-60 мг, 10-50 мг, 10-40 мг, 10-30 мг, 10-20 мг, 20-90 мг, 20-80 мг, 20-70 мг, 20-60 мг, 20-50 мг, 20-40 мг, 20-30 мг, 30-90 мг, 30-80 мг, 30-70 мг, 30-60 мг, 30-50 мг, 30-40 мг, 40-90 мг, 40-80 мг, 40-70 мг, 40-60 мг, 40-50 мг, 50-90 мг, 50-80 мг, 50-70 мг, 50-60 мг, 60-90 мг, 60-80 мг, 60-70 мг, 70-90 мг, 70-80 мг та 80-90 мг. У деяких варіантах втілення кортикостероїд класу В вивільнюється протягом періоду від 14 днів до 90 днів.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм, наприклад, мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає ацетонід триамцинолону (TCA) та мікрочастинку, одержану з застосуванням 75:25 композиції PLGA, яка має питому в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дл/г та/або молекулярну масу у діапазоні 40-70 кДа, наприклад, 50-60 кДа. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів TCA/75:25 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Для мікрочастинкових композицій TCA/75:25 PLGA діапазон відсотка вмісту TCA становить 22-28 %. В одному варіанті втілення відсоток вмісту TCA у мікрочастинках становить 25 %.

Мікрочастинки у мікрочастинкових композиціях TCA/PLGA можуть бути рецептовані з застосуванням PLGA-полімерів, які мають діапазон молекулярних мас від 40 до 70 кДа, у найкращому варіанті – від 50 до 60 кДа, і діапазон характеристичної в'язкості від 0,5 до 0,5 дл/г, у найкращому варіанті – від 0,38 до 0,42 дл/г.

Для мікрочастинкових композицій TCA/75:25 PLGA загальна доза кортикостероїду, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні 10-90 мг, причому TCA складає 22-28 % мікрочастинки (тобто, якщо TCA складає 25 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 40-360 мг, якщо TCA складає 22 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 45,5-409,1 мг, якщо TCA складає 28 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 35,7-321,4 мг, і т. д. для всіх значень у межах 22-28 % ударної дози). У деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні, вибраному з-поміж 10-80 мг, 10-70 мг, 10-60 мг, 10-50 мг, 10-40 мг, 10-30 мг, 10-20 мг, 20-90 мг, 20-80 мг, 20-70 мг, 20-60 мг, 20-50 мг, 20-40 мг, 20-30 мг, 30-90 мг, 30-80 мг, 30-70 мг, 30-60 мг, 30-50 мг, 30-40 мг, 40-90 мг, 40-80 мг, 40-70 мг, 40-60 мг, 40-50 мг, 50-90 мг, 50-80 мг, 50-70 мг, 50-60 мг, 60-90 мг, 60-80 мг, 60-70 мг, 70-90 мг, 70-80 мг та 80-90 мг.

У деяких варіантах втілення мікрочастинкових композицій TCA/75:25 PLGA мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає ацетонід триамцинолону (TCA) та мікрочастинку, яка одержується з застосуванням 75:25 композиції PLGA і містить 10-20 % триблокспівполімеру (PEG-PLGA-PEG), який має питому в'язкість у діапазоні від 0,6 до 0,8 дл/г. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів TCA/75:25 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції.

Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає ацетонід триамцинолону (TCA) та мікрочастинку, яка одержується з застосуванням 75:25 композиції PLGA з двома PLGA-полімерами, один з яких має низьку молекулярну масу, і один має високу молекулярну масу, у співвідношенні два до одного, відповідно. PLGA з низькою молекулярною масою має молекулярну масу у діапазоні 15-35 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,2 до 0,35 дл/г, а PLGA з високою молекулярною масою має діапазон 70-95 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,5 до 0,70 дл/г. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів TCA/75:25 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Ці мікрочастинкові композиції, препарати TCA та їх популяції при введенні пацієнтові демонструють меншу кількість небажаних побічних ефектів для пацієнта, наприклад, небажаних ефектів для хрящів або інших структурних тканин пацієнта, порівняно з введенням, наприклад, введенням у внутрішньосуглобний простір суглоба, рівноцінної кількості TCA без будь-яких мікрочастинок або іншого типу включення, домішування або інкапсуляції.

В іншому варіанті втілення мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає кортикостероїд класу A, C або D та мікрочастинку, одержану з застосуванням 50:50 композиції PLGA. Наприклад, у деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу A є преднізолон. У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу C є бетаметазон. У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу D є флутиказон або пропіонат флутиказону. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів класів A, C або D мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Для мікрочастинкових композицій PLGA класу A та/або класу C діапазон відсоткового вмісту кортикостероїду становить 10-40 %, наприклад, 15 % - 30 %. Для мікрочастинкових композицій PLGA класу D діапазон відсоткового вмісту кортикостероїду становить 8-20 %.

Мікрочастинки у мікрочастинкових композиціях PLGA класів A, C або D можуть бути рецептовані з застосуванням PLGA-полімерів, які мають діапазон характеристичної в'язкості від 0,35 до 0,5 дл/г та приблизну молекулярну масу від 40 кДа до 70 кДа.

Ці мікрочастинкові композиції, препарати кортикостероїдів класів A, C або D та їх популяції при введенні пацієнтові демонструють меншу кількість небажаних побічних ефектів для пацієнта, наприклад, небажаних ефектів для хрящів або інших структурних тканин пацієнта, порівняно з введенням, наприклад, введенням у внутрішньосуглобний простір суглоба, рівноцінної кількості кортикостероїду класів A, C або D без будь-яких мікрочастинок або іншого типу включення, домішування або інкапсуляції.

Винахід забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу A або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу A складає від 15 % до 30 % мікрочастинок.

Винахід також забезпечує препарати контрольованого або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу A, які включають мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу A, причому кортикостероїд класу A складає від 10 % до 40 %, наприклад, від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти.

Винахід забезпечує композиції, які включають (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу A та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу A складає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (i) молекулярну масу в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (ii) питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; (iii) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55; та/або (iv) співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має карбоновокислотну кінцеву групу.

У деяких варіантах втілення співполімер піддається біологічному розкладові. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти є співполімером молочної та гліколевої кислот (PLGA). У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти у діапазоні приблизно від 60:40 до 45:55. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти 50:50.

У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу А є преднізолон або його хімічний аналог або фармацевтично прийнятна сіль промислового виробництва. У деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду класу А, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні, вибраному з-поміж 10-250 мг, причому кортикостероїд класу А складає 10-40 %, наприклад, 15-30 % мікрочастинки (тобто, якщо кортикостероїд складає 10 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 100-2500 мг, якщо кортикостероїд складає 15 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 66,7-1666,7 мг, якщо кортикостероїд складає 20 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 50-1250 мг, якщо кортикостероїд складає 25 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 40-1000 мг, якщо кортикостероїд складає 30 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 33,3-833,3 мг, якщо кортикостероїд складає 40 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 25-625 мг, і т. д., для всіх значень 10-40 % ударної дози). Наприклад, у деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду перебуває у діапазоні 10-225 мг, 10-200 мг, 10-175 мг, 10-150 мг, 10-120 мг, 10-100 мг, 10-75 мг, 10-50 мг, 10-25 мг, 20-250 мг, 20-225 мг, 20-200 мг, 20-175 мг, 20-150 мг, 20-125 мг, 20-100 мг, 20-75 мг, 20-50 мг, 30-250 мг, 30-225 мг, 30-200 мг, 30-175 мг, 30-150 мг, 30-120 мг, 30-100 мг, 30-75 мг, 30-50 мг, 40-250 мг, 40-225 мг, 40-200 мг, 40-175 мг, 40-150 мг, 40-120 мг, 40-100 мг, 40-75 мг, 50-250 мг, 50-225 мг, 50-200 мг, 50-175 мг, 50-150 мг, 50-120 мг, 50-100 мг, 50-75 мг, 60-250 мг, 60-225 мг, 60-200 мг, 60-175 мг, 60-150 мг, 60-120 мг, 60-100 мг, 60-75 мг, 70-250 мг, 70-225 мг, 70-200 мг, 70-175 мг, 70-150 мг, 70-120 мг, 70-100 мг, 80-250 мг, 80-225 мг, 80-200 мг, 80-175 мг, 80-150 мг, 80-120 мг, 80-100 мг, 90-250 мг, 90-225 мг, 90-200 мг, 90-175 мг, 90-150 мг або 90-120 мг. У деяких варіантах втілення кортикостероїд класу А вивільнюється протягом періоду від 14 днів до 90 днів.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм, наприклад, мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає преднізолон та мікрочастинку, одержану з застосуванням 50:50 композиції PLGA, яка має молекулярну масу у діапазоні від 40 кДа до 70 кДа. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів з преднізолону/50:50 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм.

Для мікрочастинкових композицій з преднізолону/50:50 PLGA діапазон відсоткового вмісту преднізолону становить 10-40 %, наприклад, 15-30 %.

У деяких варіантах втілення мікрочастинкових композицій з преднізолону/50:50 PLGA мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

Винахід забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу С або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С складає від 10 % до 40 % мікрочастинок, наприклад, від 15 % до 30 % мікрочастинок.

Винахід також забезпечує препарати кортикостероїду класу С контрольованого або

уповільненого вивільнення, які включають мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу С, причому кортикостероїд класу С складає від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти.

Винахід забезпечує композиції, які включають (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу С та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С складає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (i) молекулярну масу в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (ii) питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; (iii) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55; та/або (iv) співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має карбоновокислотну кінцеву групу.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій, співполімер піддається біологічному розкладові. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти є співполімером молочної та гліколевої кислот (PLGA). У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти у діапазоні приблизно від 60:40 до 45:55. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти 50:50.

У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу С є бетаметазон або його хімічний аналог або фармацевтично прийнятна сіль промислового виробництва. У деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду класу С, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні, вибраному з-поміж 2-250 мг, причому кортикостероїд класу С складає 10-40 %, наприклад, 15-30 % мікрочастинки (тобто, якщо кортикостероїд складає 10 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 20-2500 мг, якщо кортикостероїд складає 15 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 13,3-1666,7 мг, якщо кортикостероїд складає 20 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 10-1250 мг, якщо кортикостероїд складає 25 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 8-1000 мг, якщо кортикостероїд складає 30 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 6,67-833,3 мг, якщо кортикостероїд складає 40 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 5-625 мг, і т. д., для всіх значень 10-40 % ударної дози). Наприклад, у деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду перебуває у діапазоні 2-225 мг, 2-200 мг, 2-175 мг, 2-150 мг, 2-120 мг, 2-100 мг, 2-75 мг, 2-60 мг, 2-55 мг, 2-50 мг, 2-45 мг, 2-40 мг, 2-35 мг, 2-30 мг, 2-25 мг, 2-20 мг, 2-15 мг, 2-10 мг, 4-225 мг, 4-200 мг, 4-175 мг, 4-150 мг, 4-120 мг, 4-100 мг, 4-75 мг, 4-60 мг, 4-55 мг, 4-50 мг, 4-45 мг, 4-40 мг, 4-35 мг, 4-30 мг, 4-25 мг, 4-20 мг, 4-15 мг, 4-10 мг, 5-225 мг, 5-200 мг, 5-175 мг, 5-150 мг, 5-120 мг, 5-100 мг, 5-75 мг, 5-60 мг, 5-55 мг, 5-50 мг, 5-45 мг, 5-40 мг, 5-35 мг, 5-30 мг, 5-25 мг, 5-20 мг, 5-15 мг, 5-10 мг, 6-225 мг, 6-200 мг, 6-175 мг, 6-150 мг, 6-120 мг, 6-100 мг, 6-75 мг, 6-60 мг, 6-55 мг, 6-50 мг, 6-45 мг, 6-40 мг, 6-35 мг, 6-30 мг, 6-25 мг, 6-20 мг, 6-15 мг, 6-10 мг, 8-225 мг, 8-200 мг, 8-175 мг, 8-150 мг, 8-120 мг, 8-100 мг, 8-75 мг, 8-60 мг, 8-55 мг, 8-50 мг, 8-45 мг, 8-40 мг, 8-35 мг, 8-30 мг, 8-25 мг, 8-20 мг, 8-15 мг, 8-10 мг, 10-225 мг, 10-200 мг, 10-175 мг, 10-150 мг, 10-120 мг, 10-100 мг, 10-75 мг, 10-50 мг, 10-25 мг, 20-250 мг, 20-225 мг, 20-200 мг, 20-175 мг, 20-150 мг, 20-125 мг, 20-100 мг, 20-75 мг, 20-50 мг, 30-250 мг, 30-225 мг, 30-200 мг, 30-175 мг, 30-150 мг, 30-120 мг, 30-100 мг, 30-75 мг, 30-50 мг, 40-250 мг, 40-225 мг, 40-200 мг, 40-175 мг, 40-150 мг, 40-120 мг, 40-100 мг, 40-75 мг, 50-250 мг, 50-225 мг, 50-200 мг, 50-175 мг, 50-150 мг, 50-120 мг, 50-100 мг, 50-75 мг, 60-250 мг, 60-225 мг, 60-200 мг, 60-175 мг, 60-150 мг, 60-120 мг, 60-100 мг, 60-75 мг, 70-250 мг, 70-225 мг, 70-200 мг, 70-175 мг, 70-150 мг, 70-120 мг, 70-100 мг, 80-250 мг, 80-225 мг, 80-200 мг, 80-175 мг, 80-150 мг, 80-120 мг, 80-100 мг, 90-250 мг, 90-225 мг, 90-200 мг, 90-175 мг, 90-150 мг або 90-120 мг. У деяких варіантах втілення кортикостероїд класу С вивільнюється протягом періоду від 14 днів до 90 днів.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм, наприклад, мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний

профіль біодоступності.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає бетаметазон та мікрочастинку, що зроблена з застосуванням 50:50 композиції PLGA, яка має молекулярну масу у діапазоні від 40 кДа до 70 кДа. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів з бетаметазоном/50:50 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Для мікрочастинкових композицій з бетаметазону/50:50 PLGA діапазон відсоткового вмісту преднізолону становить 10-40 %, наприклад, 15-30 %.

У деяких варіантах втілення мікрочастинкових композицій з бетаметазону/50:50 PLGA мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

Винахід забезпечує популяції мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу D або його фармацевтично прийнятну сіль, включені, домішані, інкапсульовані або іншим чином пов'язані зі співполімерною матрицею з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D складає від 8 % до 20 % мікрочастинок, наприклад, від 10 % до 20 % мікрочастинок.

Винахід також забезпечує препарат контрольованого або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу D, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу D, причому кортикостероїд класу D складає від 8 % до 20 %, наприклад, від 10 % до 20 % мікрочастинок співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти.

Винахід забезпечує композиції, які включають (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу D та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D складає від 8 % до 20 % мікрочастинок, наприклад, від 10 % до 20 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (i) молекулярну масу в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (ii) питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дЛ/г; (iii) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55; та/або (iv) співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має карбоновокислотну кінцеву групу.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій, співполімер піддається біологічному розкладові. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти є співполімером молочної та гліколевої кислот (PLGA). У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти у діапазоні приблизно від 60:40 до 45:55. У деяких варіантах втілення співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має молярне співвідношення молочної кислоти: гліколевої кислоти 50:50.

У деяких варіантах втілення кортикостероїдом класу D є пропіонат флутиказону, флутиказон, або його хімічний аналог або фармацевтично прийнятна сіль промислового виробництва. У деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду класу D, який міститься у мікрочастинках, перебуває у діапазоні, вибраному з-поміж 1-250 мг, причому кортикостероїд класу D складає 8-20 % мікрочастинки (тобто, якщо кортикостероїд складає 8 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 12,5-3125 мг, якщо кортикостероїд складає 10 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 10-2500 мг, якщо кортикостероїд складає 15 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 6,67-1666,7 мг, якщо кортикостероїд складає 20 % мікрочастинки, маса мікрочастинки перебуває у діапазоні 5-1250 мг, і т. д. для всіх значень у межах 10-20 % ударної дози). Наприклад, у деяких варіантах втілення загальна доза кортикостероїду перебуває у діапазоні 1-225 мг, 1-200 мг, 1-175 мг, 1-150 мг, 1-120 мг, 1-100 мг, 1-75 мг, 1-60 мг, 1-55 мг, 1-50 мг, 1-45 мг, 1-40 мг, 1-35 мг, 1-30 мг, 1-25 мг, 1-20 мг, 1-15 мг, 1-10 мг, 2-225 мг, 2-200 мг, 2-175 мг, 2-150 мг, 2-120 мг, 2-100 мг, 2-75 мг, 2-60 мг, 2-55 мг, 2-50 мг, 2-45 мг, 2-40 мг, 2-35 мг, 2-30 мг, 2-25 мг, 2-20 мг, 2-15 мг, 2-10 мг, 3-225 мг, 3-200 мг, 3-175 мг, 3-150 мг, 3-120 мг, 3-100 мг, 3-75 мг, 3-60 мг, 3-55 мг, 3-50 мг, 3-45 мг, 3-40 мг, 3-35 мг, 3-30 мг, 3-25 мг, 3-20 мг, 3-15 мг, 3-10 мг, 4-225 мг, 4-200 мг, 4-175 мг, 4-150 мг, 4-120 мг, 4-100 мг, 4-75 мг, 4-60 мг, 4-55 мг, 4-50 мг, 4-45 мг, 4-40 мг, 4-35 мг, 4-30 мг, 4-25 мг, 4-20 мг, 4-15 мг, 4-10 мг, 5-225 мг, 5-200 мг, 5-175 мг, 5-150 мг, 5-120 мг, 5-100 мг, 5-75 мг,

5-60 мг, 5-55 мг, 5-50 мг, 5-45 мг, 5-40 мг, 5-35 мг, 5-30 мг, 5-25 мг, 5-20 мг, 5-15 мг, 5-10 мг, 6-225 мг, 6-200 мг, 6-175 мг, 6-150 мг, 6-120 мг, 6-100 мг, 6-75 мг, 6-60 мг, 6-55 мг, 6-50 мг, 6-45 мг, 6-40 мг, 6-35 мг, 6-30 мг, 6-25 мг, 6-20 мг, 6-15 мг, 6-10 мг, 8-225 мг, 8-200 мг, 8-175 мг, 8-150 мг, 8-120 мг, 8-100 мг, 8-75 мг, 8-60 мг, 8-55 мг, 8-50 мг, 8-45 мг, 8-40 мг, 8-35 мг, 8-30 мг, 8-25 мг, 8-20 мг, 8-15 мг, 8-10 мг, 10-225 мг, 10-200 мг, 10-175 мг, 10-150 мг, 10-120 мг, 10-100 мг, 10-75 мг, 10-50 мг, 10-25 мг, 20-250 мг, 20-225 мг, 20-200 мг, 20-175 мг, 20-150 мг, 20-125 мг, 20-100 мг, 20-75 мг, 20-50 мг, 30-250 мг, 30-225 мг, 30-200 мг, 30-175 мг, 30-150 мг, 30-120 мг, 30-100 мг, 30-75 мг, 30-50 мг, 40-250 мг, 40-225 мг, 40-200 мг, 40-175 мг, 40-150 мг, 40-120 мг, 40-100 мг, 40-75 мг, 50-250 мг, 50-225 мг, 50-200 мг, 50-175 мг, 50-150 мг, 50-120 мг, 50-100 мг, 50-75 мг, 60-250 мг, 60-225 мг, 60-200 мг, 60-175 мг, 60-150 мг, 60-120 мг, 60-100 мг, 60-75 мг, 70-250 мг, 70-225 мг, 70-200 мг, 70-175 мг, 70-150 мг, 70-120 мг, 70-100 мг, 80-250 мг, 80-225 мг, 80-200 мг, 80-175 мг, 80-150 мг, 80-120 мг, 80-100 мг, 90-250 мг, 90-225 мг, 90-200 мг, 90-175 мг, 90-150 мг або 90-120 мг. У деяких варіантах втілення кортикостероїд класу D вивільнюється протягом періоду від 14 днів до 90 днів.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм, наприклад, мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

У деяких варіантах втілення мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

В одному варіанті втілення цих популяцій, препаратів та/або композицій мікрочастинкова композиція кортикостероїду включає пропіонат флутиказону або флутиказон та мікрочастинку, одержану з застосуванням 50:50 композиції PLGA, яка має молекулярну масу у діапазоні від 40 кДа до 70 кДа. У цих мікрочастинкових композиціях кортикостероїдів з флутиказону або пропіонату флутиказону/50:50 PLGA мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 10-100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають середній діаметр у діапазоні 20-100 мкм, 20-90 мкм, 30-100 мкм, 30-90 мкм або 10-90 мкм. Слід розуміти, що ці діапазони стосуються середнього діаметра всіх мікрочастинок у даній популяції. Діаметр будь-якої окремої мікрочастинки може бути у межах стандартної похибки у більший або менший бік від середнього діаметра.

Для мікрочастинкових композицій з флутиказону або пропіонату флутиказону/50:50 PLGA діапазон відсоткового вмісту преднізолону становить 10-20 %.

У деяких варіантах втілення мікрочастинкових композицій з флутиказону або пропіонату флутиказону/50:50 PLGA мікрочастинки також включають поліетиленгліколеву (PEG) частину, причому PEG-частина включає від 25 % до 0 % масових відсотків мікрочастинки. У деяких варіантах втілення мікрочастинок, які включають PEG-частину, популяції, препарати та/або композиції згідно з винаходом не потребують присутності PEG для того, щоб демонструвати потрібну кінетику уповільненого вивільнення кортикостероїду та потрібний профіль біодоступності.

Ці варіанти втілення мікрочастинкових композицій кортикостероїдів було вибрано через те, що комбінація класу кортикостероїду, типу мікрочастинки, молекулярної маси полімерів, які застосовують для створення мікрочастинок, молярного співвідношення лактиду:гліколіду та/або відсоток вмісту кортикостероїду демонструють потрібну кінетику вивільнення. Ці варіанти втілення також демонструють потрібну кінетику вивільнення з мінімальним тривалим пригніченням НРА-осі.

Винахід забезпечує способи лікування від болю або запалення у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості популяції мікрочастинок, вибраної з-поміж популяцій, до яких належать: (i) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу В або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок; (ii) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу А або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % мікрочастинок; (iii) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу С або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти

– гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % мікрочастинок; та (iv) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу D або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % мікрочастинок. У деяких варіантах втілення популяція мікрочастинок вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі). У деяких варіантах втілення популяція мікрочастинок контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що рівень пригнічення кортизолу дорівнює або є нижчим за 35 % до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення популяція мікрочастинок контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним і/або не виявляється до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення популяція мікрочастинок контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним у будь-який час після введення.

Винахід забезпечує способи лікування від болю або запалення у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості препарату контролюваного або уповільненого вивільнення, вибраного з-поміж препаратів, до яких належать: (i) препарат кортикостероїду класу В контролюваного або уповільненого вивільнення, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які містять кортикостероїд класу В, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; (ii) препарат контролюваного або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу А, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу А, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; (iii) препарат контролюваного або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу С, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу С, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; та (iv) препарат контролюваного або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу D, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу D, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти. У деяких варіантах втілення препарат контролюваного або уповільненого вивільнення вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі). У деяких варіантах втілення препарат контролюваного або уповільненого вивільнення контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що рівень пригнічення кортизолу дорівнює або є нижчим за 35 % до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення препарат контролюваного або уповільненого вивільнення контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним і/або не виявляється до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення препарат контролюваного або уповільненого вивільнення контролювано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним у будь-який час після введення.

Винахід забезпечує способи лікування від болю або запалення у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості композиції, вибраної з-поміж препаратів, до яких належать: (i) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контролюваного або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу В та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,5 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 80:20 до 60:40; (ii) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контролюваного або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу А та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55; (iii) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контролюваного або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу С та

співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55; та (iv) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу D та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55. У деяких варіантах втілення композиція вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі). У деяких варіантах втілення композиція контрольовано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що рівень пригнічення кортизолу дорівнює або є нижчим за 35 % до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення композиція контрольовано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним і/або не виявляється до 14-го дня після введення. У деяких варіантах втілення композиція контрольовано або уповільнено вивільнює кортикостероїд, таким чином, що пригнічення кортизолу є незначним у будь-який час після введення.

У деяких варіантах втілення популяцію мікрочастинок, препарат або композицію контрольованого або уповільненого вивільнення вводять однією або кількома внутрішньосуглобними ін'єкціями. У деяких варіантах втілення пацієнт хворіє на остеоартрит, ревматоїдний артрит, гострий подагричний артрит та синовіт. У деяких варіантах втілення пацієнт хворіє на гострий бурсит, підгострий бурсит, гострий неспецифічний теносиновіт або епіконділіт.

В одному аспекті забезпечується спосіб лікування від болю та/або запалення у суглобі пацієнта, який включає внутрішньосуглобне введення (наприклад, однією або кількома ін'єкціями) пацієнтові з хворобою суглобів (наприклад, остеоартритом або ревматоїдним артритом) композиції, яка містить один або кілька кортикостероїдів, таких, як описані авторами композиції. Терапевтично ефективна кількість одного або кількох кортикостероїдів вивільнюється протягом періоду часу зі швидкістю, яка не пригнічує (наприклад, несприятливо і/або вимірно) НРА-вісь.

В іншому аспекті забезпечується спосіб лікування від болю та/або запалення у суглобі пацієнта, який включає внутрішньосуглобне введення (наприклад, однією або кількома ін'єкціями) терапевтично ефективної кількості одного або кількох кортикостероїдів у композиції пацієнтові з хворобою суглобів (наприклад, остеоартритом або ревматоїдним артритом). Композиція має мікрочастинкову композицію уповільненого вивільнення, яка може вивільнювати або не вивільнювати помітний рівень кортикостероїду протягом певного періоду часу після введення і вивільнює помітну кількість кортикостероїду (iv) після введення, причому інтенсивність вивільнення кортикостероїду з мікрочастинкової композиції уповільненого вивільнення не викликає несприятливого пригнічення НРА-осі. У деяких варіантах втілення кортикостероїд, який вивільнюється з мікрочастинкової композиції уповільненого вивільнення, не викликає вимірного пригнічення НРА-осі.

Згідно з певними варіантами втілення вищезазначених способів, композиція включає популяцію полімерних мікрочастинок, які піддаються біологічному розкладові і містять кортикостероїди. У деяких варіантах втілення кортикостероїди складають від 2 % до 75 % (маса/маса) мікрочастинок, в оптимальному варіанті – приблизно від 5 % до 50 % (маса/маса) мікрочастинок, у ще кращому варіанті – від 5 % до 40 % або від 10 % до 30 % (маса/маса) мікрочастинок. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають масовий середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки утворюються з гідрогелю, гіалуронової кислоти, PLA або PLGA. Наприклад, мікрочастинки утворюються з PLGA зі співвідношенням лактиду та гліколідного співполімеру від приблизно 45:55 до приблизно 80:20. У деяких варіантах втілення кортикостероїд являє собою бетаметазон, дексаметазон, ацетонід триамцинолону, гексацетонід триамцинолону, преднізолон, метилпреднізолон, буденозид, мометазон, циклезонід, флутиказон, їх солі, їх естери або їх комбінації.

У ще одному аспекті забезпечується композиція, яка включає популяцію полімерних мікрочастинок, які піддаються біологічному розкладові і містять кортикостероїд(и). Наприклад, кортикостероїд являє собою бетаметазон, дексаметазон, ацетонід триамцинолону, гексацетонід триамцинолону, преднізолон, метилпреднізолон, буденозид, мометазон, циклезонід,

флутиказон, їх солі, їх естери або їх комбінації. Якщо композицію вводять внутрішньосуглобно (наприклад, однією або кількома ін'єкціями), терапевтично ефективна кількість кортикостероїду(ів) вивільнюється протягом певного періоду часу зі швидкістю, яка не пригнічує НРА-вісь. У деяких варіантах втілення вивільнений(і) кортикостероїд(и) не викликає(ють) несприятливого пригнічення НРА-осі. У деяких варіантах втілення вивільнений(і) кортикостероїд(и) не викликає(ють) вимірного пригнічення НРА-осі.

У ще одному аспекті забезпечується композиція, яка включає популяцію полімерних мікрочастинок, які піддаються біологічному розкладові і містять кортикостероїд(и). Наприклад, кортикостероїд являє собою бетаметазон, дексаметазон, ацетонід триамцинолону, гексацетонід триамцинолону, преднізолон, метилпреднізолон, буденозид, мометазон, циклезонід, флутиказон, їх солі, їх естери або їх комбінації. Якщо композицію вводять внутрішньосуглобно (наприклад, однією або кількома ін'єкціями), терапевтично ефективна кількість кортикостероїду(ів) вивільнюється після введення з першого компонента протягом першого періоду часу і з компонента уповільненого вивільнення протягом другого періоду часу. Крім того, інтенсивність вивільнення кортикостероїду(ів) з компонента уповільненого вивільнення не пригнічує НРА-вісь. У деяких варіантах втілення кортикостероїд(и), вивільнений(і) з компонента уповільненого вивільнення протягом другого періоду часу, не викликає(ють) несприятливого пригнічення НРА-осі. У деяких варіантах втілення кортикостероїд(и), вивільнений(і) з компонента уповільненого вивільнення протягом другого періоду часу не викликає вимірного пригнічення НРА-осі. У деяких варіантах втілення перший компонент включає кортикостероїд, який містить розчин або суспензію. У деяких варіантах втілення перший компонент містить а кортикостероїд, який є відмінним від кортикостероїду компонента уповільненого вивільнення. В інших варіантах втілення один кортикостероїд застосовують як перший компонент і як компонент уповільненого вивільнення.

Згідно з певними варіантами втілення вищезазначених композицій кортикостероїди складають від 2 % до 75 % (маса/маса) мікрочастинок, в оптимальному варіанті приблизно від 5 % до 50 % (маса/маса) мікрочастинок, у ще кращому варіанті – від 5 % до 40 % (маса/маса) мікрочастинок. У деяких варіантах втілення мікрочастинки мають масовий середній діаметр від 10 мкм до 100 мкм. У деяких варіантах втілення мікрочастинки утворюються з гідрогелю, гіалуронової кислоти, PLA або PLGA. Наприклад, мікрочастинки утворюються з PLGA зі співвідношенням лактиду та гліколідного співполімеру від приблизно 45:55 до приблизно 80:20. У деяких варіантах втілення композиції також включають кортикостероїд, який містить розчин або суспензію. У деяких варіантах втілення кортикостероїд, який містить розчин або суспензію, містить кортикостероїд, відмінний від того, що міститься у мікрочастинках.

Винахід також забезпечує способи уповільнення, затримки або реверсування прогресуючого структурного пошкодження тканин, пов'язаного з хронічною запальною хворобою у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості популяції мікрочастинок, вибраної з-поміж популяцій, до яких належать: (i) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу В або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок; (ii) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу А або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % мікрочастинок; (iii) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу С або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % мікрочастинок; та (iv) популяція мікрочастинок, які включають кортикостероїд класу D або його фармацевтично прийнятну сіль, включені у співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % мікрочастинок. У деяких варіантах втілення популяція мікрочастинок вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі).

Винахід також забезпечує способи уповільнення, затримки або реверсування прогресуючого структурного пошкодження тканин, пов'язаного з хронічною запальною хворобою у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості препарату контрольованого або уповільненого вивільнення, вибраного з-поміж препаратів, до яких належать: (i) препарат кортикостероїду класу В контрольованого або уповільненого вивільнення, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які містять кортикостероїд класу В, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; (ii) препарат

контрольованого або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу А, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу А, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; (iii) препарат контрольованого або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу С, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу С, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти; та (iv) препарат контрольованого або уповільненого вивільнення кортикостероїду класу D, який включає мікрочастинки співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти, які включають кортикостероїд класу D, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % співполімерної мікрочастинкової матриці з молочної кислоти – гліколевої кислоти. У деяких варіантах втілення препарат контрольованого або уповільненого вивільнення вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (HPA-осі).

Винахід також забезпечує способи уповільнення, затримки або реверсування прогресуючого структурного пошкодження тканин, пов'язаного з хронічною запальною хворобою у пацієнта, які включають введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості композиції, вибраної з-поміж препаратів, до яких належать: (i) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу В та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, де кортикостероїд класу В складає від 22 % до 28 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 80:20 до 60:40; (ii) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу А та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу А включає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 50:50; (iii) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу С та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу С включає від 15 % до 30 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 50:50; та (iv) композиція, яка включає (а) мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, які включають кортикостероїд класу D та співполімерну матрицю з молочної кислоти – гліколевої кислоти, причому кортикостероїд класу D включає від 8 % до 20 % мікрочастинок, і співполімер молочної кислоти – гліколевої кислоти має одну або кілька з таких характеристик: (1) молекулярна маса у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа; (2) питома в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г; або (3) молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 50:50. У деяких варіантах втілення композиція вивільнює кортикостероїд протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (HPA-осі).

У деяких варіантах втілення популяцію мікрочастинок, препарат або композицію контрольованого або уповільненого вивільнення вводять однією або кількома внутрішньосуглобними ін'єкціями. У деяких варіантах втілення пацієнт хворіє на остеоартрит, ревматоїдний артрит, гострий подагричний артрит та синовіт. У деяких варіантах втілення пацієнт хворіє на гострий бурсит, підгострий бурсит, гострий неспецифічний теносиновіт або епіконділіт.

Винахід також забезпечує способи уповільнення, затримки, реверсування або іншого пригнічення прогресуючого структурного пошкодження тканин, пов'язаного з хронічною запальною хворобою, наприклад, пошкодження хряща, пов'язаного з остеоартритом. В одному варіанті втілення спосіб включає введення пацієнтові, наприклад, місцеве введення, терапевтично ефективної кількості одного або кількох кортикостероїдів у композиції, причому композиція вивільнює кортикостероїд(и) протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (HPA-осі). Способи оцінки впливу композицій кортикостероїдів на прогресування хвороби включають контрольовані клінічні дослідження, в яких оцінюються клінічні результати і/або застосовуються

технології візуалізації, такі, як, наприклад, магнітно-резонансна візуалізація (MRI), для дослідження впливу на структуру у хронічно запалених тканинах, наприклад, вплив на об'єм хряща та інші суглобні та навколосуглобні структури при остеоартриті та ревматоїдному артриті (див., наприклад, публікації Eckstein F, et al. "Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment." Osteoarthritis Cartilage 14 Suppl A (2006): A46-75; Lo GH, et al. "Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density." Arthritis Rheum 52 (2005): 2814-21; та Lo GH, et al. "The ratio of medial to lateral tibial plateau bone mineral density and compartment-specific tibiofemoral osteoarthritis." Osteoarthritis Cartilage 14 (2006): 984-90, зміст кожної з яких включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі). Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, не демонструють або майже не демонструють несприятливого впливу, наприклад, структурного пошкодження тканин, і за попередніми даними та дослідженнями, описаними нижче у Прикладах, ці мікрочастинкові композиції кортикостероїдів мають позитивний вплив, наприклад, уповільнюють, затримують або реверсують структурне пошкодження тканин.

Винахід також забезпечує способи лікування пацієнта від болю та/або запалення шляхом введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості одного або кількох кортикостероїдів у композиції, причому композиція вивільнює кортикостероїд(и) протягом принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі).

Винахід також забезпечує способи виготовлення мікрочастинкових композицій кортикостероїдів. Мікрочастинкові композиції, які пропонуються даним винаходом, можуть виготовлятися з застосуванням будь-якого з різних прийнятних способів.

Якщо йдеться про мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу В, у деяких варіантах втілення мікрочастинки виготовляють, як описано у представлених нижче Прикладах. Якщо йдеться про мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу В, у деяких варіантах втілення мікрочастинки виготовляють, як описано у Патенті США № 7,261,529 та Патенті США № 7,758,778, зміст кожного з яких включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Наприклад, мікрочастинки виготовляють, застосовуючи процес випарювання розчинника, при якому кортикостероїд класу В диспергують в органічному розчині співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти і суміш піддають обробці для видалення з суміші розчинника, таким чином, одержуючи мікрочастинки.

У деяких варіантах втілення процес випарювання розчинника передбачає застосування розпилювального висушування або пристрою з псевдорозрідженим шаром для видалення розчинника та утворення мікрочастинок. У деяких варіантах втілення процес випарювання розчинника передбачає застосування оберտального диска. Наприклад, обертальний диск може бути обертальним диском, описаним у Патенті США № 7,261,529 та Патенті США № 7,758,778.

Якщо йдеться про мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу В, у деяких варіантах втілення, у яких кортикостероїд класу В являє собою ТСА, мікрочастинки виготовляють, застосовуючи процес з використанням емульсії "тверда речовина в олії у воді", при якому ТСА диспергують в органічному розчині співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти і додають до водного розчинника для утворення мікрочастинок.

У разі мікрочастинкових композицій кортикостероїдів класів А, С та/або D, у деяких варіантах втілення мікрочастинки виготовляють як описано у представлених нижче Прикладах. У разі композицій кортикостероїдів класів А, С та/або D у деяких варіантах втілення мікрочастинки виготовляють, як описано у публікації РСТ № WO 95/13799, зміст якої включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Наприклад, мікрочастинки виготовляють, застосовуючи процес з використанням емульсії "тверда речовина в олії у воді", при якому кортикостероїд класу А, кортикостероїд класу С та/або кортикостероїд класу D диспергують в органічному розчині співполімеру молочної кислоти – гліколевої кислоти і додають до водного розчинника для утворення мікрочастинок.

Передбачається, що у відповідних випадках будь-який варіант втілення даного винаходу може комбінуватися з одним або кількома іншими варіантами втілення даного винаходу, навіть якщо варіанти втілення описуються в різних аспектах даного винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фігура 1 є графіком, який показує внутрішньосуглобну концентрацію (верхня суцільна лінія) та системну концентрацію (нижня суцільна лінія) глюкокортикоїду, який вводили згідно з певними варіантами втілення даного винаходу після внутрішньосуглобної ін'єкції. Системну концентрацію глюкокортикоїду, пов'язану з клінічно значущим пригніченням НРА-осі, показано нижньою пунктирною лінією. Верхня пунктирна лінія представляє мінімальну внутрішньосуглобну концентрацію, необхідну для підтримання ефективності (вираженої через

послаблення болю та запалення або уповільнення, затримку або реверсування структурного пошкодження тканин, спричиненого запальними хворобами. Уповільнене вивільнення кортикостероїду забезпечує достатню внутрішньосуглобну концентрацію для підтримання більш тривалої ефективності і має тимчасовий, клінічно незначний вплив на НРА-вісь.

5 Фігура 2 є графіком, який показує зміну у часі чутливості до пригнічення ендogenousного продукування кортизолу (EC_{50} (нг/мл) залежно від часу) для 40 мг ацетоніду триамцинолону, який вводили внутрішньосуглобно.

Фігура 3 є графіком, який показує зміну у часі чутливості до пригнічення ендogenousного продукування кортизолу (EC_{50} (нг/мл) залежно від часу) для різних кортикостероїдів, які вводили через одиничну внутрішньосуглобну ін'єкцію у зазначеній дозі.

10 Фігура 4 є графіком, який показує зміну у часі рівня ендogenousного кортизолу у плазмі, без (Колонка 1) поправки на зміну чутливості НРА-осі після внутрішньосуглобного введення кортикостероїдів і з поправкою (Колонка 2) на зміну чутливості НРА-осі після внутрішньосуглобного введення кортикостероїдів. Ці дані демонструють, що чутливість НРА-осі змінюється залежно від кортикостероїду, дози та часу, причому клінічно значущим вважається вибір доз для пролонгованого доставлення у внутрішньосуглобний простір.

15 Фігура 5 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 25 % (маса/маса) ацетоніду триамцинолону у мікрочастинках PLGA 75:25.

20 Фігура 6 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % мікрочастинок TCA PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

25 Фігура 7 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % мікрочастинок TCA PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

30 Фігура 8 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення другого препарату номінального 25 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинках PLGA 75:25 з застосуванням альтернативного препарату.

35 Фігура 9 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням другого препарату номінальних 25 % мікрочастинок TCA PLGA 75:25, що забезпечується альтернативним препаратом. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

40 Фігура 10 є графіком, який показує: розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням другого препарату номінальних 25 % мікрочастинок TCA PLGA 75:25, що забезпечується альтернативним препаратом. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

45 Фігура 11 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінального 25 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинках 5 % PEG 1450/PLGA 75:25.

Фігура 12 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінального 25 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинках 10 % PEG 3350/PLGA 75:25.

50 Фігура 13 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % TCA мікрочастинок 5 % PEG 1450/PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

55 Фігура 14 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % TCA мікрочастинок 10 % PEG 3350/PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

60 Фігура 15 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-

вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % ТСА мікрочастинках 5 % PEG 1450/PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

5 Фігура 16 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з використанням номінальних 25 % ТСА мікрочастинках 10 % PEG 3350/PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

10 Фігура 17 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення ацетоніду триамцинолону номінальних 40 %, 25 % 20 %, 15 % та 10 % ТСА, які містять мікрочастинки PLGA 75:25.

Фігура 18 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 25 % ТСА PLGA 75:25 (29 кДа) та PLGA 75:25 (54 кДа), які містять мікрочастинки.

15 Фігура 19 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення ацетоніду триамцинолону у мікрочастинкових композиціях PLGA 50:50.

Фігура 20 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 28,6 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинкових композиціях PLGA 75:25 плюс триблокспівполімер.

20 Фігура 21 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок ТСА 10 % триблокспівполімеру / PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

25 Фігура 22 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок ТСА 20 % триблокспівполімеру / PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

30 Фігура 23 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок ТСА 10 % триблокспівполімеру / PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

35 Фігура 24 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок ТСА 20 % триблокспівполімеру / PLGA 75:25. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

40 Фігура 25 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 16,7 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинкових композиціях PLGA 75:25 змішаної молекулярної маси.

45 Фігура 26 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 16,7 % мікрочастинок ТСА PLGA 75:25 змішаної молекулярної маси. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

50 Фігура 27 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 16,7 % ТСА мікрочастинок PLGA 75:25 змішаної молекулярної маси. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

55 Фігура 28 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 28,6 % ацетоніду триамцинолону у мікрочастинкових композиціях різних полімерів.

Фігура 29 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 28,6 % преднізолону у мікрочастинковій композиції PLGA 50:50.

60 Фігура 30 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення

кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок PRED PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

5 Фігура 31 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок PRED PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

10 Фігура 32 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 28,6 % мікрочастинок композиції бетаметазону PLGA 50:50.

Фігура 33 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок BETA PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

15 Фігура 34 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок BETA PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

20 Фігура 35 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 16,7 % мікрочастинок композиції пропіонату флутиказону PLGA 50:50.

Фігура 36 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 16,7 % мікрочастинок FLUT PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

30 Фігура 37 є графіком, який показує розраховану дозу для людини, яка не впливає на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 16,7 % мікрочастинок FLUT PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

Фігура 38 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення різних мікрочастинок композицій пропіонату флутиказону PLGA.

35 Фігура 39 є графіком, який показує сумарний відсоток вивільнення номінальних 28,6 % мікрочастинок композиції DEX PLGA 50:50.

40 Фігура 40 є графіком, який показує розраховану дозу для людини для досягнення тимчасового пригнічення кортизолу та досягнення протягом 14 днів менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу, без впливу на НРА-вісь, менш, ніж 35 % пригнічення кортизолу з застосуванням номінальних 28,6 % мікрочастинок DEX PLGA 50:50. Пунктирні лінії представляють, з верхньої до нижньої частини графіка, 50 % інгібуючу дозу кортизолу, 40 % інгібуючу дозу кортизолу, 35 % інгібуючу дозу кортизолу та 5 % інгібуючу дозу кортизолу.

45 Фігури 41A-41D є серією графіків, які показують середні профілі концентрації-часу різних доз TCA IR та FX006 у плазмі щура після одиничних внутрішньосуглобних доз. Мікрочастинова композиція TCA у мікрочастинках композиції 75:25 PLGA під назвою FX006 у дозі 1,125 мг в результаті забезпечувала дуже повільне поглинання TCA у велике коло кровообігу та помітно нижчий показник C_{max} порівняно з TCA IR. Концентрацію за перші 72 год. представлено на фігурах 41C та 41D у більшому масштабі часу.

50 Фігура 42 є графіком, який показує кортикостероїдне інгібування та відновлення за допомогою TCA IR (негайного вивільнення) та FX006 (мікрочастинова композиція) у щурів.

Фігура 43 є графіком, який показує зв'язок фармакокінетики / фармакодинаміки (PK/PD) системного рівня TCA та інгібування кортикостероном.

55 Фігури 44A-44C є серією графіків, які показують показники аналізів ходи, індикатор болю, у щурів, які шляхом ін'єкції отримували дози ацетоніду триамцінолону негайного вивільнення (TCA IR) або мікрочастинок TCA (FX006), модель остеоартриту. На Фігурі 44A FX006 при 0,28, 0,12 та 0,03 мг (دوزи TCA) виражено як концентрацію TCA дозуючої композиції (4,67, 2 та 0,5 мг/мл). На Фігурі 44B, FX006 при 0,28 мг (доза TCA) виражено як концентрацію TCA дозуючої композиції (4,67 мг/мл). Подібним чином TCA IR при 0,03 мг виражено як триамцінолон при 0,5 мг/мл. На Фігурі 44C FX006 при 0,28, 0,12 та 0,03 мг (دوزи TCA) виражено як концентрацію TCA дозуючої композиції (4,67, 2 та 0,5 мг/мл). Подібним чином TCA IR при 0,06 та 0,03 мг виражено

як триамцинолон при 1 та 0,5 мг/мл.

Фігура 45 є графіком, який показує пікову больову реакцію після повторюваних реактивацій артриту у правому коліні. Усі лікарські засоби вводили як єдину ІА-дозу у праве коліно у День 0.

Фігура 46 є графіком, який показує перебіг у часі відновлення кортикостерону для різних груп у дослідженні моделі остеоартриту на щурах.

Фігури 47А-47В є серією графіків, які показують дані залежності концентрації ТСА у плазмі від часу для різних груп у дослідженні моделі остеоартриту на щурах. На Фігурі 47В показано лише групи, які отримували ін'єкції мікрочастинок ТСА (FX006-групи) у збільшеному масштабі.

Фігура 48 є графіком, який показує гістопатологічні показники наприкінці дослідження для різних досліджуваних груп у дослідженні моделі остеоартриту на щурах.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Винахід забезпечує композиції та способи лікування від болю та запалення з застосуванням кортикостероїдів. Композиції та способи, які пропонуються даним винаходом, передбачають застосування одного або кількох кортикостероїдів у мікрочастинковій композиції. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, є ефективними для лікування від болю та/або запалення з мінімальним тривалим пригніченням НРА-осі та/або іншими довготерміновими побічними ефектами введення кортикостероїдів. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, є ефективними для уповільнення, затримки, реверсування або іншого стримування структурного пошкодження тканин, пов'язаного з прогресуванням хвороби, з мінімальним тривалим пригніченням НРА-осі та/або іншими довготерміновими побічними ефектами введення кортикостероїдів. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, доставляють кортикостероїд у такій дозі й у такому режимі уповільненого вивільнення, що рівень пригнічення кортизолу дорівнює або є нижчим за 35 % на 14 день після ін'єкції. У деяких варіантах втілення мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, доставляють кортикостероїд у такій дозі і у такий спосіб контрольованого або уповільненого вивільнення, щоб рівень пригнічення кортизолу був незначним і/або не виявлявся на 14 день після ін'єкції. Таким чином, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів у цих варіантах втілення є ефективними за відсутності будь-якого значного пригнічення НРА-осі. Введення мікрочастинкових композицій кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, може призводити до початкового "прориву" пригнічення НРА-осі, наприклад, протягом перших кількох днів, протягом перших двох днів та/або протягом перших 24 годин після ін'єкції, але до 14-го дня після ін'єкції пригнічення НРА-осі становить менше за 35 %.

Застосування мікрочастинок для введення кортикостероїдів є відомим (див., наприклад, публікацію патентної заявки США № 20080317805). Крім того, відомо, що кортикостероїди є корисними для симптоматичного лікування від запалення та болю.

Нові дані також свідчать, що синовіт може бути пов'язаним зі структурним пошкодженням, наприклад, руйнуванням хряща та іншої навколосуглобної тканини, пов'язаним з прогресуванням остеоартриту та ревматоїдного артриту (див., наприклад, Hill CL, et al. "Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis." *Ann Rheum Dis* 66 (2007):1599-603; van den Berg WB, et al. "Synovial mediators of cartilage damage and repair in osteoarthritis." In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. *Osteoarthritis*. Second ed. Oxford: Oxford University Press (2003):147-55; Ayral X, et al. "Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis -- results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients." *Osteoarthritis Cartilage* 13 (2005):361-7; та Kirwan JR, et al. "Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis." *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006356).

Введення кортикостероїдів, особливо протягом тривалих періодів часу, може мати багато небажаних побічних ефектів. НРА-вісь, механізм взаємозалежного зворотного зв'язку між гіпоталамусом, гіпофізом та корою надниркової залози, може пригнічуватися через введення кортикостероїдів, що призводить до різних небажаних побічних ефектів. Міра пригнічення НРА-осі та пов'язаного з ним інгібування ендогенного продукування кортизолу зумовлюється ефективністю кортикостероїду, дозою, системною концентрацією, зв'язуванням білка, швидкістю виведення (Meibohm et al. "Mechanism-based PK/PD model for the lymphocytopenia induced by endogenous and exogenous corticosteroids." *Int J Clin Pharmacol Ther*. 37(8) (1999):367-76) та, для одного кортикостероїду, зміною чутливості НРА-осі (Derendorf et al. "Clinical PK/PD modelling as a tool in drug development of corticosteroids." *Int J Clin Pharmacol Ther*. 35(10) 1997: 481-8). Крім того, внутрішньосуглобні дози кортикостероїдів, пов'язані з лише обмеженим протизапальною і короткотерміною знеболювальною перевагою (Hepper et al. "The efficacy and duration of intra-articular corticosteroid injection for knee osteoarthritis: a systematic review of level I studies." *J Am*

Acad Orthop Surg. 17(10) 2009: 638-46), були пов'язані з пригніченням НРА-осі (Habib, "Systemic effects of intra-articular corticosteroids." Clin Rheumatol. 28(7) (2009): 749-56).

Виникаючі з часом зміни у чутливості до впливу кортикостероїду потребують зміни клінічного дозування стероїду, але до даного винаходу цього розуміння не було.

Деталі одного або кількох варіантів втілення винаходу викладено нижче у супровідному описі. Хоча у практичному втіленні або випробуванні даного винаходу можуть застосовуватися будь-які способи та матеріали, подібні або рівноцінні описаним авторами цього винаходу, способи та матеріали все ж описуються. Інші особливості, цілі та переваги винаходу стануть зрозумілими з опису. В описі форми однини також включають множину, якщо контекст прямо не передбачає іншого. Якщо немає іншого визначення, всі вжиті авторами технічні та наукові терміни мають однакові значення, загальноприйняті серед спеціалістів у галузі, до якої належить цей винахід. У разі протиріччя пріоритет має цей опис.

Визначення

Представлені нижче терміни мають нижченаведені значення, якщо спеціально не вказано іншого.

Кількість кортикостероїду, яка не "пригнічує гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (НРА-вісь)", означає кількість кортикостероїду уповільненого вивільнення, яку доставляють за місцем для ослаблення болю через запалення і яка забезпечує системну концентрацію, яка не викликає клінічно значущого ефекту або "несприятливого ефекту" для НРА-осі. Пригнічення НРА-осі зазвичай виявляється через зниження ендogenous продукування глюкокортикоїду. Його використовують для оцінки базового та посиленого продукування ендogenous глюкокортикоїдів. За звичайних, "нестресових" умов продукування глюкокортикоїду відбувається на нормальному, базовому рівні. Існує певне природне варіювання у продукуванні протягом 24-годинного дня. За надзвичайних, "стресових" умов, пов'язаних, наприклад, з інфекцією або травмою і т. ін., відбувається посилене ендogenous продукування глюкокортикоїдів. Ендogenous продукування кортизолу може визначатися шляхом вимірювання концентрації глюкокортикоїду у плазмі, слині, сечі, або будь-яким іншим способом, відомим спеціалістам у даній галузі. Відомо, що системна концентрація кортикостероїдів може пригнічувати НРА-вісь. Наприклад, на 3-й день після внутрішньосуглобної ін'єкції 20 мг гексацетоніду триамцинолону спостерігається рівень у плазмі приблизно 3-4 нг/мл. Це веде до тимчасового, але дуже статистично значущого пригнічення 75 % НРА-осі (Derendorf et al., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration." Clin Pharmacol Ther. 39(3) (1986):313-7), однак воно не обов'язково призводить до повного руйнування НРА (Habib, "Systemic effects of intra-articular corticosteroids." Clin Rheumatol 28 (2009): 749–756, див. стор. 752, кол. 1, абз. 2, останнє речення). Хоча таке тимчасове пригнічення зазвичай вважають прийнятним без клінічно значущого ефекту, більш стійке пригнічення, тобто, протягом кількох тижнів, вважається клінічно шкідливим. У варіантах втілення даного винаходу введення композиції може вести до клінічно прийнятного пригнічення НРА, особливо під час періоду початкового вивільнення. У деяких варіантах втілення даного винаходу введення композиції не призводить до значного рівня пригнічення НРА, включаючи відсутність помітного пригнічення НРА, особливо під час періоду початкового вивільнення. Під час періоду наступного або уповільненого вивільнення у плазму може вивільнюватися додатковий кортикостероїд. Однак рівень у плазмі протягом цього періоду зазвичай є нижчим за рівень під час періоду початкового вивільнення, якщо відбувається будь-яке вивільнення кортикостероїду, і не є пов'язаним з пригніченням НРА-осі. Крім того, негативні явища, пов'язані з введенням екзогенного кортикостероїду, наприклад, гіперглікемія, гіпертонія, зміна настрою і т. ін., як правило, не спостерігаються. В оптимальному варіанті кількість клінічно несприятливих явищ протягом цього періоду суттєво не перевищує кількість, яка досягається однією композицією негайного вивільнення або препаратом KENALOGTM або його біологічним еквівалентом, і в оптимальному варіанті є меншою, ніж під час попереднього періоду початкового вивільнення у межах цієї терапії, якщо відбувається будь-яке вивільнення кортикостероїду. В альтернативному варіанті можна визначити пригнічення композицією НРА шляхом вимірювання ендogenous продукування кортизолу. Таким чином, композиція може вважатися такою, що дозволяє уникати клінічно значущого (або несприятливого) пригнічення НРА-осі, якщо рівень ендogenous кортизолу є практично таким самим, як у стійкому стані між групою пацієнтів, які отримують терапевтично сприятливу кількість композиції негайного вивільнення, та тими, що отримують терапевтично сприятливу кількість композиції уповільненого вивільнення. Така композиція вважається такою, що не має клінічно значущого впливу на НРА-вісь. В альтернативному або додатковому варіанті невелике, але вимірне зниження продукування глюкокортикоїду у стійкому стані, яке може бути результатом рецептування протягом періоду уповільненого вивільнення у межах терапії при

достатньому збереженні посиленої реакції на стрес, яка вимагається під час інфекції або травми, може вважатися клінічно незначущим пригніченням НРА-осі. Ендогенне продукування глюкокортикоїду може визначатися шляхом введення різних доз гормону адренкортикотропіну або через інші тести, відомі спеціалістам у даній галузі. Варіанти втілення даного винаходу

5 забезпечують контроль над вивільненням кортикостероїду, який може бути бажаним, для досягнення відсутності вимірного впливу на ендогенне продукування глюкокортикоїду, або заданого або вимірного впливу, який не призводить до несприятливих клінічних наслідків. У цьому відношенні було виявлено, що внутрішньосуглобні дози кортикостероїдів, які пригнічують

10 продукування кортизолу на 20-35 %, а часом і більше, забезпечують дуже корисну стійку протизапальну та знеболювальну дію. Ці переваги досягаються без великого ризику гіпоадrenalізму і без надмірного ризику виникнення після тривалого внутрішньосуглобного дозування несприйнятливості надниркової залози під час стресу або розвитку вираженої надниркової недостатності.

Як показується нижче, представлені в даному описі дослідження продемонстрували, що

15 чутливість НРА-осі знижується залежно від часу, стероїду та дози. У цьому відношенні було визначено, що стандартні дози відомих кортикостероїдів, якщо розглядати з точки зору пригнічення НРА-осі у стійкому стані (тобто, після того, як відбулася десенсибілізація), забезпечують клінічно значущі контрольні точки. Наприклад, хоча пероральний преднізолон, який вводиться у дозі 20 мг QD, дає 73 % пригнічення кортизолу, навіть доза 5 мг QD

20 (вважається "низькою дозою") викликає 40 % пригнічення ендогенного продукування кортизолу. Дози, які дорівнюють або є меншими за 5 мг преднізолону на день, зазвичай вважаються такими, що добре переносяться і не є пов'язаними з клінічно значущим пригніченням НРА-осі (La Rochelle et al., "Recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with rheumatic diseases receiving low-dose prednisolone." Am. J. Med. 95 (1993): 258-264). Отже,

25 приблизно до 40 % пригнічення клінічно добре переноситься, і ймовірність викликання значних негативних клінічних явищ, таких, як гіпоадrenalізм або зміни у м'яких тканинах або кістках або зміни обміну речовин, які свідчать про довготерміновий надлишок глюкокортикоїду, є низькою.

"Пацієнт" означає людину, у якої було діагностовано хворобу або стан, які піддаються лікуванню згідно з описаним винаходом. У деяких варіантах втілення передбачається, що

30 описані авторами композиції також можуть застосовуватися для лікування коней.

"Доставлення" означає будь-які засоби, які застосовуються для поміщення медикаменту в організм пацієнта. До таких засобів, крім інших, можуть належати поміщення в організм пацієнта матриць, які вивільнюють медикамент у задану зону. Спеціалістові у даній галузі стане зрозуміло, що матриці можуть доставлятися різними способами, наприклад, шляхом ін'єкції

35 через шприц, поміщення у місце просвердлювання, комплект катетера або канюлі, або упорскування за допомогою пристрою гарматного типу, або шляхом поміщення у хірургічну рану пацієнта під час операції.

Термін "лікування" стосовно пацієнта означає зменшення, послаблення, припинення, блокування або запобігання симптомам болю та/або запалення у пацієнта. У контексті даного

40 опису "лікування" включає часткове послаблення симптомів, а також повне послаблення симптомів протягом певного періоду часу. Період часу може вимірюватися годинами, днями, місяцями або навіть роками.

Під "ефективною" кількістю або "терапевтично ефективною кількістю" медикаменту або фармакологічно активного агента слід розуміти нетоксичну, але достатню кількість медикаменту

45 або агента для забезпечення потрібного ефекту, наприклад, знеболення. Прийнятна "ефективна" кількість у кожному окремому випадку може визначатися спеціалістом у даній галузі з застосуванням стандартних експериментів.

"Осередок болю пацієнта" означає будь-яку ділянку організму, яка викликає біль, наприклад, колінний суглоб з остеоартритом, нервовий корінець, який викликає сідничний біль, нервові

50 волокна, які розвиваються у кільцеві розриви у дисках, викликаючи біль у спині, біль у скронево-нижньощелепному суглобі (TMJ), наприклад, Біль у TMJ, пов'язаний з порушенням скронево-нижньощелепного суглоба (TMD), або біль, джерелом якого є епідуральний або периневральний простір. Біль, який відчуває пацієнт, може бути результатом запальної реакції, механічних подразників, хімічних подразників, термічних подразників, а також алодинії.

Крім того, осередок болю пацієнта може включати один або кілька центрів у хребті, наприклад, між шийним, грудним або поперековим хребцями, або може включати один або кілька центрів, розташованих у межах безпосередньої ділянки запалених або пошкоджених

55 суглобів, таких, як плечовий, тазостегновий або інші суглоби.

"Біосумісний" матеріал означає матеріал, який є нетоксичним для людського організму, він

60 не є канцерогенним і не викликає або викликає лише обмежене запалення у тканинах організму.

"Здатний до біологічного розкладу" матеріал означає матеріал, який розкладається через процеси, що відбуваються в організмі (наприклад, ферментні), до продуктів, які легко засвоюються організмом або поглинаються тканинами організму. Біологічно розкладені продукти також мають бути біосумісними з організмом. У контексті систем внутрішньосуглобного доставлення ліків для кортикостероїдів такі полімери можуть застосовуватися для виготовлення лікарських форм, до яких, крім інших, належать: мікрочастинки, мікросфери, матриці, матриці мікрочастинок, матриці мікросфер, капсули, гідрогелі, палички, капсули-імпланти, пігулки, ліпосоми, волокна, гранули або інші прийнятні композиції для доставлення фармацевтичних препаратів, які лікар може вводити у суглоб. Здатні до біологічного розкладу полімери розкладаються на нетоксичні залишки, які організм легко видаляє або повільно розщеплює або розчиняє, і виводяться з організму незмінними. Полімери можуть тверднути *ex-vivo*, утворюючи тверду матрицю, яка включає медикамент для контрольованого вивільнення у ділянку запалення. До прийнятних здатних до біологічного розкладу полімерів належить, крім іншого, природний або синтетичний біосумісний здатний до біологічного розкладу матеріал. До природних полімерів, крім інших, належать білки, такі, як альбумін, колаген, желатин, синтетичні полі(амінокислоти) та проламіни; глікозаміноглікани, такі, як гіалуронова кислота та гепарин; полісахариди, такі, як альгірати, хітозан, крохмаль та декстрини; та інші природні або хімічно модифіковані здатні до біологічного розкладу полімери. До синтетичних біосумісних здатних до біологічного розкладу матеріалів, крім інших, належать полі(лактид-ко-гліколід) (PLGA), полілактид (PLA), полігліколід (PG), полігідроксимасляна кислота, полі(триметиленкарбонат), полікапролактон (PCL), полівалеролактон, полі(альфа-гідроксикислоти), полі(лактони), полі(амінокислоти), полі(ангідриди), полікеталі полі(акрилати), полі(ортоестери), поліуретани, полііоестери, полі(ортокарбонати), полі(фосфоестери), полі(естер-ко-амід), полі(лактид-ко-уретан), поліетиленгліколь (PEG), полівініловий спирт (PVA), PVA-g-PLGA, співполімер PEGT-PBT (поліактивний), метакрилати, полі(N-ізопропілакриламід), PEO-PPO-PEO (плуроніки), співполімери PEO-PPO-PAA та суміші PLGA-PEO-PLGA і їх співполімери та будь-які комбінації. Біосумісний здатний до біологічного розкладу матеріал може включати комбінацію біосумісних здатних до біологічного розкладу матеріалів. Наприклад, біосумісним здатним до біологічного розкладу матеріалом може бути триблокспівполімер або інше багатоблокове утворення, в якому біосумісні здатні до біологічного розкладу полімери поєднуються у комбінацію. Наприклад, триблокспівполімером може бути PLGA-PEG-PLGA.

Хвороби, які піддаються лікуванню з застосуванням композицій згідно з цим винаходом

Описи різних варіантів втілення винаходу представлено нижче. Хоча ці варіанти втілення наводяться з посиланням на лікування від болю в суглобах, пов'язаного з остеоартритом, ревматоїдним артритом та іншими порушеннями суглобів, це не означає, що винахід обмежується лише цими випадками застосування. Натомість передбачається, що варіанти втілення даного винаходу можуть застосовуватися для лікування інших форм болю у суглобах шляхом введення у суглобний та навколосуглобний простір. Крім того, слід розуміти, що для деяких варіантів втілення ін'єкція поблизу від суглоба може бути рівноцінною ін'єкціям у цей суглоб. Також передбачається, що варіанти втілення даного винаходу можуть застосовуватися для ін'єкції або введення у м'які тканини або пошкодження. Будь-які й усі конкретні слова та посилання застосовано лише для деталізації різних варіантів втілення даного винаходу.

Місцеве введення мікрочастинкової композиції кортикостероїдів може здійснюватися, наприклад, шляхом ін'єкції у внутрішньосуглобний простір, навколосуглобний простір, м'які тканини, пошкодження, епідуральний простір, периневральний простір або форамінальний простір у місці або поблизу від місця болю у пацієнта та/або структурного пошкодження тканин. Місцева ін'єкція описаних авторами композицій у суглобний або навколосуглобний простір може застосовуватися для лікування, наприклад, ювенільного ревматоїдного артриту, ішіасу та інших форм радикуліту (наприклад, рук, шиї, попереку, грудної клітки), псоріатичного артриту, гострого подагричного артриту, невроми Мортон, гострого та підгострого бурситу, гострого та підгострого неспецифічного теносиновіту та епикондиліту, гострого ревматичного кардиту та анкілозуючого спондиліту. Описана авторами ін'єкція мікрочастинок у м'які тканини або пошкодження можуть застосовуватись у лікуванні, наприклад, гніздової алопеції, дискоїдного вовчака, еритематозу; келоїдів, локалізованого гіпертрофічного, інфільтрованого запального пошкодження анулярної гранульоми, червоного плаского лишая, простого хронічного лишая (нейродерматиту), псоріазу та псоріатичних бляшок; ліпоїдного некробіозу та псоріатичного артриту. Описана авторами ін'єкція мікрочастинок в епідуральний простір може застосовуватися для лікування, наприклад, нейрогенної переміжної кульгавості. Внутрішньом'язові ін'єкції або ін'єкції в інші м'які тканини або місця пошкоджень також можуть застосовуватися для забезпечення системного впливу, який є ефективним для контролю над викликаючими

непрацездатність алергічними станами (включаючи, крім інших, астму, atopічний дерматит, контактний дерматит, реакції надчутливості до ліків, сезонний або цілорічний алергічний риніт, сироваткова реакція, трансфузійні реакції), бульозним герпетиформним дерматитом, ексфоліативним дерматитом, фунгоїдним мікозом, пухирчаткою, важкою поліформною еритемою (синдромом Стівенса-Джонсона), первинною або вторинною недостатністю кори надниркової залози у поєднанні з мінералокортикоїдами у відповідних випадках; уродженою гіперплазією надниркової залози, гіперкальціємією, пов'язаною з раком, непідтримуючим тиреоїдитом, загостреннями регіонарного ентериту та виразкового коліту, набутую (аутоімунною) гемолітичною анемією, уродженою (еритроїдною) гіпопластичною анемією (анемією Даймонда-Блекфана), істинною еритроцитарною аплазією, окремими випадками вторинної тромбоцитопенії, трихінельозом з неврологічним або міокардальним ураженням, туберкульозним менінгітом та субарахноїдальним блоком або загрозою блока при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією, паліативним лікуванням лейкозів та лімфом, загострення розсіяного склерозу, набряку головного мозку, пов'язаного з первинною або метастатичною пухлиною головного мозку або краніотомією, для викликання діурезу або ремісії протеїнурії при ідіопатичному нефротичному синдромі або для викликання діурезу або ремісії протеїнурії при червоному вовчаку, бериліозі, симптоматичному саркоїдозі, швидкоплинному або дисемінованому туберкульозі легенів (при застосуванні одночасно з відповідною протитуберкульозною хіміотерапією), ідіопатичній еозинофільній пневмонії, симптоматичному саркоїдозі, дерматоміозиті, поліміозиті та системному червоному вовчаку, післяопераційному болю та набряку.

В одному варіанті втілення мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, можуть застосовуватися для лікування, послаблення симптомів, поліпшення стану та/або затримки прогресування ішіасу. В одному варіанті втілення мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, можуть застосовуватися для лікування, послаблення симптомів, поліпшення стану та/або затримки прогресування порушення скронево-нижньощелепного суглоба (TMD).

В одному варіанті втілення, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, можуть застосовуватися для лікування, послаблення симптомів, поліпшення стану та/або затримки прогресування нейрогенної переміжної кульгавості на тлі поперекового спінального стенозу (LSS). LSS включає звуження хребтового каналу з можливою наступною невралгією компресії (класифікується за анатомією або етіологією). Нейрогенна переміжна кульгавість (NC) є характерним симптомом поперекового стенозу, при якому стовп спинного мозку (або канали, які захищають нервові корінці) звужується у нижньому відділі спини. Це звуження також може відбуватись у просторах між хребцями, де нерви залишають хребет для переміщення до інших частин тіла.

Мікрочастинки згідно з винаходом застосовують для лікування, послаблення симптомів, поліпшення стану та/або затримки прогресування у пацієнтів, які страждають від NC на тлі LSS. Мікрочастинкові композиції кортикостероїдів можуть вводиться, наприклад, шляхом епідуральної стероїдної ін'єкції (ESI).

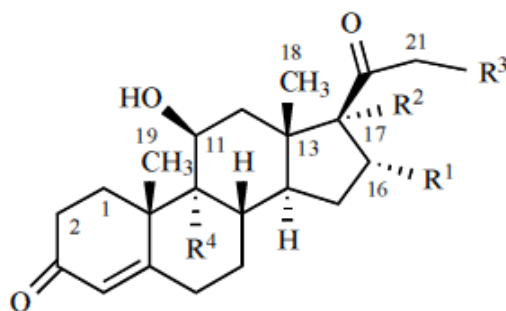
Введення мікрочастинкової композиції кортикостероїдів, наприклад, мікрочастинкової композиції ТСА, пацієнтові, який страждає від запальної хвороби, такої, як остеоартрит або ревматоїдний артрит, вважається успішним, якщо досягається будь-який з різних лабораторних або клінічних результатів. Наприклад, введення мікрочастинкової композиції кортикостероїдів вважається успішним, якщо один або кілька симптомів, пов'язаних з хворобою, послаблюються, знижуються, пригнічуються або не прогресують до наступного, тобто, гіршого стану. Введення мікрочастинкової композиції кортикостероїдів вважається успішним, якщо хвороба, наприклад, артритна або інша запальна хвороба, переходить у період ремісії або не прогресує до наступного, тобто, гіршого стану.

Крім того, будь-які й усі зміни та подальші модифікації винаходу, які можуть траплятися спеціалістам у даній галузі, охоплюються обсягом винаходу.

Вибір кортикостероїдів та дозування медикаменту

Кортикостероїди, пов'язані з варіантами втілення даного винаходу, можуть бути будь-якими природними або синтетичними стероїдними гормонами. Природні кортикостероїди секретуються корою надниркової залози або організмом людини в цілому.

Молекули кортикостероїдів мають таку основну структуру:



(I)

Кортикостероїди класифікуються по чотирьох різних групах (А, В, С та D) (див., наприклад, Foti et al. "Contact Allergy to Topical Corticosteroids: Update and Review on Cross-Sensitization." Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 3 (2009): 33-39; Coopman et al., "Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis to topical corticosteroids." Br J Dermatol 121 (1989): 27-34). Кортикостероїди класу А належать до типу гідрокортизону без модифікацій D кільця або C₂₀-C₂₁ або коротколанцюгових естерів на C₂₀-C₂₁. Головними прикладами кортикостероїдів класу А є преднізолон, гідрокортизон та метилпреднізолон та їхні ацетат естеру, фосфат та сукцинат натрію, кортизон, преднізон та півалат тиксокортолу. Кортикостероїдами класу В є типи ацетоніду триамцинолону (ТСА) з цис/кетальними або діольними модифікаціями на C₁₆-C₁₇. Головними прикладами кортикостероїдів класу В є ацетонід триамцинолону (ТСА), ацетонід флуоцинолону, амцинонід, дезонід, флуоцинонід, галцинонід, будезонід та флунізолід. Кортикостероїдами класу С є типи бетаметазону з -CH₃-мутацією на C₁₆, але без естерифікації на C₁₇-C₂₁. Головними прикладами кортикостероїдів класу С є бетаметазон, дексаметазон, дезоксиметазон, флуокортолон та галометазон. Кортикостероїдами класу D є естерифіковані типи клобетазону або гідрокортизону з довгим ланцюгом на C₁₇ та/або C₂₁ і без метильної групи на C₁₆. Головними прикладами кортикостероїдів D є флутиказон, клобетазон бутират, пропіонат клобетазолу, гідрокортизон-17-ацетонат, гідрокортизон-17-бутират, дипропіонат беклометазону, бетаметазон-17-валерат, дипропіонат бетаметазону, ацетонат метилпреднізолону та преднікарбат.

Для даного винаходу необмежувальні приклади кортикостероїдів можуть включати: бетаметазон, ацетат бетаметазону, дипропіонат бетаметазону, 17-валерат бетаметазону, кортивазол, дексаметазон, ацетат дексаметазону, фосфат натрію дексаметазону, гідрокортизон, ацетонат гідрокортизону, ацетат гідрокортизону, бутират гідрокортизону, ципіонат гідрокортизону, пробутат гідрокортизону, фосфат натрію гідрокортизону, сукцинат натрію гідрокортизону, валерат гідрокортизону, метилпреднізолон, ацетонат метилпреднізолону, ацетат метилпреднізолону, сукцинат натрію метилпреднізолону, преднізолон, ацетат преднізолону, метасульфобензоат преднізолону, фосфат натрію преднізолону, стеаглат преднізолону, тебутат преднізолону, триамцинолон, ацетонід триамцинолону, 21-пальмітат ацетонід триамцинолону, бенетонід триамцинолону, діацетат триамцинолону, гексацетонід триамцинолону, аклометазон, дипропіонат аклометазону, амцинонід, амелометазон, беклометазон, дипропіонат беклометазону, дипропіонат моногідрат беклометазону, будезонід, бутиксокорт, пропіонат бутиксокорту, циклезонід, ципроцинонід, клобетазол, пропіонат клобетазолу, клокортолон, клобетазон, бутират клобетазону, півалат клокортолону, клопреднол, кортизон, ацетат кортизону, дефлазакорт, домопреднат, депродон, пропіонат депродону, дезонід, дезоксиметазон, дезоксикортон, ацетат дезоксикортону, диклоризон, дифлогазон, діацетат дифлогазону, дифлуокортолон, дифлупреднат, флуکلоролон, ацетонід флуکلоролону, флудрокортизон, ацетат флудрокортизону, флудроксикортид, флуметазон, півалат флуметазону, флунізолід, флуцинолон, ацетонід флуоцинолону, флуокортин, флуокортолон, фторометолон, флутиказон, фуоат флутиказону, пропіонат флутиказону, ацетат фторометолону, флуаксиместерон, флуперолон, флупредніден, ацетат флупреднідену, флупреднізолон, формокортал, галцинонід, пропіонат галобетазолу, галометазон, галопродон, ацетат галопродону, гідрокортамат, ізофлупредон, ацетат ізофлупредону, ітроцинонід, етабонат лотепреднолу, мазипредон, меклоризон, меклоризон дибутірат, медризон, мепреднізон, мометазон, фуоат мометазону, моногідрат фуоату мометазону, нівакортол, параметазон, ацетат параметазону, предназолін, преднікарбат, преднізолон, предніліден, процинонід, рофлепонід, римексолон, тимобезон, типредан, тиксокортол, півалат тиксокортолу та тралонід.

Варіанти втілення винаходу включають застосування кортикостероїду уповільненого вивільнення, який вводять для лікування від болю у дозах, які не викликають небажаного

пригнічення НРА-осі. Така кількість, доставлена за місцем для послаблення болю через запалення, забезпечує системну концентрацію, яка не має вимірного несприятливого впливу на НРА-вісь (відмінності, якщо існують, не є значними, оскільки будь-які подібні відмінності перебувають у межах нормальної варіативності результатів аналізів) або, якщо потрібно, може

мати вимірний, але клінічно незначний вплив на НРА-вісь (базовий кортизол пригнічується до певного вимірного ступеня, але стресові реакції належною мірою зберігаються). Інші варіанти втілення винаходу включають дози протягом другого періоду часу, вибраного для поправки на зміну чутливості НРА-осі до пригнічення після впливу кортикостероїду протягом першого періоду часу (Фігура 1).

Додаткові варіанти втілення включають дози протягом першого та/або другого періоду часу, вибраного для поправки на специфічні до кортикостероїду (або специфічні до кортикостероїду та потенційно специфічні до дози) зміни ступеня зміни чутливості НРА-осі до пригнічення, які починаються при початковій дії. Для клінічно ефективних кортикостероїдів ступінь зміни чутливості НРА-осі до екзогенних кортикостероїдів є нерівномірним і нелінійним (Фігура 2).

Ступінь та характер зміни такої чутливості можуть бути різними у широких межах, залежно від суглобного вибраного кортикостероїду (Фігура 3).

І нарешті, можна належним чином математично охарактеризувати зміну чутливості у часі як (нелінійний, експоненціальний) "спад" чутливості з початкового до кінцевого показника, причому параметри спаду (Таблиця 1) визначали на основі описаних нижче даних.

Таблиця 1

Параметр спаду δ зміни чутливості НРА-осі залежно від кортикостероїду та дози*

Кортикостероїд	Параметр спаду δ (час ⁻¹)
Фосфат/ацетат бетаметазону (7 мг)	0,024
Ацетонід триамцинолону (40 мг)	0,005
Гексацетонід триамцинолону (20 мг)	0,070

* Інгібування синтезу ендogenous кортизолу може бути пов'язане з концентрацією екзогенного кортикостероїду через такі рівняння:

1. $E = (E_{\max} \cdot C^n) / [(EC_{50})^n + C^n]$, де E = ефект, E_{\max} = максимальний ефект, C = концентрація екзогенного кортикостероїду, EC_{50} = концентрація при $\frac{1}{2} E_{\max}$, і n = коефіцієнт Хілла ("форма" або "нахил"); та

$$2. EC_{50 - \text{кінц.}} = EC_{50 - \text{початк.}} + [EC_{50 - \text{кінц.}} - EC_{50 - \text{початк.}}] \cdot [1 - e^{(-\delta \cdot \text{час})}]$$

Застосування цього підходу дозволяє визначати " δ ", параметр, який описує експоненціальний спад з початкового до кінцевого EC_{50} . Мінімізацію різниці найменших квадратів використовували для одержання оптимального δ .

Ці нові дані стосовно ступеня та характеру зміни чутливості до інгібування та брак прогнозованості таких ступеня та характеру на основі, наприклад, ефективності стероїду, мають значні наслідки для належного з клінічної точки зору вибору дози. Спеціалістам у даній галузі стане зрозумілими значення зміни чутливості до пригнічення НРА-осі, а також складність та суперечливі аспекти деяких із цих нових даних (Таблиця 1).

На основі цих клінічних даних визначали діапазон доз для досягнення клінічно значущого знеболення при мінімальній або контрольованій модуляції НРА-осі при різній концентрації кортикостероїдів у стійкому стані (Таблиця 2). Зокрема, було виявлено, що денні дози кортикостероїдів при стійкій концентрації є приблизно у 3-7 разів більшими, ніж прогнозувалося згідно з існуючим рівнем техніки (Meibohm, 1999).

Таблиця 2

Доза (мг/д), з поправкою на індивідуальні характеристики внутрішньосуглобного кортикостероїду, на очікуване пригнічення ендogenousного продукування кортизолу у стійкому стані

	Інгібування кортизолу (%)				
Кортикостероїд	5 %	10 %	20 %	35 %	50 %
бетаметазон (мг/д)	0,1	0,2	0,5	1,0	1,8
будезонід (мг/д)	0,1	0,2	0,6	1,2	2,2
дес-циклезонід (мг/д)	3,0	6,3	14,3	30,7	57,0
дексаметазон (мг/д)	0,1	0,2	0,4	0,9	1,6
флунізонід (мг/д)	0,3	0,5	1,2	2,6	4,8
флутиказон (мг/д)	0,1	0,1	0,3	0,6	1,1
мометазон (мг/д)	0,2	0,4	0,9	2,0	3,7
метилпреднізолон (мг/д)	0,3	0,7	1,6	3,5	6,5
преднізолон (мг/д)	0,4	0,8	1,9	4,0	7,5
ацетонід триамцинолону (мг/д)	0,2	0,4	0,8	1,7	3,2
гексацетонід триамцинолону (мг/д)	0,1	0,2	0,4	0,9	1,6

Таблиця 2А

Загальна введена доза (мг/місяць), поправкою на індивідуальні характеристики внутрішньосуглобного кортикостероїду, на очікуване пригнічення ендogenousного продукування кортизолу у стійкому стані

	Інгібування кортизолу (%)				
Кортикостероїд	5 %	10 %	20 %	35 %	50 %
бетаметазон	3,0	6,0	15,0	30,0	54,0
будезонід	3,0	6,0	18,0	36,0	66,0
дес-циклезонід	90,0	189,0	429,0	921,0	1710,0
дексаметазон	3,0	6,0	12,0	27,0	48,0
флунізонід	9,0	15,0	36,0	78,0	144,0
флутиказон	3,0	3,0	9,0	18,0	33,0
мометазон	6,0	12,0	27,0	60,0	111,0
метилпреднізолон	9,0	21,0	48,0	105,0	195,0
преднізолон	12,0	24,0	57,0	120,0	225,0
ацетонід триамцинолону	6,0	12,0	24,0	51,0	96,0
гексацетонід триамцинолону	3,0	6,0	12,0	27,0	48,0

5 Те, що більш високі дози кортикостероїдів можуть успішно вводитися шляхом внутрішньосуглобної ін'єкції, що збільшує ймовірність протизапальних та знеболювальних реакцій при мінімізації або усуненні негативних явищ через пригнічення НРА-осі або інший надмірний вплив на тканину, має глибокі клінічні наслідки для поліпшення лікування пацієнтів з артритом.

10 Крім того, при цьому безперервному щоденному введенні внутрішньосуглобних доз кортикостероїдів існує можливість визначення відповідного системного рівня концентрації у плазмі (Таблиця 3), який забезпечує задане, але не більше, інгібування кортизолу при збереженні клінічно значущої протизапальної та знеболювальної дії у суглобах. Ці показники концентрації у плазмі прогнозувалися на основі даних короткотермінового (тобто, коротшого за 8 днів) впливу кортикостероїдів. При більш тривалому впливі кортикостероїдів "спад" (тобто, 15 зниження) чутливості до кортикостероїдів може тривати, що може призводити до результатів, вищих за перелічені у Таблиці 3. Значення, розраховані у Таблиці 3, були суто гіпотетичними розрахунками на основі відомих з літератури даних про рівень негайного вивільнення доз в організмі людини. У разі доз уповільненого вивільнення може бути доставлена більша кількість медикаменту без підвищення рівня інгібування кортизолу після періоду початкового прориву. 20 Даний рівень концентрації у плазмі фактично може забезпечувати менше інгібування, ніж могло б бути спрогнозовано або розраховано на основі відомих з літератури даних про рівень IR у людини.

Таблиця 3

Концентрація кортикостероїдів у плазмі, пов'язана
з заданим рівнем інгібування кортизолу у стійкому стані

Кортикостероїд	Концентрація кортикостероїду у плазмі (нг/мл), пов'язана з заданим рівнем інгібування кортизолу (%)				
	5 %	10 %	20 %	35 %	50 %
бетаметазон (нг/мл)	0,33	0,70	1,57	3,38	6,27
будезонід (нг/мл)	0,60	1,27	2,85	6,14	11,40
дес-циклезонід (нг/мл)	0,55	1,16	2,61	5,63	10,45
дексаметазон (нг/мл)	0,21	0,44	1,00	2,15	3,99
флунізонід (нг/мл)	0,18	0,38	0,86	1,84	3,42
флутиказон (нг/мл)	0,04	0,08	0,19	0,41	0,76
мометазон (нг/мл)	0,15	0,32	0,71	1,54	2,85
метилпреднізолон (нг/мл)	0,68	1,44	3,23	6,96	12,92
преднізолон (нг/мл)	1,64	3,46	7,79	16,79	31,16
ацетонід триамцинолону (нг/мл)	0,19	0,40	0,90	1,95	3,61
гексацетонід триамцинолону (нг/мл)	0,10	0,21	0,48	1,02	1,90

Представлені авторами дослідження вперше продемонстрували виявлену динаміку змін у чутливості НРА-осі до екзогенних кортикостероїдів. Крім того, середні дози та середній рівень у плазмі, показані вище у Таблицях 2 та 3, є показниками після досягнення стійкого стану, що вимагає приблизно від 4 до 24 днів, залежно від даного кортикостероїду. Супутні тимчасові показники після введення дози, але до досягнення стійкого стану для кількох кортикостероїдів показано на Фігурах 2, 3 та 4. Також важливо зазначити, що дані вказують на те, що уважно контрольовані переваги внутрішньосуглобного уповільненого вивільнення потрібного кортикостероїду зберігаються, поки триває вивільнення.

В одному оптимальному варіанті втілення однокомпонентна композиція уповільненого вивільнення вивільнює дозу (у мг/день), яка пригнічує НРА-вісь не більше, ніж на 5 – 40 % у стійкому стані, як показано у Таблиці 2, у ще кращому варіанті – не більше, ніж на 10 – 35 % у стійкому стані, як показано у Таблиці 2. Ці дози є терапевтично ефективними без негативних побічних ефектів.

В іншому оптимальному варіанті втілення однокомпонентна композиція уповільненого вивільнення вивільнює дозу (у мг/день), яка не викликає вимірного пригнічення НРА-осі у стійкому стані. Ці дози є терапевтично ефективними без негативних побічних ефектів.

В іншому варіанті втілення, в якому є присутніми компоненти композиції як негайного вивільнення, так і уповільненого вивільнення, доза негайного вивільнення має бути такою, як показано у Таблиці 4, а доза уповільненого вивільнення має бути дозою (у мг/день), яка пригнічує НРА-вісь не більше, ніж на 5 – 40 %, як показано у Таблиці 2, у ще кращому варіанті – не більше, ніж на 10 – 35 %, як показано у Таблиці 2. Крім того, очікується, що описані вище дози уповільненого вивільнення ідуть за дозами негайного вивільнення, як показано у Таблиці 4.

Таблиця 4

Відносні дози негайного вивільнення (мг)

Кортикостероїд	Доза негайного вивільнення (мг)
бетаметазон ¹	5-20
будезонід ²	7-28
дес-циклезонід ²	177-713
дексаметазон ²	5-20
флунізонід ²	15-60
флутиказон ²	3-12
мометазон ²	11-44
метилпреднізолон ¹	40-160
преднізолон ¹	25-100
ацетонід триамцинолону ¹	10-40
гексацетонід триамцинолону ¹	10-40

¹. клінічні дози ². розраховані дози

Платформи доставлення уповільненого вивільнення

Виготовлення мікрочастинок або способи одержання полімерних мікрочастинок, які піддаються біологічному розкладові, є відомими серед спеціалістів у даній галузі. Мікрочастинки з будь-яких нижчеперелічених здатних до біологічного розкладу полімерів можуть бути виготовлені з застосуванням способів, до яких, крім інших, належать розпилювальне висушування, випарювання розчинника, розділення фаз, розпилювальне висушування, вкривання у псевдорозрідженому стані або їх комбінації.

У деяких варіантах втілення винаходу мікрочастинки виготовляють зі здатних до біологічного розкладу полімерів, до яких, крім інших, належать природні або синтетичні біосумісні здатні до біологічного розкладу матеріали. До природних полімерів, крім інших, належать білки, такі, як альбумін, колаген, желатин, синтетичні полі(амінокислоти) та проламіни; глікозаміноглікани, такі, як гіалуронова кислота та гепарин; полісахариди, такі, як альгінати, хітозан, крохмаль та декстрини; та інші природні або хімічно модифіковані здатні до біологічного розкладу полімери. До синтетичних біосумісних здатних до біологічного розкладу матеріалів, крім інших, належить група, до якої належать полі(лактид-ко-гліколід) (PLGA), полілактид (PLA), полігліколід (PG), полігидроксимасляна кислота, полі(триметиленкарбонат), полікапролактон (PCL), полівалеролактон, полі(альфа-гідроксикислоти), полі(лактони), полі(амінокислоти), полі(ангідриди), полікеталі полі(акрилати), полі(ортоестери), полі(ортокарбонати), полі(фосфоестери), полі(естер-ко-амід), полі(лактид-ко-уретан), поліетиленгліколь (PEG), полівініловий спирт (PVA), PVA-g-PLGA, співполімер PEGT-PBT(поліактивний), поліуретани, полііоестери, метакрилати, полі(N-ізопропілакриламід), PEO-PPO-PEO (плуроніки), співполімери PEO-PPO-PAA та суміші PLGA-PEO-PLGA та їх співполімери, мульти-блок-полімерні конфігурації, такі, як PLGA-PEG-PLGA, та будь-які їх комбінації. Ці полімери можуть застосовуватися для виготовлення описаних авторами композицій контрольованого вивільнення або уповільненого вивільнення.

В оптимальному варіанті втілення мікрочастинки утворюють з полі(d, l-молочної-ко-гліколевої кислоти) (PLGA), яку можна придбати у багатьох промислових виробників. Здатні до біологічного розкладу PLGA співполімери існують у широкому діапазоні молекулярних мас та співвідношення молочної та гліколевої кислот. Крім придбання у постачальника, здатні до біологічного розкладу PLGA співполімери можуть бути одержані з застосуванням процедур, викладених у Патенті США № 4,293,539 (Ludwig, et al.), зміст якого включено до цього опису шляхом посилання у повному обсязі. Ludwig одержує такі співполімери шляхом конденсації молочної кислоти та гліколевої кислоти у присутності каталізатора полімеризації, який легко піддається видаленню (наприклад, сильнокислотної іонообмінної смоли, такої, як Dowex HCR-W2-H). Однак може застосовуватися будь-який відомий спеціалістам прийнятний спосіб одержання полімерів.

У процесі коацервації прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер розчиняють в органічному розчиннику. До прийнятних органічних розчинників для полімерних матеріалів, крім інших, належать ацетон, галогеновані вуглеводні, такі, як хлороформ та метиленхлорид, ароматичні вуглеводні, такі, як толуол, галогеновані ароматичні вуглеводні, такі, як хлоробензол, та циклічні етери, такі, як діоксан. Потім органічний розчинник, який містить прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер змішують з осаджувачем, таким, як розчинник на силіконовій основі. Через змішування змішаного осаджувача в органічному розчиннику полімер виділяється з розчину у формі крапель рідини. Рідкі краплі після цього змішуються з іншим осаджувачем, таким, як гептан або петролейний етер, для утворення затвердлених мікрочастинок. Після цього мікрочастинки збирають і висушують. Параметри процесу, такі, як вибір розчинника та осаджувача, співвідношення полімеру/розчинника, температура, швидкість перемішування та цикли висушування, регулюють таким чином, щоб досягалися потрібний розмір частинок, рівність поверхні та вузький гранулометричний розподіл.

У процесі розділення фаз або інверсії фаз дисперговані агенти захоплюють у полімер для утворення мікрочастинок. Розділення фаз є подібним до коацервації здатного до біологічного розкладу полімеру. Через додавання осаджувача, такого, як петролейний етер, до органічного розчинника, який містить прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер, полімер виділяється з органічного розчинника, утворюючи мікрочастинки.

У процесі висолювання прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер розчиняють у змішаному з водою органічному розчиннику. Прийнятними змішуваними з водою органічними розчинниками для полімерних матеріалів є, крім інших, ацетон, ацетонітрил та тетрагідрофуран. Змішуваний з водою органічний розчинник, який містить прийнятний здатний до біологічного

розкладу полімер, потім змішують з водним розчином, який містить сіль. До прийнятних солей, крім інших, належать електроліти, такі, як хлорид магнію, хлорид кальцію або ацетат магнію, та неелектроліти, такі, як сахароза. Полімер виділяється з органічного розчинника, утворюючи мікрочастинки, які збирають і висушують. Параметри процесу, такі, як вибір розчинника та солі, співвідношення полімеру / розчинника, температура, швидкість перемішування та цикли висушування, регулюють для досягнення потрібного розміру частинок, рівності поверхні та вузького гранулометричного розподілу.

В альтернативному варіанті мікрочастинки можуть утворюватися з застосуванням процесу Ramstack et al., 1995, описаного в опублікованій міжнародній патентній заявці WO 95/13799, зміст якої включено до цього опису у повному обсязі. Процес за Ramstack et al. по суті забезпечує першу фазу, яка включає активний агент та полімер, та другу фазу, які закачуються через статичний змішувач у рідину для гасіння для утворення мікрочастинок, які містять активний агент. Перша та друга фази необов'язково можуть бути практично незмішуваними, і друга фаза в оптимальному варіанті не містить розчинників для полімеру та активного агента і включає водний розчин емульгатора.

У процесі розпилювального висушування прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер розчиняють в органічному розчиннику, а потім розпилюють через насадки у висушувальне середовище, в якому забезпечується достатньо підвищена температура та/або потік повітря для ефективного видалення розчинника. Додавання поверхнево-активних речовин, таких, як лаурилсульфат натрію, може поліпшувати рівність поверхні мікрочастинок.

В альтернативному варіанті прийнятний здатний до біологічного розкладу полімер може бути розчинений або диспергований у надкритичному флюїді, такому, як діоксид вуглецю. Полімер розчиняють у прийнятному органічному розчиннику, такому, як метиленхлорид, перед змішуванням у прийнятному надкритичному флюїді або безпосередньо змішують у надкритичному флюїді, а потім розпилюють через насадку. Параметри процесу, такі, як інтенсивність розпилення, діаметр насадки, співвідношення полімеру/розчинника та температура, регулюють для досягнення потрібного розміру частинок, рівності поверхні та вузького гранулометричного розподілу.

При вкриванні у псевдорозрідженому стані медикамент розчиняють в органічному розчиннику разом з полімером. Потім розчин обробляють, наприклад, за допомогою пристрою Вюрстера для вкривання у повітряній зависі, для утворення кінцевого продукту у формі мікрокапсул.

Мікрочастинки виготовляють у межах гранулометричного розподілу, прийнятних для місцевої інфільтрації або ін'єкції. Діаметр та форма мікрочастинок можуть піддаватися маніпуляціям для зміни характеристик вивільнення. Крім того, інші форми частинок, наприклад, циліндричні форми, також можуть змінювати інтенсивність вивільнення кортикостероїду уповільненого вивільнення через збільшення співвідношення площі поверхні з масою, характерне для таких альтернативних геометричних форм, порівняно зі сферичною формою. Мікрочастинки мають масовий середній діаметр приблизно від 0,5 до 500 мікрон. В оптимальному варіанті втілення мікрочастинки мають масовий середній діаметр від 10 до приблизно 100 мікрон.

Полімерні мікрочастинки, які піддаються біологічному розкладові й доставляють кортикостероїди уповільненого вивільнення, можуть бути суспендовані у прийнятних водних або неводних носіях, до яких, крім інших, можуть належати вода, сольовий розчин, фармацевтично прийнятні олії, легкоплавкі воски, жири, ліпіди, ліпосоми та будь-які інші фармацевтично прийнятні речовини, які є ліпофільними, практично нерозчинними у воді й здатними до біологічного розкладу, і/або можуть видалятися через природні процеси організму пацієнта. Включаються олії рослин, таких, як овочі та зернові. Прикладами є олії, одержані з кукурудзи, кунжуту, канолі, сої, рицини, арахісу, оливки, мигдалю, льону, сафлору, соняшника, рапсу, кокоса, пальми, бабасу та бавовни; воски, такі, як карнаубський віск, бджолиний віск та твердий тваринний жир; жири, такі, як тригліцериди, ліпіди, такі, як жирні кислоти та естери, та ліпосоми, такі, як гемолізовані еритроцити та фосфоліпідні шари.

Кортикостероїдне навантаження полімерних мікрочастинок, які піддаються біологічному розкладові, та вивільнення з них

Коли призначений для внутрішньосуглобного введення кортикостероїд включають у здатний до біологічного розкладу полімер для уповільненого вивільнення у суглоб у дозі, яка не пригнічує НРА-вісь, оптимальне навантаження вищезгаданим кортикостероїдом складає від приблизно 5 % до приблизно 40 % (маса/маса) полімеру, в оптимальному варіанті – від приблизно 5 % до приблизно 30 %, у ще кращому варіанті – від приблизно 5 % до приблизно 28 % полімеру.

Оскільки здатні до біологічного розкладу полімери зазнають поступової біоерозії у суглобі, кортикостероїд вивільнюється у місце запалення. Фармакокінетичний профіль вивільнення кортикостероїду здатним до біологічного розкладу полімером може належати до першого порядку, нульового порядку, може бути дво- або багатофазним, для забезпечення потрібного лікування пов'язаного з запаленням болю. При будь-якому фармакокінетичному явищі результатом біоерозії полімеру та наступного вивільнення кортикостероїду може бути контрольоване вивільнення кортикостероїду з полімерної матриці. Інтенсивність вивільнення при дозах, які не пригнічують НРА-вісь, описується вище.

Формоутворювачі

Інтенсивність вивільнення кортикостероїду зі здатної до біологічного розкладу полімерної матриці може регулюватися або стабілізуватися шляхом додавання до композиції фармацевтично прийнятного формоутворювача. Формоутворювач може включати будь-який корисний інгредієнт, який додають до депо здатного до біологічного розкладу полімеру, яке не є кортикостероїдом або здатним до біологічного розкладу полімером. До фармацевтично прийнятних формоутворювачів, крім інших, можуть належати лактоза, декстроза, сахароза, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, PEG, полісорбат 20, полісорбат 80, полівінілпіролідон, целюлоза, вода, сольовий розчин, сироп, метилцелюлоза та карбоксиметилцелюлоза. Формоутворювач для регулювання інтенсивності вивільнення кортикостероїду зі здатного до біологічного розкладу депо медикаменту також може включати, крім інших, пороутворювачі, регулятори pH, відновники, антиоксиданти та акцептори вільних радикалів.

Доставлення мікрочастинок кортикостероїду

Парентеральне введення композицій згідно з винаходом може здійснюватися шляхом внутрішньосуглобної ін'єкції або іншої ін'єкції з застосуванням голки. Для ін'єкції мікрочастинок у суглоб прийнятними є голки, що мають калібр приблизно 14-28. Спеціалістам у даній галузі стане зрозуміло, що композиції згідно з даним винаходом можуть доставлятися до місця лікування й за допомогою інших традиційних засобів, включаючи катетери, інфузійні насоси, шприци-ручки, шприци-пістолети і т. ін.

Усі наведені джерела, патенти, патентні заявки або інші документи включаються шляхом посилання.

ПРИКЛАДИ

Даний винахід докладніше описується на представлених нижче Прикладах. Слід розуміти, що ці Приклади, хоча вони стосуються оптимальних варіантів втілення винаходу, мають лише ілюстративне призначення. На основі представленого вище обговорення та цих Прикладів спеціаліст у даній галузі зможе визначити суттєві характеристики цього винаходу і без відхилення від його сутності та обсягу зможе здійснити різні зміни та модифікації винаходу для пристосування до різних умов застосування.

ПРИКЛАД 1: Мікрочастинки бетаметазону або ацетоніду триамцинолону уповільненого вивільнення

В одному варіанті втілення мікрочастинкова композиція містить співполімер DL-лактиду (або L-лактиду) та гліколіду у молярному співвідношенні 45:55 (молярному співвідношенні до 75:25) з питомою в'язкістю від 0,15 до 0,60 дл/г з естерною або кислотною кінцевою групою плюс кортикостероїд бетаметазон або ацетонід триамцинолону. Якщо застосовується бетаметазон, бетаметазон передбачається у формі ацетату бетаметазону, дипропіонату бетаметазону або їх комбінації. Загальна кількість бетаметазону або ацетоніду триамцинолону, включеного у мікрочастинки складає від 10 % до 30 % (маса/маса). Мікрочастинки рецептують у середніх межах розмірів від 10 до 100 мікрон. Популяцію мікрочастинок рецептують для доставлення через голку калібру 19 або більше. Можуть додаватися додаткові формоутворювачі, до яких, крім інших, належать натрій-карбоксиметилцелюлоза, маніт, полісорбат-80, фосфат натрію, хлорид натрію, поліетиленгліколь, для досягнення ізотонічності та сприяння можливості введення через шприц. Якщо застосовується бетаметазон, бетаметазон, включений у популяцію мікрочастинок, забезпечує початкове вивільнення (прорив) приблизно 5-20 мг медикаменту протягом періоду від 1 до 12 годин, з наступним стійким вивільненням медикаменту з інтенсивністю приблизно від 0,1 до 1,0 мг/день протягом періоду від 14 до 90 днів. Якщо застосовується ацетонід триамцинолону, медикамент, включений у популяцію мікрочастинок, забезпечує початкове вивільнення (прорив) приблизно 10-40 мг медикаменту протягом періоду від 1 до 12 годин, з наступним стійким вивільненням медикаменту з інтенсивністю приблизно від 0,2 до 1,7 мг/день протягом періоду від 14 до 90 днів.

ПРИКЛАД 2: Мікрочастинки бетаметазону або ацетоніду триамцинолону уповільненого вивільнення з формою негайного вивільнення

В іншому варіанті втілення мікрочастинкову композицію за Прикладом 1 піддають подальшому змішуванню з компонентом негайного вивільнення бетаметазону або ацетоніду триамцинолону, таким, як розчин, який містить бетаметазон або ацетонід триамцинолону. Якщо застосовується бетаметазон, бетаметазон у компоненті негайного вивільнення перебуває у формі ацетату бетаметазону, дипропіонату бетаметазону або їх комбінації. Якщо застосовується бетаметазон, компонент негайного вивільнення забезпечує початкове вивільнення загалом приблизно від 5 до 20 мг бетаметазону за перші 1-10 днів, тоді, як компонент уповільненого вивільнення вивільнює бетаметазон з інтенсивністю приблизно від 0,1 до 1,0 мг/день за перші від 14 до 90 днів після введення. Якщо застосовується ацетонід триамцинолону, компонент негайного вивільнення забезпечує початкове вивільнення загалом від 10 до 40 мг медикаменту за перші 1-10 днів, тоді, як компонент уповільненого вивільнення вивільнює медикамент з інтенсивністю приблизно від 0,2 до 1,7 мг/день за перші від 14 до 90 днів після введення.

ПРИКЛАД 3: Визначення зміни у часі чутливості НРА-осі

Дорослі добровольці (N = від 4 до 9 на групу) дають відповідну інформовану згоду. Кожен суб'єкт у кожній групі шляхом внутрішньосуглобного введення отримує одну дозу екзогенного кортикостероїду (ацетоніду триамцинолону 40 мг; гексацетонід триамцинолону 20; бетаметазону 7 мг (динатрій фосфату 4 мг / ацетату 3 мг). Зразки крові для вимірювання концентрації кортикостероїду та/або концентрації кортизолу беруть о 8 годині ранку на початку відліку часу і у 1, 7, 9, 10, 12, 14, 18 та 21-й дні. Ступінь пригнічення ендogenous кортизолу вимірювали у кожного суб'єкта з кожної групи. Ступінь пригнічення кортизолу, спрогнозований на попередньо опублікованих моделях (Meibohm, 1999) визначали й порівнювали з даними, які спостерігалися (Фігура 4, Колонка 1). Потім визначали зміну (зниження) чутливості НРА-осі залежно від часу за днями та остаточний показник (Фігура 4, Колонка 2), що дозволяло визначити належні стійкі внутрішньосуглобні дози кортикостероїду для досягнення або обмеження пригнічення НРА-осі до потрібного рівня.

ПРИКЛАД 4: Виготовлення мікрочастинок ацетоніду триамцинолону за допомогою обертального диска

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, ацетоніду триамцинолону (ТСА, 9 α -фторо-11 β ,16 α ,17 α ,21-тетрагідрокси-1,4-прегнадієн-3,20-діон 16,17-ацетоніду; 9 α -фторо-16 α -гідроксипреднізолон 16 α ,17 α -ацетоніду), включеного у мікрочастинки PLGA.

В одній прийнятній тридцятиденній композиції 250 мг ацетоніду триамцинолону та 750 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,4 дл/г та молекулярна маса 54 кДа) диспергували у 14,25 г дихлорометану. Дисперсію тонко подрібнювали на мікрокрапельки шляхом додавання дисперсії у розподільний резервуар обертального диска, який обертався зі швидкістю приблизно 3300 об/хв всередині камери з контролюваною температурою, яку підтримували на рівні 38-45 °С. Розчинник випарювали тля утворення твердих мікрочастинок. Мікрочастинки збирали, застосовуючи циклонний сепаратор, а потім просіювали крізь сито 150 мкм.

Розмір мікрочастинок, які включають ТСА, визначали за допомогою лазерної дифракції (Malvern Mastersizer 2000) шляхом диспергування аліквот 250 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Під час перемішування зразка при 2500 об/хв здійснювали ультразвукову обробку та вимірювання кожні 15 секунд, з повідомленням середнього показника трьох вимірювань. 10 мг мікрочастинок, які містили ТСА, додавали до 10 мл диметилсульфоксиду (DMSO), змішували до розчинення і аліквотну кількість аналізували шляхом HPLC для визначення медикаментозного навантаження мікрочастинок. Ще 4 мг мікрочастинок, які містили ТСА, суспендували у 20 мл фосфатно-буферного розчину (PBS), який містив 0,5 % додецилсульфату натрію (SDS), який тримали при 37 °С. 0,5 мл середовища видаляли з регулярними інтервалами, щоразу замінювали рівноцінною кількістю свіжого середовища для підтримання незмінного об'єму й аналізували шляхом HPLC для визначення in vitro вивільнення мікрочастинок. Аналіз шляхом HPLC здійснювали, застосовуючи C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 × 150 мм) та мобільну фазу 35 % ацетонітрилу при швидкості потоку 1 мл/хв з УФ-детектуванням при 240 нм. Результати показано у Таблиці 5.

Таблиця 5

Аналітичні результати для 25 % мікрочастинок ацетоніду триамцинолону PLGA 75:25

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA	Медик. навантаж. (% TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,4 дЛ/г 54 кДа 25 %	24	96	D0,1: 32 мкм D0,5: 49 мкм D0,9: 73 мкм	0,2 дня: 5,1 1-й день: 13,5 3-й день: 29,6 7-й день: 52,6 14-й день: 70,9 21-й день: 76,4 28-й день: 79,1

Графік профілю сумарного in vitro вивільнення представлено на Фігурі 5.

В одному циклі цих даних кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б мала забезпечувати досягнення тимчасового пригнічення ендogenous кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендogenous кортизолу, нижче за 35 %, як показано на Фігурі 6. У другому циклі цих даних кількість ацетоніду триамцинолону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, з пригніченням ендogenous кортизолу, яке не перевищує 35 %, як показано на Фігурі 7. Ці розраховані дози дорівнюють 376 мг мікрочастинок, які містять 94 мг TCA, та 80 мг мікрочастинок, які містять 20 мг TCA, відповідно.

У другому препараті тієї ж самої композиції, яку аналізували, і графік in vitro вивільнення якої будували у такий самий спосіб, результати є рівноцінними показаним у Таблиці 6 і на Фігурах 8, 9 та 10. Розрахована доза для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка б мала забезпечувати досягнення тимчасового пригнічення ендogenous кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендogenous кортизолу, нижче за 35 %, дорівнює 280 мг мікрочастинок, які містять 70 мг TCA. Розрахована доза для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, з пригніченням ендogenous кортизолу, яке не перевищує 35 % дорівнює 68 мг мікрочастинок, які містять 17 мг TCA.

Таблиця 6

Аналітичні результати для альтернативного препарату номінальних 25 % мікрочастинок ацетоніду триамцинолону PLGA 75:25

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,4 дЛ/г 54 кДа 25 %	27,5	110	D0,1: 30,9 мкм D0,5: 48,2 мкм D0,9: 71,0 мкм	0,2 дня: 4,8 1-й день: 15 3-й день: 28,5 7-й день: 50,2 14-й день: 67,1 21-й день: 74,2 28-й день: 75,7

Вплив PEG на композиції PLGA 75:25: в інших прийнятних композиціях поліетиленгліколь додавали до полімерів PLGA 75:25 при підтриманні незмінної заданої кількості ацетоніду триамцинолону. Відомо, що суміші PEG/PLGA забезпечують більш повне й швидке вивільнення

фармацевтичних агентів, включених у мікрочастинки, ніж лише PLGA (Cleek et al. "Microparticles of poly(DL-lactic-co-glycolic acid)/poly(ethylene glycol) blends for controlled drug delivery." J Control Release 48 (1997): 259-268; Morlock, et al. "Erythropoietin loaded microspheres prepared from biodegradable LPLG-PEO-LPLG triblock copolymers: protein stabilization and in-vitro release properties." J Control Release, 56 (1-3) (1998): 105-15; Yeh, "The stability of insulin in biodegradable microparticles based on blends of lactide polymers and polyethylene glycol." J Microencapsul, 17(6) (2000): 743-56).

В одному циклі 250 мг ацетоніду триамцінолону, 50 мг поліетиленгліколю (PEG 1450) та 700 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,4 дл/г та молекулярна маса 54 кДа) диспергували у 14 грамах дихлорометану. У другому циклі 250 мг ацетоніду триамцінолону, 100 мг поліетиленгліколю (PEG 3350) та 650 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,4 дл/г та молекулярна маса 54 кДа) диспергували у 13 грамах дихлорометану. Дисперсії тонко подрібнювали на мікрокрапельки шляхом додавання дисперсії у розподільний резервуар обертального диска, який обертася зі швидкістю приблизно 3300 об/хв всередині камери з контрольованою температурою, яку підтримували на рівні 38-45 °C. Розчинник випарювали тля утворення твердих мікрочастинок. Мікрочастинок збирали, застосовуючи циклонний сепаратор, а потім просіювали крізь сито 150 мкм.

Мікрочастинок аналізували, як описано вище, і дані показано у Таблиці 7.

Таблиця 7

Аналітичні результати для номінальних мікрочастинок 25 % ацетоніду триамцінолону PLGA 75:25, які містили поліетиленгліколеву (PEG) домішку

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,4 дл/г 54 кДа 25 % 5 % PEG 1450	29,4	118	D0,1: 36,2 мкм D0,5: 59,0 мкм D0,9: 95,5 мкм	0,2 дня: 3,6 1-й день: 13,8 3-й день: 30,1 7-й день: 49,5 14-й день: 65,5 21-й день: 74,0 28-й день: 78,5
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,4 дл/г 54 кДа 25 % 10 % PEG 3350	24,5	98	D0,1: 32,0 мкм D0,5: 52,4 мкм D0,9: 79,0 мкм	0,2 дня: 4,1 1-й день: 11,7 3-й день: 24,5 7-й день: 40,8 14-й день: 55,8 21-й день: 63,7 28-й день: 69,5

Графік профілю сумарного in vitro вивільнення представлено на Фігурі 11 та Фігурі 12. Очевидно, PEG не підвищував вивільнення TCA у жодній композиції, як можна було очікувати. Фактично при більш високому відсотку PEG, незважаючи на іншу молекулярну масу (більш високі відсотки PEG 1350 були неконтрольованими через агрегацію мікрочастинок), інтенсивність вивільнення була повільнішою.

В одному циклі цих даних in vitro вивільнення кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б забезпечувала досягнення тимчасового пригнічення ендогенного кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендогенного кортизолу, нижче за 35 %, як показано на Фігурі 13 та Фігурі 14. Ці розраховані дози дорівнюють 296 мг мікрочастинок, які містять 74 мг TCA та 316 мг мікрочастинок, які містять 79 мг TCA, відповідно. У другому циклі цих даних кількість ацетоніду триамцінолону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, з пригніченням ендогенного кортизолу, яке не перевищує 35 %, як показано на Фігурах 15 та 16.

Ці розраховані дози дорівнюють 68 мг мікрочастинок, які містять 17 мг TCA та 88 мг мікрочастинок, які містять 22 мг TCA, відповідно.

Інші композиції з вмістом TCA випробували з PEG та PLGA 75:25 без успіху. Мікрочастинкова композиція PLGA, яка містила 25 % TCA та 25 % PEG 1450 піддавалася агломерації під час виготовлення та зберігання. Інша композиція PLGA, яка містила 40 % TCA та 15 % PEG 1450 давала результати, подібні до результатів мікрочастинок, які містили 40 % TCA без PEG.

Вплив вмісту ацетоніду триамцінолону у мікрочастинках PLGA 75:25: мікрочастинкові депо, які містили ацетонід триамцінолону, приготувляли й аналізували, як описано вище, за винятком застосування 100 мг, 150 мг, 200 мг та 400 мг ацетоніду триамцінолону та додавання до 5 % розчину PLGA дихлорометану. Фізичні характеристики цих композицій показано у Таблиці 8.

Таблиця 8

Аналітичні результати мікрочастинок PLGA 75:25,
які містили різну кількість ацетоніду триамцінолону

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA	Медик. Навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0.4 дл/г 54 кДа 40 %	43,4	109	D0,1: 40,7 мкм D0,5: 70,7 мкм D0,9: 167 мкм	0,2 дня: 6,6 1-й день: 24,2 3-й день: 53,8 7-й день: 82,5 14-й день: 89,4 21-й день: 89,6 28-й день: 87,5
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0.4 дл/г 54 кДа 20 %	20,2	101	D0,1: 28,7 мкм D0,5: 45,2 мкм D0,9: 70,5 мкм	0,2 дня: 5,3 1-й день: 13,5 3-й день: 23,7 7-й день: 35,3 14-й день: 44,4 21-й день: 48,1 28-й день: 50,6
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0.4 дл/г 54 кДа 15 %	15,9	106	D0,1: 30,7 мкм D0,5: 47,8 мкм D0,9: 74,8 мкм	0,2 дня: 3,9 1-й день: 9,0 3-й день: 14,2 7-й день: 19,3 14-й день: 22,7 21-й день: 24,6 28-й день: 27,6
75:25 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0.4 дл/г 54 кДа 10 %	11,7	117	D0,1: 31,0 мкм D0,5: 57,9 мкм D0,9: 118 мкм	0,2 дня: 2,3 1-й день: 4,4 3-й день: 5,9 7-й день: 7,5 14-й день: 9,9 21-й день: 11,7 28-й день: 15,8

Графіки профілів сумарного in vitro вивільнення для цих чотирьох інших мікрочастинкових депо PLGA з вмістом TCA 75:25 представлено на Фігурі 17, разом з оптимальним складом (25 % TCA). Представлені у таблиці дані та графік показують вплив відсотка TCA, включеного у мікрочастинки PLGA, на профіль in vitro вивільнення. Мікрочастинки PLGA, які містять 10 %, 15 % та 20 % TCA, демонструють повільніший профіль вивільнення, зі значно нижчим сумарним вивільненням протягом 28 днів, меншим за 20 %, 30 % та 55 %, відповідно, ніж 25 % TCA PLGA депо, наведене у Прикладі 4. Депо, яке містить 40 % TCA, демонструє швидкіший профіль вивільнення, при вивільненні триамцінолону понад 80 % на 7-й день і з загальним сумарним

вивільненням, подібним до показника 25 % TCA PLGA депо, наведеного у Прикладі 4.

Вплив молекулярної маси на мікрочастинкові композиції TCA PLGA 75:25: в іншій мікрочастинковій композиції ацетонід триамцинолону було включено у PLGA з таким самим молярним співвідношенням лактиду з гліколідом, як наведено у Прикладі 4, але з нижчою молекулярною масою. Відомо, що низькомолекулярний PLGA забезпечує більш повне й швидке вивільнення фармацевтичних агентів, включених у мікрочастинки, порівняно з більш високомолекулярними відповідниками (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres." Polymer in Drug Delivery (2006): Chapter 7).

250 мг ацетоніду триамцинолону та 750 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,27 дл/г та молекулярна маса 29 кДа) диспергували у 14,25 г дихлорометану. Дисперсію тонко подрібнювали на мікрокрапельки шляхом додавання дисперсії у розподільний резервуар обертального диска, який обертався зі швидкістю приблизно 3300 об/хв всередині камери з контрольованою температурою, яку підтримували на рівні 38-45 °C. Розчинник випарювали для утворення твердих мікрочастинок. Мікрочастинок збирали, застосовуючи циклонний сепаратор, а потім просіювали крізь сито 150 мкм.

Розмір мікрочастинок, які включають TCA, визначали за допомогою лазерної дифракції (Malvern Mastersizer 2000) шляхом диспергування аліквот 250 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Під час перемішування зразка при 2500 об/хв здійснювали ультразвукову обробку та вимірювання кожні 15 секунд, з повідомленням середнього показника трьох вимірювань. 10 мг мікрочастинок, які містили TCA, додавали до 10 мл диметилсульфоксиду (DMSO), змішували до розчинення і аліквотну кількість аналізували шляхом HPLC для визначення медикаментозного навантаження мікрочастинок. Ще 4 мг мікрочастинок, які містили TCA, суспендували у 20 мл фосфатно-буферного розчину (PBS), який містив 0,5 % додецилсульфату натрію (SDS), який тримали при 37 °C. 0,5 мл середовища видаляли з регулярними інтервалами, щоразу замінювали рівноцінною кількістю свіжого середовища для підтримання незмінного об'єму й аналізували шляхом HPLC для визначення in vitro вивільнення мікрочастинок. Аналіз шляхом HPLC здійснювали, застосовуючи C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 × 150 мм) та мобільну фазу 35 % ацетонітрилу при швидкості потоку 1 мл/хв з УФ-детектуванням при 240 нм. Результати показано у Таблиці 9.

Таблиця 9

Аналітичні результати для номінальних мікрочастинок
25 % ацетоніду триамцинолону PLGA 75:25 (29 кДа)

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 карбоновокислотною кінцевою групою 0,27 дл/г 29 кДа 25 %	29,4	118	D0,1: 34,1 мкм D0,5: 56,5 мкм D0,9: 95,2 мкм	0,2 дня: 4,0 1-й день: 11,3 3-й день: 22,5 7-й день: 35,9 14-й день: 48,3 21-й день: 53,4 28-й день: 56,5

Графік даних сумарного in vitro вивільнення показано на Фігурі 18, разом з оптимальним складом з використанням більш високомолекулярного PLGA 75:25. Застосування більш низькомолекулярного PLGA (29 кДа) не поліпшувало вивільнення ацетоніду триамцинолону з мікрочастинок, як очікувалося, і фактично інтенсивність вивільнення знизилася, і вивільнення було неповним порівняно з більш високомолекулярним PLGA (PLGA, 54 кДа).

В іншій композиції низькомолекулярного PLGA 75:25 (29 кДа) поліетиленгліколь, 10 % PEG 3350, додавали при підтриманні незмінної кількості ацетоніду триамцинолону. Як показано для інших композицій з вмістом PEG, ця домішка не впливала на сумарний відсоток in vitro вивільнення порівняно з композицією, що не містить PEG (дані не показано).

Вплив співвідношення лактиду з гліколідом у PLGA: в інших мікрочастинкових композиціях ацетоніду триамцинолону застосовували PLGA з еквімолярним співвідношенням лактиду з гліколідом замість PLGA (75:25). Відомо, що PLGA (50:50) прискорює розклад та вивільнення фармацевтичних агентів, включених у мікрочастинки, порівняно з PLGA з більшим вмістом лактиду відносно гліколіду (Anderson et al. "Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres." Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997): 5-24; Bouissou et al., "Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres." Polymer in Drug Delivery (2006): Chapter 7). Для прикладу наводяться кілька композицій з застосуванням PLGA 50:50 з різною кількістю ацетоніду триамцинолону, з PEG та без нього, з різною молекулярною масою PLGA та різними кінцевими групами PLGA.

Композиції приготували з 200 мг, 250 мг, 300 мг та 350 мг ацетоніду триамцинолону та відповідною кількістю PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питомою в'язкістю 0,48 дл/г та молекулярною масою 66 кДа) для диспергування 1000 мг загальної кількості твердої речовини у кількість дихлорометану для досягнення 5 % розчину PLGA. У другому циклі 300 мг ацетоніду триамцинолону, 100 мг поліетиленгліколю (PEG 3350) та 650 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,48 дл/г та молекулярна маса 66 кДа) диспергували у 14,25 г дихлорометану. У другому циклі 300 мг ацетоніду триамцинолону та 700 мг PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,18 дл/г та молекулярна маса 18 кДа) для диспергування 1000 мг загальної кількості твердої речовини у 14,25 г дихлорометану. Дисперсії тонко подрібнювали на мікрокрапельки шляхом додавання дисперсії у розподільний резервуар обертового диска, який обертася зі швидкістю приблизно 3300 об/хв всередині камери з контрольованою температурою, яку підтримували на рівні 38-45 °C. Розчинник випарювали тля утворення твердих мікрочастинок. Мікрочастинки збирали, застосовуючи циклонний сепаратор, а потім просіювали крізь сито 150 мкм.

Розмір мікрочастинок, які включають TCA, визначали за допомогою лазерної дифракції (Malvern Mastersizer 2000) шляхом диспергування аліквот 250 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Під час перемішування зразка при 2500 об/хв здійснювали ультразвукову обробку та вимірювання кожні 15 секунд, з повідомленням середнього показника трьох вимірювань. 10 мг мікрочастинок, які містили TCA, додавали до 10 мл диметилсульфоксиду (DMSO), змішували до розчинення і аліквотну кількість аналізували шляхом HPLC для визначення медикаментозного навантаження мікрочастинок. Ще 4 мг мікрочастинок, які містили TCA, суспендували у 20 мл фосфатно-буферного розчину (PBS), який містив 0,5 % додецилсульфату натрію (SDS), який тримали при 37 °C. 0,5 мл середовища видаляли з регулярними інтервалами, щоразу замінювали рівноцінною кількістю свіжого середовища для підтримання незмінного об'єму й аналізували шляхом HPLC для визначення in vitro вивільнення мікрочастинок. Аналіз шляхом HPLC здійснювали, застосовуючи C18 (Waters Nova-Pack C-18, 3,9 × 150 мм) та мобільну фазу 35 % ацетонітрилу при швидкості потоку 1 мл/хв з УФ-детектуванням при 240 нм. Результати показано у Таблиці 10.

Таблиця 10

Аналітичні результати для мікрочастинкових композицій ацетоніду триамцинолону PLGA 50:50

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,48 дл/г 66 кДа 20 % TCA	19,2	96	D0,1: 30,0 мкм D0,5: 48,5 мкм D0,9: 77,0 мкм	0,2 дня: 2,1 1-й день: 3,3 3-й день: 17,0 7-й день: 18,7 14-й день: 21,0 21-й день: 23,5 28-й день: 25,6

Продовження таблиці 10

50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,48 дл/г 66 кДа 25 % TCA	3	23,9	95,6	D0,1: 30,2 мкм D0,5: 48,2 мкм D0,9: 75,8 мкм	0,2 дня: 4,0 1-й день: 7,8 3-й день: 21,1 7-й день: 32,1 14-й день: 39,2 21-й день: 40,0 28-й день: 40,8
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,48 дл/г 66 кДа 30 % TCA	3	29,3	97,6	D0,1: 31,5 мкм D0,5: 48,0 мкм D0,9: 68,9 мкм	0,2 дня: 5,1 1-й день: 16,0 3-й день: 33,6 7-й день: 49,9 14-й день: 54,0 21-й день: 53,2 28-й день: 52,2
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,18 дл/г 18 кДа 30 % TCA	3	27,2	91	D0,1: 37,6 мкм D0,5: 59,8 мкм D0,9: 93,9 мкм	0,2 дня: 4,4 1-й день: 9,8 3-й день: 13,8 7-й день: 17,7 14-й день: 21,9 21-й день: 26,3 28-й день: 36,6
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,48 дл/г 66 кДа 30 % TCA 10 % PEG 3350	3	30,4	101	D0,1: 38,1 мкм D0,5: 56,6 мкм D0,9: 82,1 мкм	0,2 дня: 4,2 1-й день: 14,6 3-й день: 32,2 7-й день: 51,0 14-й день: 60,1 21-й день: 61,1 28-й день: 60,1
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,48 дл/г 66 кДа 35 % TCA	3	34,4	98,3	D0,1: 35,1 мкм D0,5: 52,3 мкм D0,9: 75,6 мкм	0,2 дня: 7,1 1-й день: 23,3 3-й день: 47,6 7-й день: 66,9 14-й день: 69,3 21-й день: 68,3 28-й день: 66,7
50:50 з естерною кінцевою групою 0,4 дл/г 66 кДа 25 % TCA		23,2	93	D0,1: 34,2 мкм D0,5: 51,7 мкм D0,9: 77,4 мкм	0,2 дня: 3,1 1-й день: 7,8 3-й день: 12,5 7-й день: 15,4 14-й день: 16,2 21-й день: 16,0 28-й день: 16,4

Профілі in-vitro вивільнення різних композицій PLGA (50:50) показано на Фігурі 19. Застосування PLGA (50:50) не поліпшувало кінетику вивільнення ацетоніду триамцинолону порівняно з PLGA (75:25). Несподівано було виявлено, що мікрочастинки 25 % ацетоніду триамцинолону у PLGA (50:50) вивільнюють кортикостероїд з меншою інтенсивністю і дають неповне вивільнення порівняно з рівноцінною кількістю ацетоніду триамцинолону, включеного у PLGA 75:25. Уся композиція PLGA 50:50 демонструє значну лаг-фазу, при якій будь-який TCA вивільнюється через 7 днів, і вивільнення триває приблизно до 50-го дня. Як спостерігається для композицій 75:25 TCA PLGA, збільшення кількості TCA збільшує інтенсивність вивільнення й забезпечує можливість вивільнення більшої кількості TCA до входження у лаг-фазу. Подібним чином додавання PEG має мінімальний вплив на інтенсивність вивільнення TCA, тоді, як більш низькомолекулярний PLGA 50:50 знижує інтенсивність вивільнення, як спостерігалось для композицій PLGA 75:25.

Згідно з описаними авторами дослідженнями, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу В, наприклад, мікрочастинкові композиції TCA, які демонструють потрібну кінетику

вивільнення, мають такі характеристики: (i) кортикостероїд складає 22 %-28 % мікрочастинки; і (ii) полімер являє собою PLGA, який має молекулярну масу у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа, має питому в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дл/г і/або має молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 80:20 до 60:40.

5 ПРИКЛАД 5: Приготування мікрочастинок ацетоніду триамцинолону PLGA в емульсії "тверда речовина в олії у воді" (S/O/W)

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, ацетоніду триамцинолону (ТСА, 9 α -фторо-11 β ,16 α ,17 α ,21-тетрагідрокси-1,4-прегнадієн-3,20-діон 16,17-ацетоніду; 9 α -фторо-16 α -гідроксипреднізолон 16 α ,17 α -ацетоніду), включеного у мікрочастинки.

10 Композиції приготовляли шляхом розчинення приблизно 1 г PLGA у 6,67 мл дихлорометану (DCM). До розчину полімеру додавали 400 мг ацетоніду триамцинолону і обробляли ультразвуком. Після цього дисперсію з вмістом кортикостероїду виливали у 200 мл 0,3 % розчину полівінілового спирту (PVA) при гомогенізації за допомогою гомогенізатора Silverson з застосуванням ротора, закріпленого на робочому екрані Silverson Square Hole High Shear Screen™, встановленого на обертання при приблизно 2000 об/хв для утворення мікрочастинок.

15 Через дві хвилини стакан забирали і у стакан вставляли скляну магнітну мішалку, а потім поміщали на багатопозиційну магнітну мішалку і перемішували протягом чотирьох годин при 300 об/хв для випарювання DCM. Потім мікрочастинки промивали 2 літрами дистильованої води й просіювали крізь 100-мікронне сито. Після цього мікрочастинки піддавали ліофілізації протягом періоду понад 96 годин і поміщали у вакуумну упаковку.

20

Розмір мікрочастинок, які включають ТСА, визначали за допомогою лазерної дифракції (Beckman Coulter LS 230) шляхом диспергування аліквотної кількості 50 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Зразок перемішували при вимірюванні розміру частинок з записуванням результатів.

25 Навантаження медикаменту визначали шляхом суспендування номінальних 10 мг мікрочастинок у 8 мл прийнятного для HPLC метанолу та обробки ультразвуком протягом 2 годин. Після цього зразки центрифугували при 14000 g протягом 15 хвилин перед аналізом аліквотної кількості супернатанту шляхом HPLC, як описано нижче. Зразки навантажених кортикостероїдом мікрочастинок, номінально 1 г, поміщали у 22 мл скляні флакони у 8-20 мл

30 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину і зберігали в інкубаторі при 37 °C з магнітним перемішуванням при 130 об/хв. Кожен випробуваний зразок приготовляли й аналізували у двох примірниках для відстеження можливої мінливості. У кожен момент часу дослідження вивільнення мікрочастинок давали осісти, брали аліквотну кількість 4-16 мл супернатанту й замінювали таким самим об'ємом свіжого 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ

35 фосфатно-буферного розчину. Навантаження медикаменту та in vitro вивільнення зразків аналізували шляхом HPLC з застосуванням колонки Hypersil C18 (100 мм, внутрішній діаметр 5 мм, розмір частинок 5 мкм; ThermoFisher) та Beckman HPLC. Усі зразки випробували з застосуванням ін'єкції обсягу 5 мкл і при температурі колонки 40 °C. Ізократичну мобільну фазу 60 % метанолу та 40 % води використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, з виявленням при

40 довжині хвилі 254 нм.

В одній групі прийнятих тридцятиденних композицій PLGA являє собою PLGA з естерною кінцевою групою (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,71 дл/г та молекулярна маса 114 кДа) з 10 % або 20 % триблок (TB) полімеру (PLGA-PEG-PLGA). Триблокполімер синтезували, застосовуючи спосіб, описаний у публікації Zentner et al 2001 (Zentner et al. "Biodegradable block copolymers for delivery of proteins and water-insoluble drugs." J Control Release 72 (2001): 203-15) і очищали згідно з публікацією Hou et al 2008 (Hou et al., "In situ gelling hydrogels incorporating microparticles as drug delivery carriers for regenerative medicine." J Pharm Sci 97(9) (2008): 3972-80). Його синтезують, застосовуючи полімеризацію з розкриттям кільця циклічних димерів D, L-лактиду та гліколіду за допомогою PEG 1500 кДа у присутності октоату олова. In vitro вивільнення (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,40 дл/г та молекулярна маса 66 кДа). Аналітичні результати для цих композицій показано у Таблиці 11.

50

Таблиця 11

Аналітичні результати для номінальних мікрочастинкових композицій
28,6 % ацетоніду триамцинолону у PLGA 75:25 плюс триблокспівполімер

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 з естерною кінцевою групою 0,71 дл/г 114 кДа 28,6 % TCA 10 % триблокспівполімеру	23,8	83,2	D0,1: 38,9 мкм D0,5: 74,7 мкм D0,9: 103,0 мкм	1-й день: 8,2 2-й день: 14,2 3-й день: 15,7 4-й день: 18,2 6-й день: 28,8 9-й день: 38,9 12-й день: 49,8 16-й день: 61,6 20-й день: 66,4 24-й день: 68,7 30-й день: 72,3 35-й день: 72,8
75:25 з естерною кінцевою групою 0,71 дл/г 114 кДа 28,6 % TCA 20 % триблокспівполімеру (ТВ)	24,8	86,7	D0,1: 39,5 мкм D0,5: 74,6 мкм D0,9: 104,2 мкм	1-й день: 5,5 2-й день: 8,9 3-й день: 12,8 4-й день: 14,5 6-й день: 28,4 9-й день: 35,6 12-й день: 47,8 16-й день: 53,0 20-й день: 64,3 24-й день: 67,3 30-й день: 73,0 35-й день: 73,0

Профілі сумарного in vitro вивільнення для обох композицій, що містять триблокспівполімер, показано на Фігурі 20. Кількість триблокспівполімеру у випробуваних композиціях не впливала на сумарний відсоток вивільнення.

В одному циклі цих даних кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка може забезпечувати досягнення тимчасового пригнічення ендогенного кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендогенного кортизолу, нижче за 35 %. Ці розраховані дози дорівнюють 149 мг мікрочастинок, які містять 35 мг TCA та 252 мг мікрочастинок, які містять 62 мг TCA, для композицій 10 % та 20 % триблокспівполімеру, відповідно (Фігура 21 та Фігура 22). У другому циклі цих даних кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, з пригніченням ендогенного кортизолу, яке не перевищує 35 %. Ці розраховані дози дорівнюють 66 мг мікрочастинок, які містять 16 мг TCA та 47 г мікрочастинок, які містять 12 мг TCA, для композицій 10 % та 20 % триблокспівполімеру, відповідно (Фігура 23 та Фігура 24).

В іншій прийнятній композиції, яка діє понад 30 днів і до 90 днів, PLGA-полімер складається з двох полімерів PLGA 75:25 з різною молекулярною масою у співвідношенні два до одного, PLGA 75:25 (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,27 дл/г та молекулярна маса 29 кДа) та PLGA з естерною кінцевою групою 5,5E (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, питома в'язкість 0,58 дл/г та молекулярна маса 86 кДа), відповідно. Композицію обробляли, як описано вище, за винятком того, що у композиції застосовували 200 мг ацетоніду триамцинолону замість 400 мг, і аналізували так, як описано для інших композицій. Результати показано у Таблиці 12.

Таблиця 12

Аналітичні результати для мікрочастинкової композиції номінальних
16,7 % ацетоніду триамцінолону PLGA 75:25 змішаної молекулярної маси

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (%TCA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
75:25 з естерною кінцевою групою 0,58 дл/г 86 кДа і 75:25 з карбоновокислотною кінцевою групою 0,27 дл/г 29 кДа 16,7 % TCA	14,6	87,7	D0,1: 36,5 мкм D0,5: 54,0 мкм D0,9: 69,4 мкм	1-й день: 12,4 2-й день: 21,6 3-й день: 27,3 4-й день: 33,6 6-й день: 41,2 9-й день: 50,7 12-й день: 54,3 17-й день: 62,0 20-й день: 73,1 25-й день: 75,5 30-й день: 82,9 35-й день: 84,6 42-й день: 87,4 49-й день: 89,2

Графік даних сумарного відсотка in vitro TCA показано на Фігурі 25.

В одному циклі цих даних in vitro вивільнення кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка дозволяє досягати тимчасового пригнічення ендogenous кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендogenous кортизолу, нижче за 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 317 мг мікрочастинок, які містять 46 мг TCA. У другому циклі цих даних кількість TCA, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, з пригніченням ендogenous кортизолу, яке не перевищує 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 93 мг мікрочастинок, які містять 14 мг TCA.

Кілька інших PLGA депо ацетоніду триамцінолону рецептували у такий самий спосіб, як описано вище, з різними полімерами, включаючи полікапролактон (14 кДа), PLGA 50:50 (з карбоновокислотною кінцевою групою, 0,44 дл/г, молекулярна маса 56 кДа), PLGA 85:15 (з карбоновокислотною кінцевою групою, 0,43 дл/г, 56 кДа) та композицію змішаної молекулярної маси з застосуванням PLGA 75:25 (з карбоновокислотною кінцевою групою, 0,27 дл/г, молекулярна маса 29 кДа) та PLGA 75:25 (з естерною кінцевою групою, 0,57 дл/г, молекулярна маса 86 кДа) у співвідношенні два до одного. Сумарний відсоток in vitro вивільнення ацетоніду триамцінолону показано на Фігурі 28. Жодна з цих композицій не була прийнятною для номінального тридцятиденного або розрахованого на більшу тривалість фармацевтичного депо. Полікапролактон вивільнює весь ацетонід триамцінолону менше, ніж за 14 днів. Мікрочастинки PLGA 50:50 вивільнювали приблизно 35 % свого вмісту до 12-го дня, а потім входили у лаг-фазу, в якій жоден медикамент не вивільнювався до 30 днів. Мікрочастинки PLGA 85:15 демонстрували кінетику in vitro вивільнення, подібну до тієї, що спостерігалася для PLGA 50:50, вивільнюючи приблизно 30 % свого вмісту до 12-го дня, а потім входили у лаг-фазу, в якій жоден медикамент не вивільнювався до 30 днів (див. Фігуру 28). Подібне явище спостерігається, як показано у Прикладі 4, коли PLGA 75:25 змішаної молекулярної маси несподівано демонструє швидкіше початкове вивільнення ацетоніду триамцінолону порівняно з PLGA 50:50.

Згідно з описаними авторами дослідженнями, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу В, наприклад, мікрочастинкові композиції TCA, які демонструють потрібну кінетику вивільнення, мають такі характеристики: (i) кортикостероїд складає 12 %-28 % мікрочастинок; і (ii) полімер являє собою (1) PLGA, який має молекулярну масу у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа, має питому в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дл/г, містить 10 %-20 % триблокспівполімеру і/або має молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 80:20 до 60:40, або (2) суміш низько- та високомолекулярних PLGA у співвідношенні два до одного. PLGA з низькою

молекулярною масою має молекулярну масу у діапазоні 15-35 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,2 до 0,35 дл/г, а високомолекулярний PLGA має діапазон 70-95 кДа та питому в'язкість у діапазоні від 0,5 до 0,70 дл/г.

ПРИКЛАД 6: Приготування мікрочастинок преднізолону PLGA в емульсії "тверда речовина в олії у воді" (S/O/W)

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, преднізолону (PRED, 11β, 17,21-тригідроксипрегна-1,4-діен-3,20-діон), включеного у мікрочастинки у PLGA 50:50.

Композиції приготовляли шляхом розчинення приблизно 1 г PLGA 50:50 (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,44 дл/г, молекулярна маса 56 кДа) у 6,67 мл дихлорометану (DCM). До розчину полімеру додавали 400 мг преднізолону і обробляли ультразвуком. Після цього дисперсію з вмістом кортикостероїду виливали у 200 мл 0,3 % розчину полівінілового спирту (PVA) при гомогенізації за допомогою гомогенізатора Silverson з застосуванням ротора, закріпленого на робочому екрані Silverson Square Hole High Shear Screen™, встановленого на обертання при 2000 об/хв для утворення мікрочастинок. Через дві хвилини стакан забирали і у стакан вставляли скляну магнітну мішалку, а потім поміщали на багатопозиційну магнітну мішалку і перемішували протягом чотирьох годин при 300 об/хв для випарювання DCM. Потім мікрочастинки промивали 2 літрами дистильованої води й просіювали крізь 100-мікронне сито. Після цього мікрочастинки піддавали ліофілізації протягом періоду понад 96 годин і поміщали у вакуумну упаковку.

Розмір мікрочастинок, які включають PRED, визначали за допомогою лазерної дифракції (Beckman Coulter LS 230) шляхом диспергування аліквотної кількості 50 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Зразок перемішували при вимірюванні розміру частинок з записуванням результатів. Навантаження медикаменту визначали шляхом суспендування номінальних 10 мг мікрочастинок у 8 мл прийнятного для HPLC метанолу та обробки ультразвуком протягом 2 годин. Після цього зразки центрифугували при 14000 g протягом 15 хвилин перед аналізом аліквотної кількості супернатанту шляхом HPLC, як описано нижче. Зразки навантажених кортикостероїдом мікрочастинок, номінально 1 г, поміщали у 22 мл скляні флакони у 8-20 мл 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину і зберігали в інкубаторі при 37 °C з магнітним перемішуванням при 130 об/хв. Кожен випробуваний зразок приготовляли й аналізували у двох примірниках для відстеження можливої мінливості. У кожен момент часу дослідження вивільнення мікрочастинок давали осісти, брали аліквотну кількість 4-16 мл супернатанту й замінювали таким самим об'ємом свіжого 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину. Навантаження медикаменту та in vitro вивільнення зразків аналізували шляхом HPLC з застосуванням колонки Hypersil C18 (100 мм, внутрішній діаметр 5 мм, розмір частинок 5 мкм; ThermoFisher) та Beckman HPLC. Усі зразки випробували з застосуванням ін'єкції обсягу 5 мкм і при температурі колонки 40 °C. Ізократичну мобільну фазу 60 % метанолу та 40 % води використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, з виявленням при довжині хвилі 254 нм. Аналітичні результати показано у Таблиці 13.

Таблиця 13

Аналітичні результати для мікрочастинкової композиції
номінальних 28,6 % преднізолону у PLGA 50:50

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (% PRED за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,44 дЛ/г 56 кДа 28,6 % PRED	19,0	66,4	D0,1: 34,4 мкм D0,5: 66,9 мкм D0,9: 87,5 мкм	1-й день: 7,2 2-й день: 11,5 3-й день: 15,6 4-й день: 20,2 5-й день: 24,0 6-й день: 28,4 7-й день: 32,7 9-й день: 36,5 11-й день: 41,4 13-й день: 45,0 15-й день: 49,3 18-й день: 52,0 21-й день: 55,2 24-й день: 58,3 27-й день: 62,3 30-й день: 65,9

Профіль in vitro вивільнення мікрочастинок преднізолону PLGA показано на Фігурі 29. Ця композиція є прийнятною для композиції, розрахованої на 30 днів або більше.

В одному циклі даних сумарного відсотка in vitro вивільнення кількість преднізолону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка дозволяє досягати тимчасового пригнічення ендогенного кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендогенного кортизолу, нижче за 35 % (Фігура 30). Розрахована доза дорівнює 699 мг мікрочастинок, які містять 133 мг PRED. У другому циклі цих даних кількість PRED, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала HPA-вісь, тобто, з пригніченням ендогенного кортизолу, яке не перевищує 35 % (Фігура 31). Ця розрахована доза дорівнює 377 мг мікрочастинок, які містять 72 мг PRED.

Згідно з описаними авторами дослідженнями, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу А, наприклад, мікрочастинкові композиції преднізолону, які демонструють потрібну кінетику вивільнення, мають такі характеристики: (i) кортикостероїд складає 10 %-40 % мікрочастинок, наприклад, 15 %-30 % мікрочастинок; і (ii) полімер являє собою PLGA, який має молекулярну масу у діапазоні приблизно від 45 до 75 кДа, має питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дЛ/г, і/або має молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55.

ПРИКЛАД 7: Приготування мікрочастинок бетаметазону PLGA в емульсії "тверда речовина в олії у воді" (S/O/W)

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, бетаметазону (BETA, 9-фторо-11β, 17,21-тригідрокси-16β-метилпрегна-1,4-дієн-3,20-діону), включеного у мікрочастинок у PLGA 50:50.

Композицію приготовляли шляхом розчинення приблизно 1 г PLGA 50:50 (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,44 дЛ/г, молекулярна маса 56 кДа) у 6,67 мл дихлорометану (DCM). До розчину полімеру додавали 400 мг бетаметазону і обробляли ультразвуком. Після цього дисперсію з вмістом кортикостероїду виливали у 200 мл 0,3 % розчину полівінілового спирту (PVA) при гомогенізації за допомогою гомогенізатора Silverson з застосуванням ротора, закріпленого на робочому екрані Silverson Square Hole High Shear Screen™, встановленого на обертання при 2000 об/хв для утворення мікрочастинок. Через дві хвилини стакан забирали і у стакан вставляли скляну магнітну мішалку, а потім поміщали на багатопозиційну магнітну мішалку і перемішували протягом чотирьох годин при 300 об/хв для

випарювання DCM. Потім мікрочастинки промивали 2 літрами дистильованої води й просіювали крізь 100-мікронне сито. Після цього мікрочастинки піддавали ліофілізації протягом періоду понад 96 годин і поміщали у вакуумну упаковку.

Розмір мікрочастинок, які включають BETA, визначали за допомогою лазерної дифракції (Beckman Coulter LS 230) шляхом диспергування аліквотної кількості 50 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Зразок перемішували при вимірюванні розміру частинок з записуванням результатів. Навантаження медикаменту визначали шляхом суспендування номінальних 10 мг мікрочастинок у 8 мл прийнятного для HPLC метанолу та обробки ультразвуком протягом 2 годин. Після цього зразки центрифугували при 14000 g протягом 15 хвилин перед аналізом аліквотної кількості супернатанту шляхом HPLC, як описано нижче. Зразки навантажених кортикостероїдом мікрочастинок, номінально 1 г, поміщали у 22 мл скляні флакони у 8-20 мл 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину і зберігали в інкубаторі при 37 °C з магнітним перемішуванням при 130 об/хв. Кожен випробуваний зразок приготувляли й аналізували у двох примірниках для відстеження можливої мінливості. У кожен момент часу дослідження вивільнення мікрочастинок давали осісти, брали аліквотну кількість 4-16 мл супернатанту й замінювали таким самим об'ємом свіжого 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину. Навантаження медикаменту та in vitro вивільнення зразків аналізували шляхом HPLC з застосуванням колонки Hypersil C18 (100 мм, внутрішній діаметр 5 мм, розмір частинок 5 мкм; ThermoFisher) та Beckman HPLC. Усі зразки випробували з застосуванням ін'єкції обсягу 5 мкл і при температурі колонки 40 °C. Ізократичну мобільну фазу 60 % метанолу та 40 % води використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, з виявленням при довжині хвилі 254 нм. Аналітичні характеристики мікрочастинок бетаметазону PLGA показано у Таблиці 14.

Таблиця 14

Аналітичні результати для мікрочастинкової композиції
номінальних 28,6 % бетаметазону PLGA 50:50

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % TCA/% PEG	Медик. навантаж. (% BETA за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
50:50 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,44 дл/г 56 кДа 28,6 % BETA	22,8	79,7	D0,1: 42,1 мкм D0,5: 71,7 мкм D0,9: 102,7 мкм	1-й день: 2,0 2-й день: 3,1 3-й день: 4,8 4-й день: 7,7 5-й день: 12,5 6-й день: 21,4 7-й день: 30,8 9-й день: 38,6 11-й день: 43,9 13-й день: 49,6 15-й день: 55,5 18-й день: 57,5 21-й день: 59,2 24-й день: 60,8 27-й день: 62,9 30-й день: 72,4

Профіль in vitro вивільнення мікрочастинок бетаметазону PLGA показано на Фігурі 32. Ця композиція є прийнятною для композиції, розрахованої на 30 днів або більше.

В одному циклі даних in vitro вивільнення кількість бетаметазону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка дозволяє досягати тимчасового пригнічення ендогенного кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендогенного кортизолу, нижче за 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 111 мг мікрочастинок, які містять 25 мг бетаметазону. У другому циклі цих даних

кількість бетаметазону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, пригнічення ендогенного кортизолу, яке не перевищує 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 38 мг мікрочастинок, які містять 9 мг бетаметазону. Обидві дози графічно представлено на Фігурах 33 та 34.

Згідно з описаними авторами дослідженнями, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу С, наприклад, мікрочастинкові композиції бетаметазону, які демонструють потрібну кінетику вивільнення, мають такі характеристики: (i) кортикостероїд складає 10 %-40 % мікрочастинок, наприклад, 15 %-30 % мікрочастинок; і (ii) полімер являє собою PLGA, який має молекулярну масу у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа, має питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дл/г, і/або має молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55.

ПРИКЛАД 8: Приготування мікрочастинок пропіонату флутиказону PLGA в емульсії "тверда речовина в олії у воді" (S/O/W)

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, пропіонату флутиказону (FLUT, S-(фторометилу) 6 α ,9-дифторо-11 β ,17-дигідрокси-16 α -метил-3-оксоандроста-1,4-дієн-17 β -карботіоату, 17-пропіонату), включеного у мікрочастинок у PLGA 50:50.

Композицію приготовляли шляхом розчинення приблизно 1 г PLGA 50:50 (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,45 дл/г, молекулярна маса 66 кДа) у 6,67 мл дихлорометану (DCM). До розчину полімеру додавали 200 мг пропіонату флутиказону і обробляли ультразвуком. Після цього дисперсію з вмістом кортикостероїду виливали у 200 мл 0,3 % розчину полівінілового спирту (PVA) при гомогенізації за допомогою гомогенізатора Silverson з застосуванням ротора, закріпленого на робочому екрані Silverson Square Hole High Shear Screen™, встановленого на обертання при 2000 об/хв для утворення мікрочастинок. Через дві хвилини стакан забирали і у стакан вставляли скляну магнітну мішалку, а потім поміщали на багатопозиційну магнітну мішалку і перемішували протягом чотирьох годин при 300 об/хв для випарювання DCM. Потім мікрочастинок промивали 2 літрами дистильованої води й просіювали крізь 100-мікронне сито. Після цього мікрочастинок піддавали ліофілізації протягом періоду понад 96 годин і поміщали у вакуумну упаковку.

Розмір мікрочастинок, які включали FLUT, визначали за допомогою лазерної дифракції (Beckman Coulter LS 230) шляхом диспергування аліквотної кількості 50 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Зразок перемішували при вимірюванні розміру частинок з записуванням результатів. Навантаження медикаменту визначали шляхом суспендування номінальних 10 мг мікрочастинок у 8 мл прийнятного для HPLC метанолу та обробки ультразвуком протягом 2 годин. Після цього зразки центрифугували при 14000 г протягом 15 хвилин перед аналізом аліквотної кількості супернатанту шляхом HPLC, як описано нижче. Зразки навантажених кортикостероїдом мікрочастинок, номінально 1 г, поміщали у 22 мл скляні флакони у 8-20 мл 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину і зберігали в інкубаторі при 37 °C з магнітним перемішуванням при 130 об/хв. Кожен випробуваний зразок приготовляли й аналізували у двох примірниках для відстеження можливої мінливості. У кожен момент часу дослідження вивільнення мікрочастинок давали осісти, брали аліквотну кількість 4-16 мл супернатанту й замінювали таким самим об'ємом свіжого 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину. Навантаження медикаменту та in vitro вивільнення зразків аналізували шляхом HPLC з застосуванням колонки Hypersil C18 (100 мм, внутрішній діаметр 5 мм, розмір частинок 5 мкм; ThermoFisher) та Beckman HPLC. Усі зразки випробували з застосуванням ін'єкції обсягу 5 мкл і при температурі колонки 40 °C. Ізократичну мобільну фазу 60 % метанолу та 40 % води використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, з виявленням при довжині хвилі 254 нм. Аналітичні результати для мікрочастинок пропіонату флутиказону PLGA показано у Таблиці 15.

Таблиця 15

Аналітичні результати для мікрочастинкової композиції
номінальних 16,7 % флутиказону PLGA 50:50

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % FLUT/	Медик. навантаж. (% FLUT за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
50:50 карбоновокислотною кінцевою групою 0,45 дЛ/г 66 кДа 16,7 % FLUT	8,5	51,1	D0,1: 34,1 мкм D0,5: 65,5 мкм D0,9: 95,0 мкм	1-й день: 29,5 2-й день: 43,5 3-й день: 46,7 4-й день: 50,9 5-й день: 55,5 6-й день: 58,6 7-й день: 60,1 9-й день: 63 11-й день: 66,8 13-й день: 67,8 15-й день: 68,7 18-й день: 73,7 21-й день: 81,8 24-й день: 93,7 26-й день: 97,1 31-й день: 100,8

Профіль in vitro вивільнення мікрочастинок пропіонату флутиказону PLGA показано на Фігурі 35. Ця композиція є прийнятною для композиції, розрахованої на 30 днів або більше.

В одному циклі даних in vitro вивільнення кількість пропіонату флутиказону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка дозволяє досягати тимчасового пригнічення ендогенного кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендогенного кортизолу, нижче за 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 178 мг мікрочастинок, які містять 15 мг пропіонату флутиказону. У другому циклі цих даних кількість пропіонату флутиказону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, пригнічення ендогенного кортизолу, яке не перевищує 35 %. Ця розрахована доза дорівнює 24 мг мікрочастинок, які містять 2 мг пропіонату флутиказону. Обидві дози графічно представлено на Фігурах 36 та 37.

Інші депо пропіонату флутиказону PLGA рецептували у такий самий спосіб, як описано вище, з різними PLGA-полімерами або різною кількістю пропіонату флутиказону. В одній композиції PLGA-полімер з більшим співвідношенням лактиду з гліколідом (PLGA 75:25 (з естерною кінцевою групою PLGA 75:25, молярне співвідношення лактиду: гліколіду 75:25, 0,58 дЛ/г, молекулярна маса 86 кДа) застосовували замість PLGA 50:50, як описано вище. На відміну від препаратів ацетоніду триамцінолону, описаних у Прикладі 5 і зазвичай описуваних у літературі, більше співвідношення лактиду з гліколідом давало повільніше вивільнення, при якому 30 % вивільнювалися за 14 днів, з наступною суттєвою лаг-фазою, в якій мала кількість медикаменту вивільнюється щонайменше за тридцять днів. В іншому прикладі застосовували 400 мг пропіонату флутиказону замість 200 мг у мікрочастинковому препараті PLGA 50:50 (задане навантаження медикаментом 28,6 %). На відміну від мікрочастинкових препаратів ацетоніду триамцінолону, вище навантаження медикаментом не забезпечувало значної зміни у вивільненні пропіонату флутиказону; Фігура 38 показує in vitro вивільнення всіх трьох композицій пропіонату флутиказону.

Згідно з описаними авторами дослідженнями, мікрочастинкові композиції кортикостероїдів класу D, наприклад, мікрочастинкові композиції флутиказону або пропіонату флутиказону, які демонструють потрібну кінетику вивільнення, мають такі характеристики: (i) кортикостероїд складає 8 %-20 % мікрочастинок, і (ii) полімер являє собою PLGA, який має молекулярну масу у діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа, має питому в'язкість у діапазоні від 0,35 до 0,5 дЛ/г, і/або

має молярне співвідношення лактиду:гліколіду від 60:40 до 45:55.

ПРИКЛАД 9: Приготування мікрочастинок дексаметазону шляхом диспергування розчинника у PLGA

Приготовляли фармацевтичне депо, яке складалося з кортикостероїду, дексаметазону (DEX, 9-фторо-11 β ,17,21-тригідрокси-16 α -метилпрегна-1,4-дієн- 3,20-діону), включеного у мікрочастинки у PLGA 50:50.

Композицію приготовляли шляхом розчинення приблизно 1 г PLGA 50:50 (молярне співвідношення лактиду: гліколіду 50:50, питома в'язкість 0,45 дл/г, молекулярна маса 66 кДа) у 6,67 мл дихлорометану (DCM). До розчину полімеру додавали 200 мг дексаметазону і обробляли ультразвуком. Після цього дисперсію з вмістом кортикостероїду виливали у 200 мл 0,3 % розчину полівінілового спирту (PVA) при гомогенізації за допомогою гомогенізатора Silverson з застосуванням ротора, закріпленого на робочому екрані Silverson Square Hole High Shear Screen™, встановленого на обертання при 2000 об/хв для утворення мікрочастинок. Через дві хвилини стакан забирали і у стакан вставляли скляну магнітну мішалку, а потім поміщали на багатопозиційну магнітну мішалку і перемішували протягом чотирьох годин при 300 об/хв для випарювання DCM. Потім мікрочастинки промивали 2 літрами дистильованої води й просіювали крізь 100-мікронне сито. Після цього мікрочастинки піддавали ліофілізації протягом періоду понад 96 годин і поміщали у вакуумну упаковку.

Розмір мікрочастинок, які включають DEX, визначали за допомогою лазерної дифракції (Beckman Coulter LS 230) шляхом диспергування аліквотної кількості 50 мг у воді, з коефіцієнтом заломлення (RI) для води та PLGA, встановленим на 1,33 та 1,46, відповідно. Зразок перемішували при вимірюванні розміру частинок з записуванням результатів. Навантаження медикаменту визначали шляхом суспендування номінальних 10 мг мікрочастинок у 8 мл прийнятного для HPLC метанолу та обробки ультразвуком протягом 2 годин. Після цього зразки центрифугували при 14000 g протягом 15 хвилин перед аналізом аліквотної кількості супернатанту шляхом HPLC, як описано нижче. Зразки навантажених кортикостероїдом мікрочастинок, номінально 1 г, поміщали у 22 мл скляні флакони у 8-20 мл 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину і зберігали в інкубаторі при 37 °C з магнітним перемішуванням при 130 об/хв. Кожен випробуваний зразок приготовляли й аналізували у двох примірниках для відстеження можливої мінливості. У кожен момент часу дослідження вивільнення мікрочастинок давали осісти, брали аліквотну кількість 4-16 мл супернатанту й замінювали таким самим об'ємом свіжого 0,5 % (об'єм/об'єм) Tween 20 у 100 мМ фосфатно-буферного розчину. Навантаження медикаменту та in vitro вивільнення зразків аналізували шляхом HPLC з застосуванням колонки Hypersil C18 (100 мм, внутрішній діаметр 5 мм, розмір частинок 5 мкм; ThermoFisher) та Beckman HPLC. Усі зразки випробували з застосуванням ін'єкції обсягу 5 мкм і при температурі колонки 40 °C. Ізократичну мобільну фазу 60 % метанолу та 40 % води використовували при швидкості потоку 1 мл/хв, з виявленням при довжині хвилі 254 нм. Аналітичні результати для мікрочастинок дексаметазону PLGA показано у Таблиці 16.

Таблиця 16

Аналітичні результати для мікрочастинкової
композиції номінальних 28,6 % дексаметазону PLGA 50:50

PLGA (молярне співвідношення лактиду: гліколіду / питома в'язкість / молекулярна маса / задан. % FLUT/	Медик. навантаж. (% DEX за масою)	Ефективність включення (%)	Розмір частинок (Dv, мкм)	In vitro вивільнення (%)
50:50 ³ карбоновокислотною кінцевою групою 0,45 дЛ/г 66 кДа 28,6 % DEX	22,1	77,2	D0,1: 41,2 мкм D0,5: 71,9 мкм D0,9: 99,1 мкм	1-й день: 2,9 2-й день: 4,6 3-й день: 6,3 4-й день: 8,7 5-й день: 10,9 6-й день: 12,7 7-й день: 15,0 9-й день: 16,4 11-й день: 18,0 13-й день: 20,7 15-й день: 24,6 18-й день: 26,2 21-й день: 28,1 24-й день: 30,3 27-й день: 34,0 30-й день: 46,3

Сумарний відсоток in vitro вивільнення дексаметазону показано як 39 і забезпечує прийнятну композицію щонайменше протягом тридцяти днів, а при лінійному вивільненні – до 60 днів.

В одному циклі даних in vitro вивільнення кількість дексаметазону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2, яка дозволяє досягати тимчасового пригнічення ендogenous кортизолу (понад 50 %) та досягнення протягом 14 днів пригнічення ендogenous кортизолу, нижче за 35 %. У другому циклі цих даних кількість дексаметазону, вивільненого за день, розраховували на основі дози для людини, яку наведено для прикладу в Таблиці 2 і яка б не пригнічувала НРА-вісь, тобто, пригнічення ендogenous кортизолу, яке не перевищує 35 %. У разі дексаметазону, коли дані є скороченими, обидві розраховані для людини дози є однаковими; 36 мг мікрочастинок, які містять 8 мг дексаметазон. Дози графічно представлено на Фігурі 40.

ПРИКЛАД 10: Фармакологія, фармакокінетика та пошукове дослідження безпеки композицій кортикостероїдів

У пошуковому дослідженні безпеки на щурах оцінювали одиничні внутрішньосуглобні (IA) дози ТСА негайного вивільнення (ТСА IR) (0,18 та 1,125 мг) та дози ТСА у композиціях мікрочастинок 75:25 PLGA (FX006) (0,28, 0,56 та 1,125 мг (максимально допустима доза) ТСА). Зразки крові збирали у різні моменти часу для визначення концентрації у плазмі. Дані залежності концентрації у плазмі від часу в результаті цього дослідження та їх фармакокінетичний (PK) аналіз показано на Фігурах 41-43 та у Таблицях 17-20.

Як видно на Фігурах 41A-41D, FX006 у дозі 1,125 мг в результаті забезпечує дуже повільне поглинання ТСА у велике коло кровообігу та помітно нижчий показник C_{max} порівняно з ТСА IR.

Як показано у Таблиці 17, середні значення AUC_{0-t} ТСА після введення 1,125 мг FX006 були у 2,1 разу нижчими за ті, що спостерігалися для ТСА IR (тобто, 2856 порівняно з 6065 нг.год./мл, відповідно). Середні значення C_{max} ТСА після введення 1,125 мг FX006 були у 15 разів нижчими за ті, що спостерігалися для ТСА IR (тобто, 125 порівняно з 8,15 нг/мл, відповідно). Поглинання ТСА після введення FX006 було повільнішим за те, що спостерігалось для ТСА IR, при середніх значеннях T_{max} , 3,33 та 1,00 год., відповідно. Період напіввиведення ТСА після введення 1,125 мг FX006 та ТСА IR становив 451 та 107 год., відповідно.

Таблиця 17

Зведені фармакокінетичні параметри у плазмі TCA

	Лікування									
	FX006 (0,28 мг)		FX006 (0,56 мг)		FX006 (1,125 мг)		TCA IR (0,18 мг)		TCA IR (1,125 мг)	
Змінна	Середн.	(CV%)	Середн.	(CV%)	Середн.	(CV%)	Середн.	(CV%)	Середн.	(CV%)
AUC ₀₋₂₄ (нг.год./мл)	31,0	(76,0)	33,0	(19,1)	136	(6,0)	297	(21,5)	1403	(13,2)
AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	356	(62,0)	572	(21,5)	2856	(17,2)	479	(32,6)	6065	(3,7)
AUC _{0-t} (нг.год./мл)	335	(66,5)	532	(23,8)	2142	(14,4)	456	(31,3)	6013	(3,4)
CL/F (мл/год.)	1308	(96,6)	1014	(24,4)	403	(19,1)	400	(27,6)	186	(3,6)
C _{max} (нг/мл)	1,82	(66,2)	1,91	(10,2)	8,15	(12,5)	41,6	(25,1)	125	(5,3)
T _{1/2} (год.)	99,5	(39,9)	180	(27,0)	451	(20,8)	35,6	(63,5)	107	(56,7)
T _{max} (год.)	17,7	(148,9)	16,7	(162,8)	3,33	(69,3)	2,00	(0,0)	1,00	(0,0)
V _{ss} /F (мл)	274215	(117,0)	326966	(30,2)	240481	(17,7)	12069	(53,4)	23829	(34,4)

Вищенаведені результати вказують на повільніший розподіл та біодоступність TCA у великому колі кровообігу після введення FX006 порівняно з TCA IR. Якщо не прив'язуватися до будь-якої теорії, повільніший розподіл FX006 у великому колі кровообігу може бути пов'язаний з тривалішим часом утримання FX006 у місці ін'єкції. Це підтверджується меншою доступністю мікрочастинкової композиції FX006 у ранній фазі "прориву", коли вивільнюється лише 4-9 % продукту порівняно з принаймні 23 % IR продукту.

Біодоступність TCA у великому колі кровообігу після введення FX006 була утричі нижчою за ту, що спостерігалася для TCA IR, як показано у Таблиці 18.

Таблиця 18

Біодоступність TCA у плазмі

	Абсолютне порівняння біодоступності	
	FX006 (0,28 мг)	TCA IR (0,18 мг)
F _{abs} (%)	17,9	58,6

Для рівня доз 0,56 та 1,125 мг FX006 видимі показники F% складали 23,1 % та 58,1 %, відповідно. IV дані у щурів, показані у Таблиці 19, використовували як еталон для розрахунку F.

Таблиця 19

Фармакокінетичні параметри TCA у плазмі щура після внутрішньовенного
(болюсна доза 50 мг/кг + інфузія 23 мг/кг/год.) введення фосфату ацетоніду триамцинолону

Параметр	Щур 1	Щур 2	Щур 3	Сер. ± SD
V _c (л/кг)	0,684	0,856	1,29	0,944±0,314
CL (л/год./кг)	1,15	0,790	0,872	0,937±0,188
k ₁₂ (год. ⁻¹)	1,64	1,79	1,59	11,67±0,102
k ₂₁ (год. ⁻¹)	1,04	0,640	1,13	0,937±0,261
T _{1/2β} (год.)	1,55	3,71	2,87	2,71±1,09
f _u	0,084	0,110	0,085	0,093±0,015

згідно з Rojas et al., "Microdialysis of triamcinolone acetonide in rat muscle." J Pharm Sci 92(2) (2003):394-397.

Первісний "прорив" (тобто, вплив до 24 год.) зумовлював менше, ніж 10 % загального системного впливу FX006. Первісний прорив зумовлював ~23-62 % від загального впливу для продукту TCA IR, як показано у Таблиці 20.

Таблиця 20

Відносна доступність TCA у плазмі (первісний прорив порівняно з затриманим вивільненням)

	Лікування				
	FX006 (0,28 мг)	FX006 (0,56 мг)	FX006 (1,125 мг)	TCA IR (0,18 мг)	TCA IR (1,125 мг)
Змінна	Середн.	Середн.	Середн.	Середн.	Середн.
AUC ₀₋₂₄ (нг.год./мл)	31,0	33,0	136	297	1403
AUC _{0-∞} (нг.год./мл)	356	572	2856	479	6065
AUC _{24-∞} (нг.год./мл)	325	539	2720	182	4662
% первісн. прорив	8,69	5,76	4,76	62,1	23,1

У цьому ж дослідженні групи тварин умертвляли через 28 днів після введення дози, а решту умертвляли на 42-й день. Масу тіла спостерігали протягом усього дослідження, а основні органи (селезінку, надниркові залози, виличкову залозу) зважували після аутопсії. Коліно, в яке було здійснено ін'єкцію, та протилежні контрольні суглоби піддавали препаруванню для гістологічної оцінки. Забарвлені толуїдиновим синім фрагменти суглобів оцінювали на наявність пов'язаних з лікуванням змін. Гістологічні зміни по змозі описували згідно з їх розподілом, тяжкістю та морфологічним характером.

Гістологічний аналіз продемонстрував нижчезазначені спостереження. По-перше, піддані ін'єкції суглоби тварин, які отримували плацебо (холості мікросфери PLGA), мали мінімальну мультифокальну інфільтрацію макрофагів у пов'язаних з діаметром 20-130 мкм мікросферах, тоді, як жоден з підданих ін'єкції активного FX006 суглобів не виявляв присутності будь-яких мікросфер на 28-й день. Суглоби щурів, які отримували плацебо, не мали змін у хрящах або суглобах, за винятком наявності спонтанних хрящових кіст у кількох суглобах (1 на 28-й день, 2 на 42-й день) у правих (підданих ін'єкції) колінах. Ліві колінні суглоби щурів, які отримували плацебо, були нормальними. Для порівняння, обидва коліна у групах, які отримували високі дози TCA IR і високі та середні дози FX006, продемонстрували невелику гіпоцелюлярність кісткового мозку та атрофію пластинок росту (залежить від дози FX006). Коліна як у тварин, що отримували низьку дозу TCA IR, так і у тих, що отримували FX006, були у нормі. Спонтанні хрящові кістки, що спостерігались у тварин, які отримували плацебо, також спостерігались в усіх групах, які отримували дози FX006, без збільшення частоти та тяжкості. Висока доза TCA IR збільшували кістки хрящів на 42-й день, але не на 28-й день. Взагалі, тварини, які отримували FX006, мали нормальний суглобний хрящ, незважаючи на наявність катаболічного впливу на інші структури суглобів, яка легше спостерігалася за рахунок молодого віку тварин.

В цілому всі прояви впливу FX006, які спостерігались, зокрема, при високих дозах, такі, як втрата маси тіла та знижена маса органів, також спостерігались для TCA IR. Перебіг у часі інгібування НРА-осі (вимірюваного як рівень кортикостерону) показано на Фігурі 42. Слід зазначити, що у найнижчій дозі FX006 (0,28 мг; кола) рівень кортикостерону початково пригнічувався, але відновлювався майже до вихідного рівня на 14-й день після введення дози. Подібним чином при TCA IR у найнижчій дозі (0,18 мг) рівень кортикостерону відновлювався на 7-й день (квадрати). При середніх (0,56 мг) та високих (1,125 мг) дозах FX006 та високій дозі TCA IR (1,125 мг), рівень кортикостерону пригнічувався довше, як показано на Фігурі 42.

Аналіз РК-PD продемонстрував, що інгібування кортикостерону корелюється з системним рівнем TCA і відповідає класичній моделі інгібування, як показано на Фігурі 43. Показник IC₅₀ становив приблизно 1 нг/мл, а показник E_{max} досягав 50-80 нг/мл.

ПРИКЛАД 11: Оцінка ефективності одиничних доз TCA негайного вивільнення та мікрочастинкової композиції TCA у тваринній моделі остеоартриту

Описані авторами дослідження призначалися для випробування та оцінки ефективності мікрочастинкових композицій кортикостероїдів, які пропонуються даним винаходом, порівняно з композиціями кортикостероїдів негайного вивільнення. Хоча у представлених дослідженнях використовували ТСА, зрозуміло, що інші кортикостероїди, включаючи інші кортикостероїди класу В, кортикостероїди класу А, кортикостероїд класу С та кортикостероїди класу D, також можуть оцінюватися з використанням цих матеріалів, способів та тваринних моделей.

Ефективність одиничних внутрішньосуглобних (ІА) доз FX006 (мікрочастинкові композиції ТСА у 75:25 PLGA) та ТСА ІР (негайного вивільнення) оцінювали на щурячій моделі остеоартриту коліна шляхом сенсibiliзації та імунізації пептидогліканом-полісахаридом (PGPS). Модель включає примування тварин внутрішньосуглобною ін'єкцією PGPS у праве коліно. Наступного дня всіх тварин без дискомфорту у коліні виключали з груп випробування препарату й зараховували до базової групи. Через два тижні запалення колін повторно активували шляхом ін'єкції PGPS у хвостову вену, через 2,5 год. після ІА-дозы FX006 або ТСА ІР у вибраній дозі (n=10/групу). Оцінювали відмінності у витримуванні вагового навантаження та ході (як міру болю в суглобах, який відчували тварини), гістопатологію та РК плазми і т. ін.

Для цього дослідження вибирали дози FX006 (0,28, 0,12, 0,03 мг) та ТСА ІР (0,06, 0,03 мг) на основі даних дослідження, описаного вище у Прикладі 10 та початкового дослідження моделі PGPS, в якому оцінювали лише ТСА ІР при двох рівнях ІА дози. Мета даного дослідження полягала в тому, щоб продемонструвати таке:

- FX006 є ефективним у дозах, які не пригнічують НРА-вісь
- Тривалість ефективності залежить від дози
- FX006 забезпечує більш тривали послаблення болю порівняно з ТСА ІР – оскільки очікується вивільнення лише приблизно 10 % корисного навантаження ТСА з FX006 за перші 24 години, було вибрано одну дозову групу ТСА ІР (0,03 мг), яка відповідає 10 % ТСА у FX006 при дозі 0,28 мг

- Вплив підібраних доз FX006 та ТСА ІР (0,03 мг)

Тривалість ефективності оцінювали через 3 різні реактивації, з 2-тижневими інтервалами. Після цього моменту артрит, який спостерігається у тварин, стає більш поширеним, що утруднює оцінку ефективності у досліджуваному коліні.

При першій реактивації тварини, які отримували інертну речовину, демонструють болісну ходу, яка виявлялася через високі показники болю (3,5 бала з 4 можливих), як показано на Фігурах 44А, 44В та 44С. FX006 при 0,28 мг (квадрати) демонструє добру ефективність. У попередньому дослідженні, описаному у Прикладі 10, ця доза продемонструвала пригнічення НРА-осі відразу після введення дози, але до 14-го дня спостерігалось повернення до початкової функції. Цікавим є те, що ця доза FX006 зберігала ефективність після 2-ї та 3-ї реактивації на 14 та 28-й дні, коли функція НРА-вісь вважалася нормальною. Також слід зазначити, що, оскільки функція НРА-осі поверталася до початкового показника до 7-го дня при дозі 0,18 мг ТСА ІР у попередньому дослідженні, описаному у Прикладі 10, ефект доз ТСА ІР, застосовуваних у даному дослідженні (0,06 та 0,03 мг) також спостерігався за наявності нормальної функції НРА-осі після початкового тимчасового інгібування. Вимірювання кортикостерону з попереднього дослідження (як показника функції НРА-осі) представлено як зміна відносно початкового показника для кожної експериментальної групи на Фігурі 46. Як продемонстрували ці дані, рівень кортикостерону для всіх груп відновлювався до 14-го дня; отже, мета, яка полягала у подовженій ефективності FX006 за наявності нормальної функції НРА-осі, була досягнута.

В цілому чітка залежність реакції від дози спостерігалась як для FX006, так і для ТСА ІР. Крім того, за наявності менш, ніж 10 % цієї дози, на день після введення дози (День 1), на Фігурі 44В показано, що ефективність FX006 при 0,28 мг (квадрати) є більшою за ТСА ІР при 0,03 мг (трикутники) в усіх випадках. Крім того, було виявлено, що тривалість ефективності ТСА (як FX006, так і ІР) залежить від дози, однак пролонговане вивільнення ТСА з мікросфер PLGA у FX006 в результаті забезпечує більш тривалу ефективність. Більш чітко це показано через інше представлення даних на Фігурі 45, на якій показано графік пікової реакції на кожну дозу, визначеної через ходу / больові показники у 1-й день після кожної реактивації (Дні 1, 15 та 29). На Фігурі 46 представлено графік перебігу у часі відновлення кортикостерону для всіх досліджуваних груп. Отже, відновлення спостерігалось в усіх групах, які отримували кортикостероїд.

Вимірювали рівень ТСА у плазмі у зразках, які брали в усіх щурів на початку відліку часу (День -4), у 0-й (2 год. після введення дози), 1, 3, 8, 14, 17, 21, 28 та 31-й дні. Криві концентрації-часу для всіх досліджуваних груп показано на Фігурі 47А. Фігура 47В показує лише групи, які отримували дозу FX006, у великому масштабі, оскільки значення максимальної концентрації у

плазмі для FX006 були значно нижчими за показники TCA IR.

Гістопатологічна оцінка колін, взятих у всіх тварин наприкінці дослідження (День 32 наприкінці 3-ї реактивації артриту), продемонструвала статистично значуще поліпшення FX006 при високих та середніх дозах (0,28 та 0,12 мг) у сумарному гістологічному показнику та показнику кожного компонента (запалення, панус, пошкодження хряща та резорбція кісток), як показано на Фігурі 48. Як описано вище, доза 0,28 мг FX006 продемонструвала високу ефективність (тобто, знеболювальну активність) при всіх 3-х реактиваціях, тоді, як доза 0,12 мг була активною, але меншою мірою, при всіх 3-х реактиваціях. При застосованих дозах TCA IR тривалість ефективності охоплювала здебільшого першу реактивацію артриту, з частковою ефективністю вищої (0,06 мг) дози при другій реактивації, і це також зумовлювало значно менше несуттєве поліпшення гістологічних показників. Важливим є те, що ці дані демонструють, що TCA не має шкідливого впливу на хрящ, і, як було описано для інших параметрів, дійсно зменшує пошкодження хряща у запальному середовищі.

Таким чином, більш тривале перебування TCA у суглобі після ІА-дозы з FX006 в результаті забезпечує більшу тривалість ефективності у щурячій моделі викликаного PGPS артриту при значному гістологічному поліпшенні стосовно запалення, утворення панусу, пошкодження хряща та резорбції кісток. FX006 забезпечує ці ефекти без пригнічення функції НРА-осі, що було продемонстровано через повернення до початкового рівня кортикостерону протягом 14 днів після введення дози. Клінічні аспекти для лікування від пацієнтів з остеоартритом, ревматоїдним артритом та іншими запальними порушеннями суглобів є такими:

- Внутрішньосуглобна ін'єкція мікрочастинкових композицій кортикостероїдів уповільненого вивільнення забезпечує триваліше послаблення болю порівняно з внутрішньосуглобною ін'єкцією стероїдів негайного вивільнення.

- Внутрішньосуглобна ін'єкція мікрочастинкових композицій кортикостероїдів уповільненого вивільнення є ефективною для послаблення болю та запалення у дозах, які не пригнічують НРА-вісь.

- Тривалість ефективності мікрочастинкових композицій кортикостероїдів внутрішньосуглобного уповільненого вивільнення залежить від дози.

- Внутрішньосуглобна ін'єкція мікрочастинкових композицій кортикостероїдів уповільненого вивільнення уповільнює, затримує, реверсує або іншим чином стримує структурне пошкодження тканин, викликане запаленням.

Хоча авторами було детально описано конкретні варіанти втілення, вони є наведеними для прикладу лише з метою пояснення і не обмежують обсягу представленої далі супровідної формули винаходу. Зокрема, авторами винаходу передбачається можливість різних заміщень, змін та модифікацій винаходу без відхилення від сутності та обсягу винаходу, який визначається формулою винаходу. Інші аспекти, переваги та модифікації вважаються такими, що охоплюються обсягом представленої нижче формули винаходу. Формула винаходу представляє описаний авторами винахід. Передбачаються й інші, незаявлені винаходи. Заявники залишають за собою право на подальше здійснення своїх прав щодо таких винаходів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Ін'єкційна композиція, яка включає мікрочастинки контрольованого або уповільненого вивільнення, що включають матрицю ацетоніду триамцінолону (TCA) та полі(молочної-ко-гліколевої) кислоти (PLGA), де TCA становить від 22 до 28 % мікрочастинок, та де PLGA має наступні характеристики: (i) молекулярна маса в діапазоні приблизно від 40 до 70 кДа та (ii) молярне співвідношення лактид:гліколід від 80:20 до 60:40.

2. Ін'єкційна композиція за п. 1, у якій мікрочастинки мають середній діаметр від 10 до 100 мкм.

3. Ін'єкційна композиція за п. 1 або п. 2, у якій мікрочастинки додатково включають поліетиленгліколевий (PEG) залишок, причому масова частка PEG-залишку становить до 25 % мас. мікрочастинки.

4. Ін'єкційна композиція за будь-яким з пп. 1-3, у якій TCA здатний вивільнятися з ін'єкційної композиції протягом періоду від 14 до 90 днів.

5. Ін'єкційна композиція за п. 1, у якій співполімер молочної-гліколевої кислот має питому в'язкість у діапазоні від 0,3 до 0,5 дЛ/г.

6. Ін'єкційна композиція за п. 1, у якій від 22 до 28 % TCA в мікрочастинках співполімеру молочної та гліколевої кислот становить загальну дозу завантаження TCA у кількості від 10 до 50 мг.

7. Ін'єкційна композиція за будь-яким з пп. 1-6, де молярне співвідношення молочна кислота:гліколева кислота у PLGA становить 75:25.

8. Спосіб лікування болю або запалення у пацієнта, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості ін'єкційної композиції за будь-яким з пп. 1-7.

9. Спосіб за п. 8, у якому ін'єкційна композиція вивільнює кортикостероїд впродовж принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі).

10. Спосіб за п. 8 або п. 9, у якому ін'єкційну композицію вводять однією або декількома ін'єкціями.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 8-10, у якому пацієнт хворіє на остеоартрит, ревматоїдний артрит, гострий подагричний артрит або синовіт.

12. Спосіб уповільнення, затримки або реверсування прогресуючого структурного пошкодження тканин, пов'язаного з хронічною запальною хворобою у пацієнта, який включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості ін'єкційної композиції за будь-яким з пп. 1-7.

13. Спосіб за п. 12, у якому ін'єкційна композиція вивільнює кортикостероїд впродовж принаймні 14 днів зі швидкістю, яка не викликає несприятливого пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (НРА-осі).

14. Спосіб за п. 12 або п. 13, у якому ін'єкційну композицію вводять однією або кількома ін'єкціями.

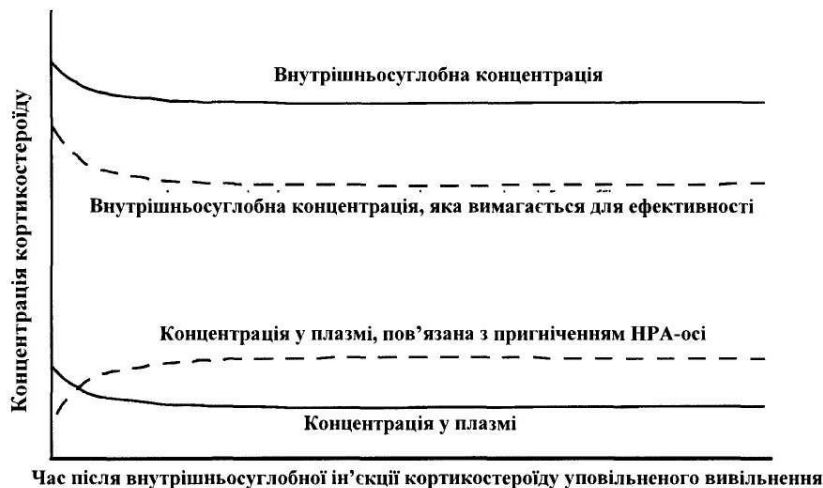
15. Спосіб за будь-яким з пп. 12-14, у якому пацієнт хворіє на остеоартрит, ревматоїдний артрит, гострий подагричний артрит або синовіт.

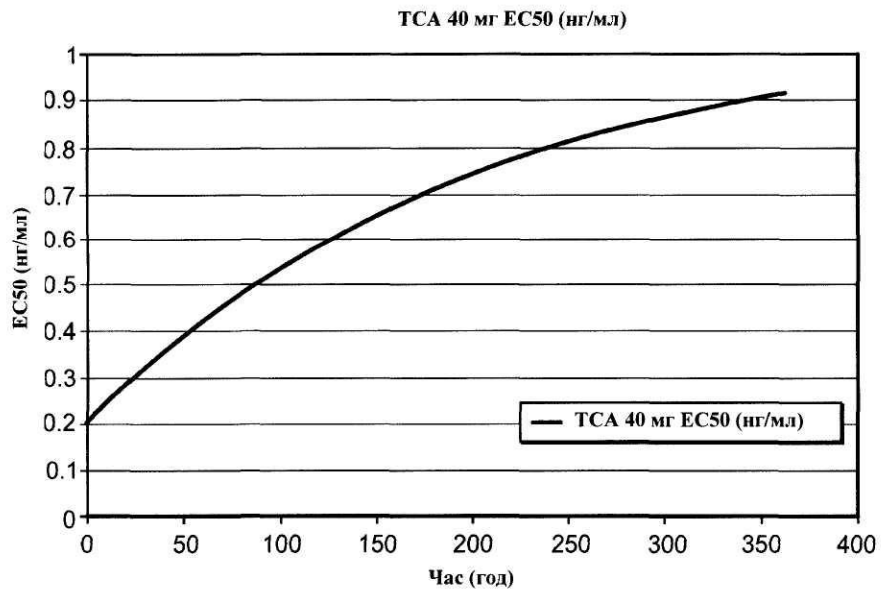
16. Спосіб виготовлення ін'єкційної композиції за будь-яким з пп. 1-7, у якому для виготовлення композиції ацетоніду триамцінолону (ТСА) мікрочастинки виготовляють, застосовуючи процес випарювання розчинника, де ТСА є диспергованим в органічному розчині співполімеру молочної-гліколевої кислот, а суміш піддають обробці для видалення з неї розчинника, таким чином одержуючи мікрочастинки.

17. Спосіб за п. 16, у якому процес випарювання розчинника передбачає застосування розпилювального висушування або пристрою з псевдозрідженим шаром для видалення розчинника та утворення мікрочастинок.

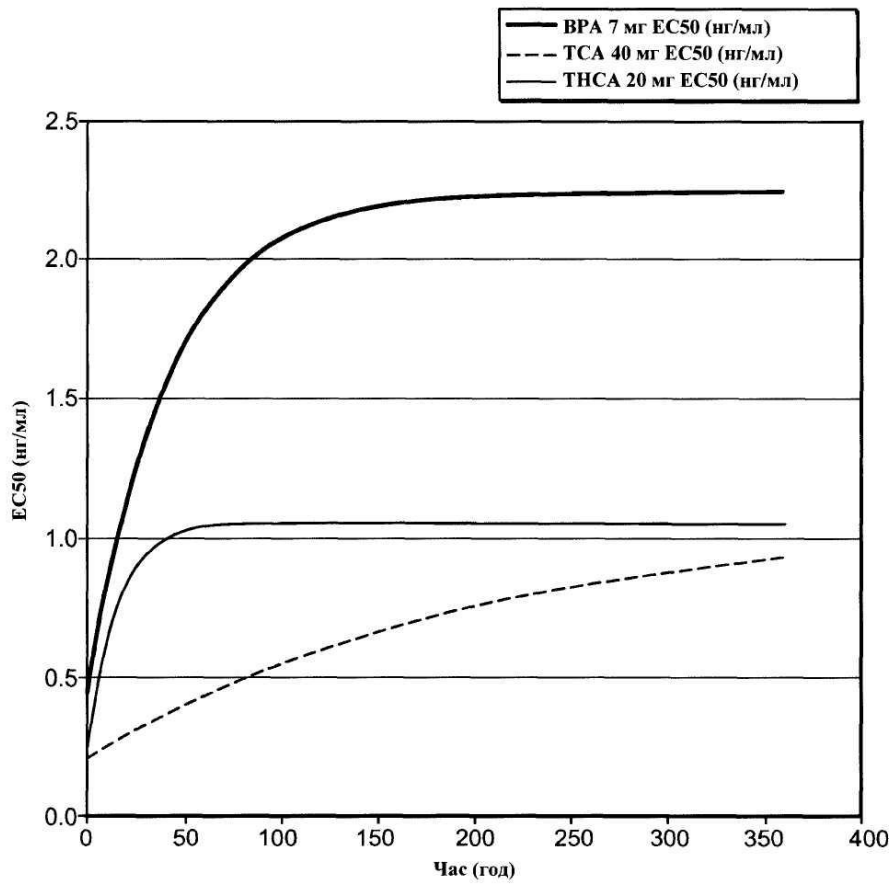
18. Спосіб за п. 16, у якому процес випарювання розчинника передбачає застосування обертального диска.

ФІГ. 1



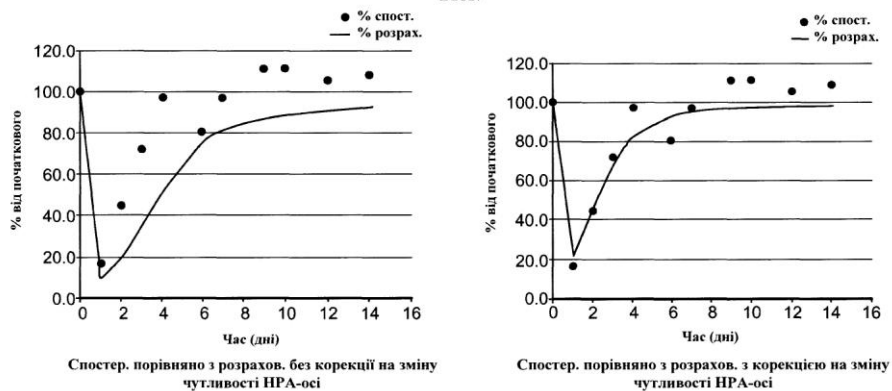


ФИГ. 2



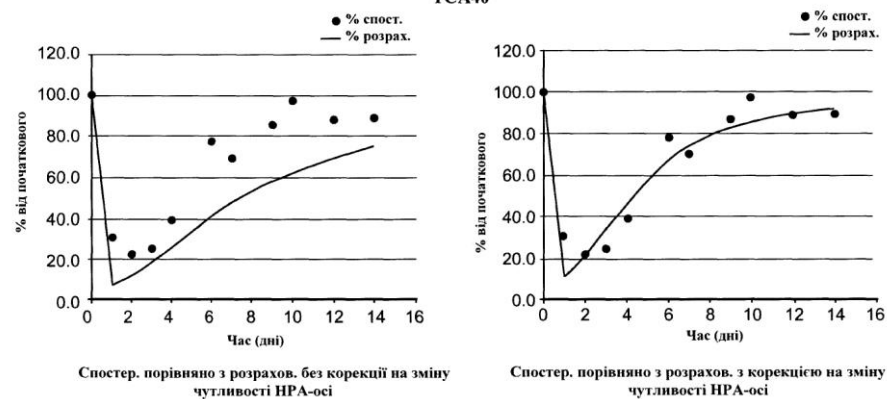
ФИГ. 3

ВРА7



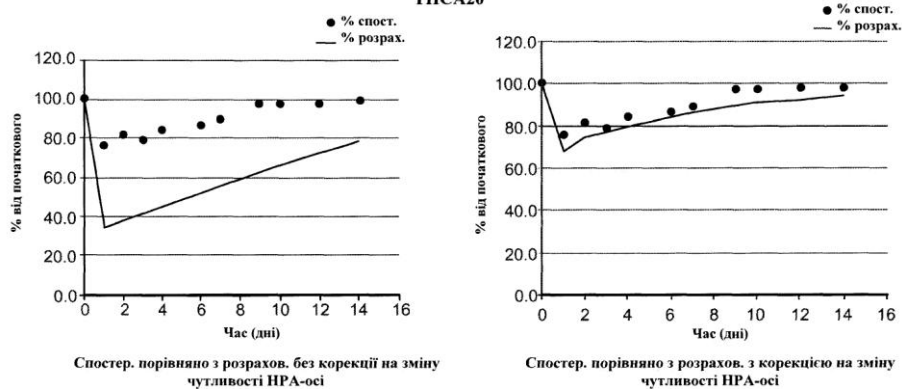
ФІГ. 4А

ТСА40



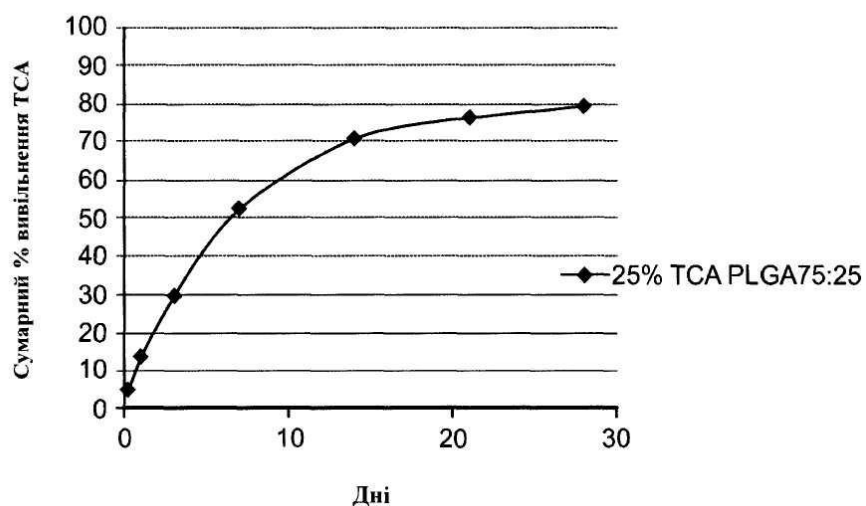
ФІГ. 4В

ТНСА20

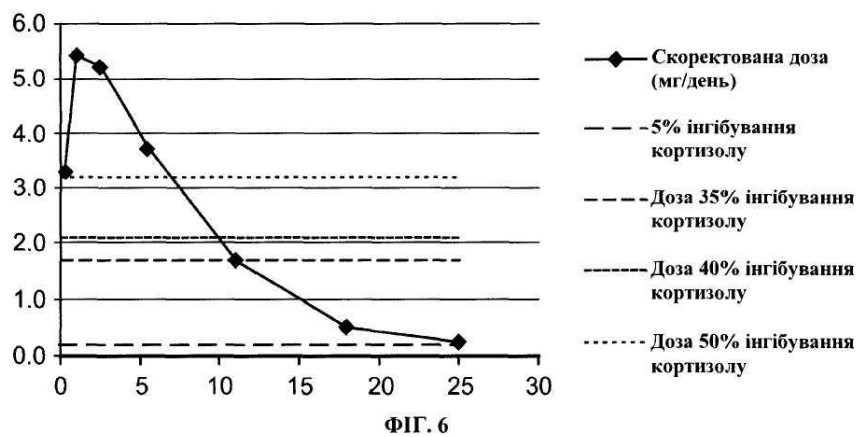


ФІГ. 4С

ФІГ. 5

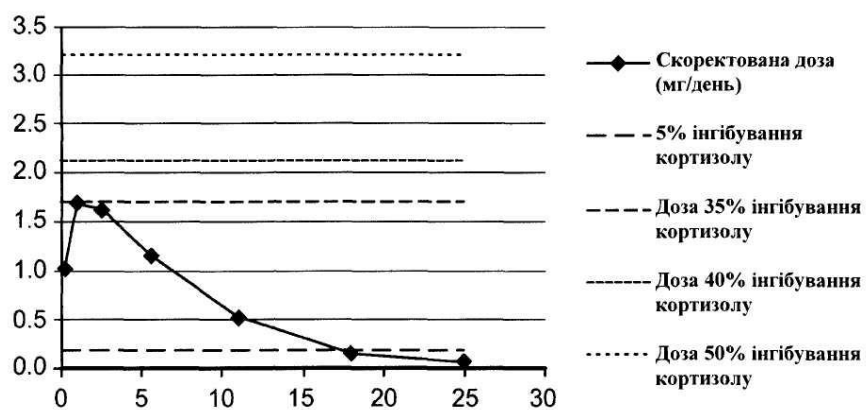


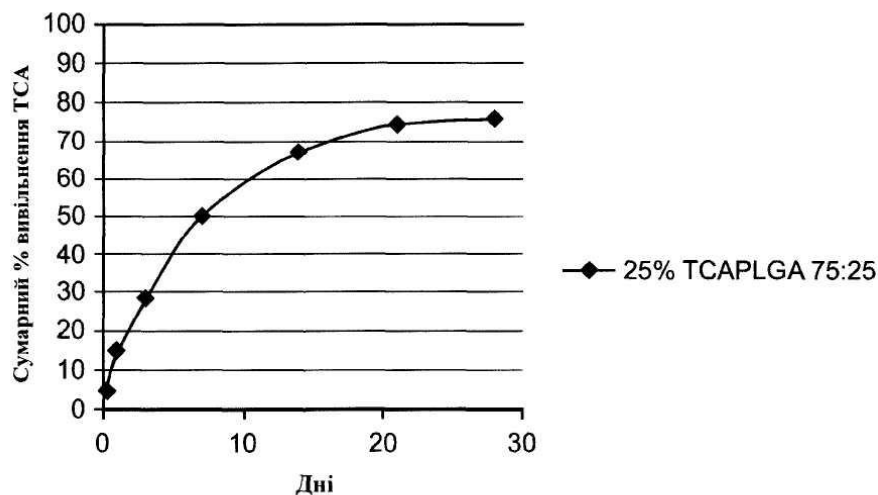
25% TCA PLGA 75:25



ФІГ. 7

25% TCA PLGA 75:25

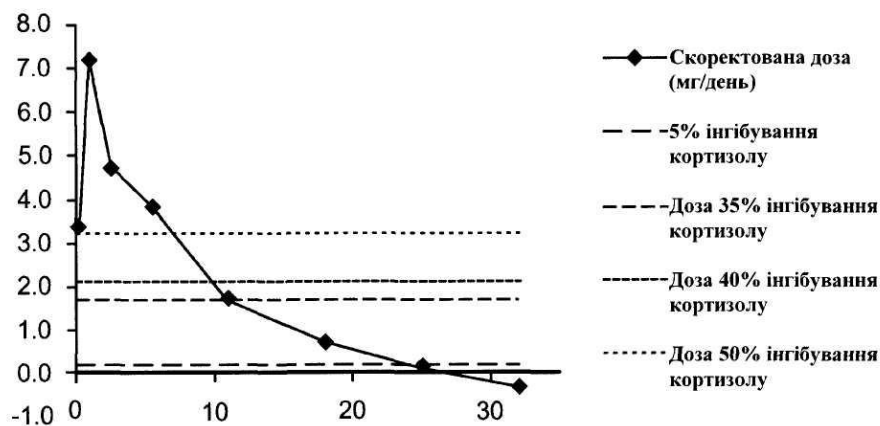




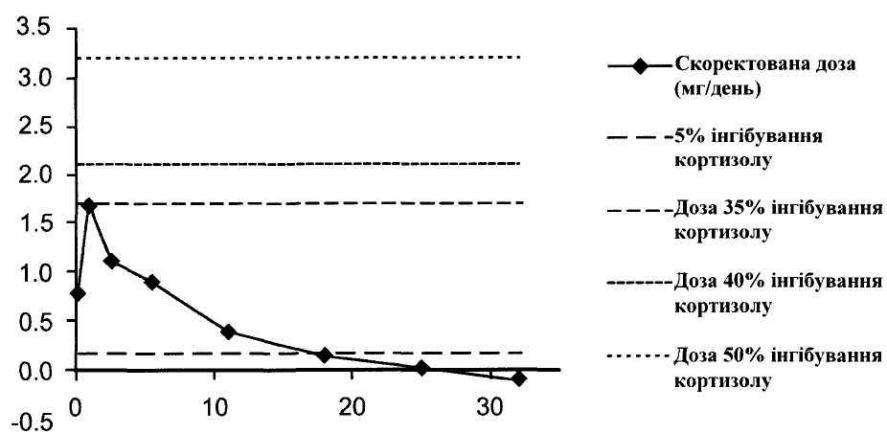
ФІГ. 8

ФІГ. 9

25% TCA PLGA 75:25



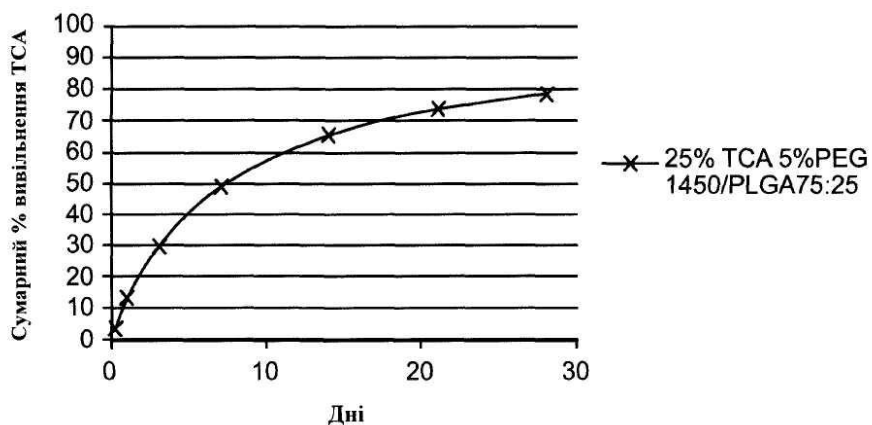
25% TCA PLGA 75:25



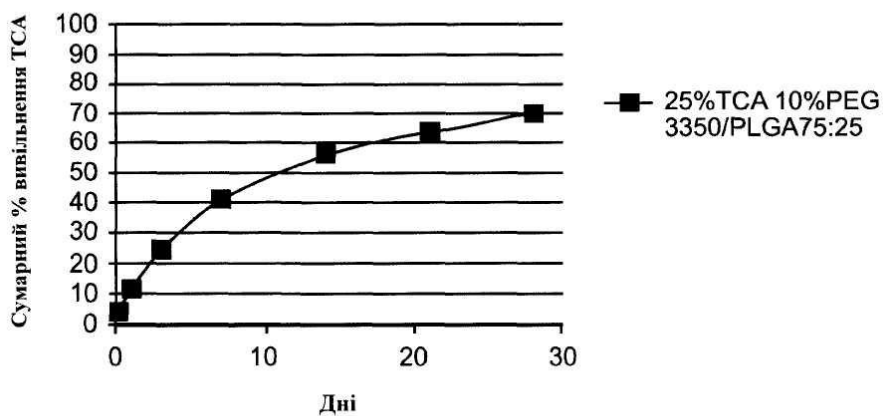
ФІГ. 10

ФІГ. 11

25% TCA 5% PEG 1450/PLGA 75:25



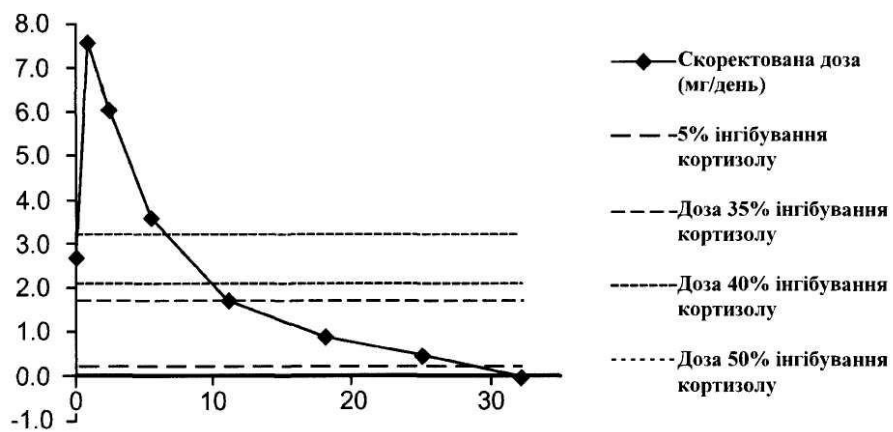
25% TCA 10% PEG 3350/PLGA 75:25



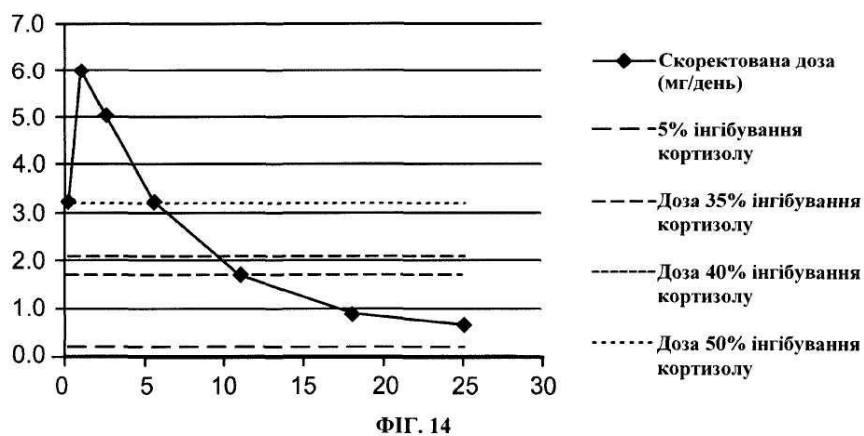
ФІГ. 12

ФІГ. 13

25% TCA 5% PEG 1450/PLGA 75:25

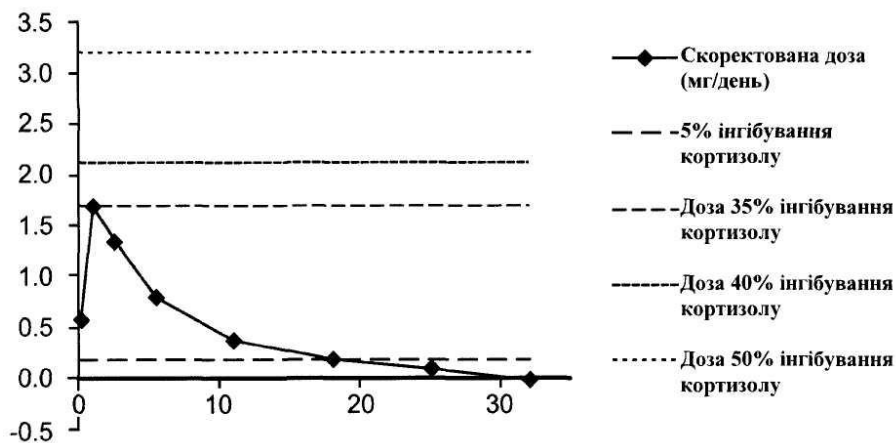


25% TCA 10% PEG 3350/PLGA 75:25

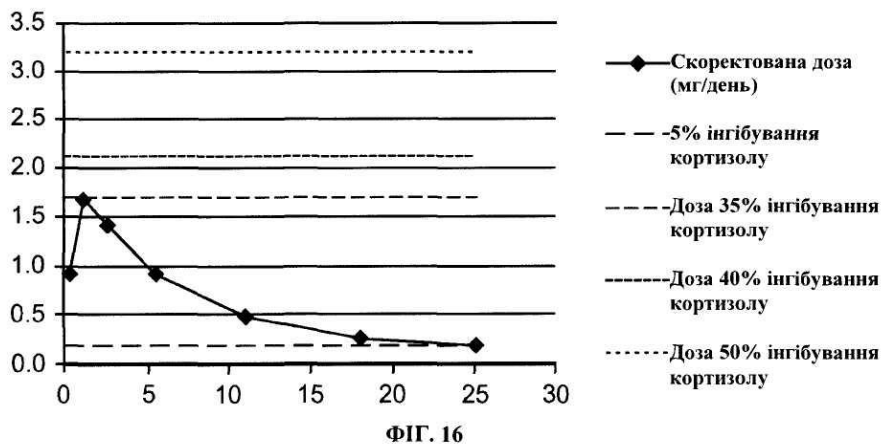


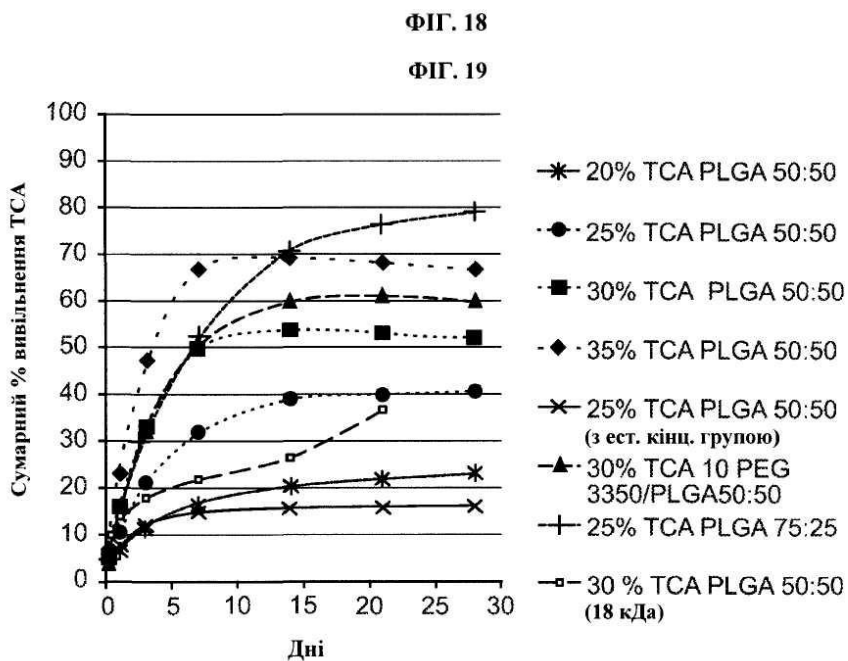
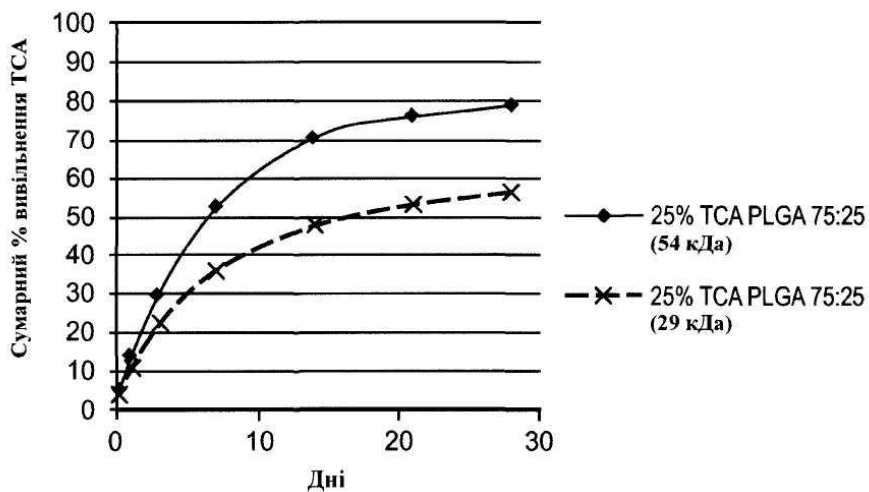
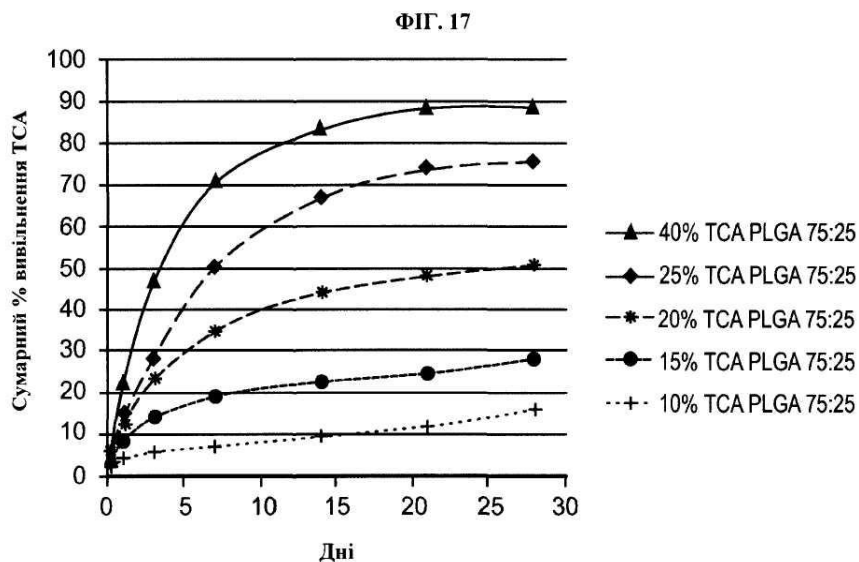
ФІГ. 15

25% TCA 5% PEG 1450/PLGA 75:25

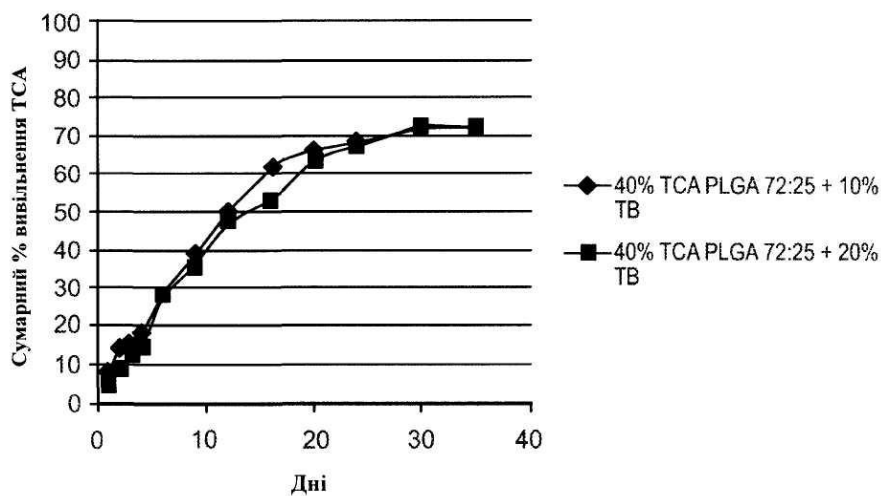


25% TCA 10% PEG 3350/PLGA 75:25





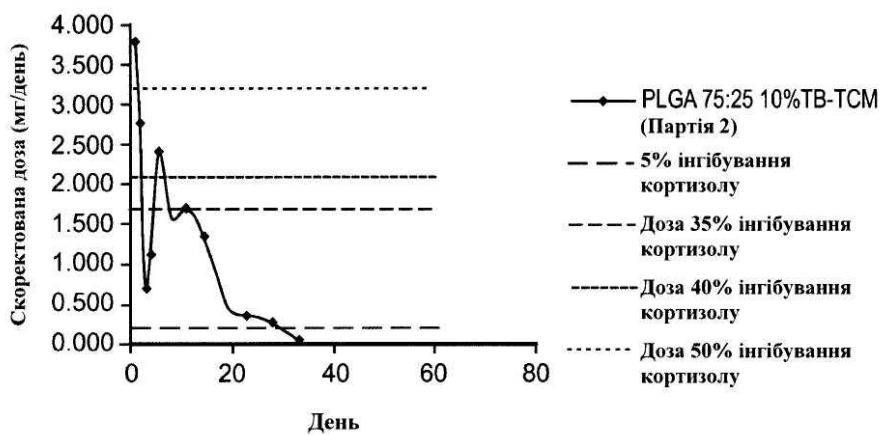
40% TCA PLGA 75:25 плюс триблосківполімер



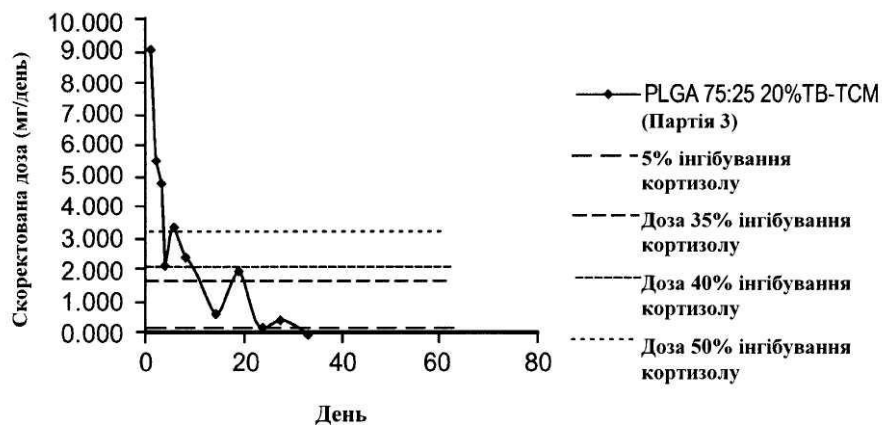
ФІГ. 20

ФІГ. 21

TCA-PLGA 75:25 10% TB



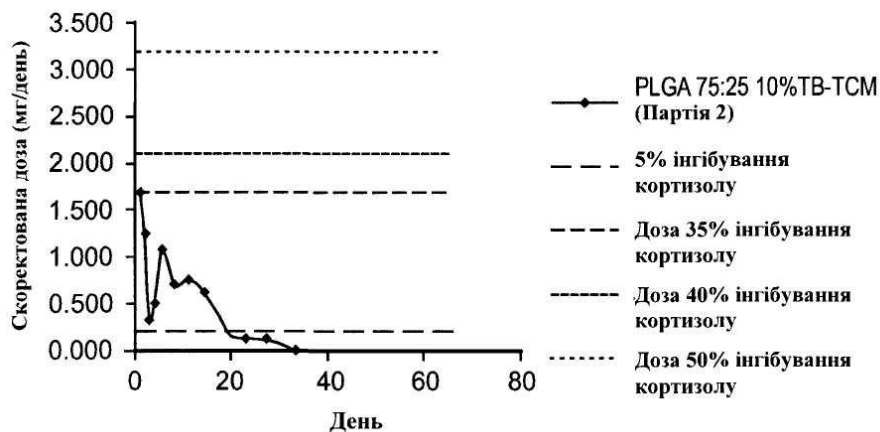
TCA-PLGA 75:25 20% TB



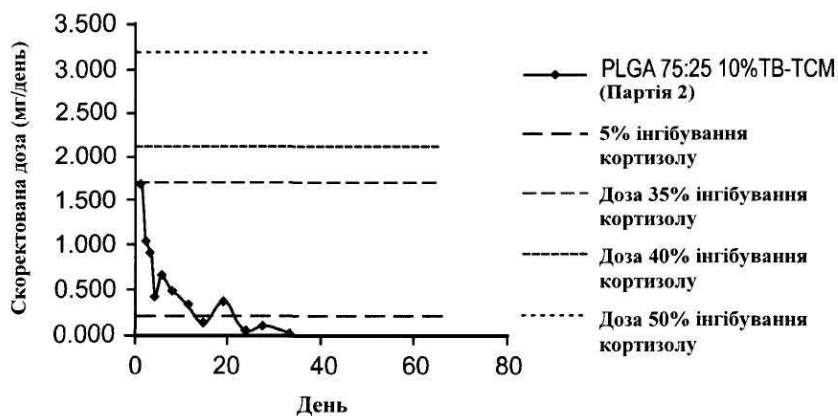
ФІГ. 22

ФІГ. 23

TCA-PLGA 75:25 10% TB



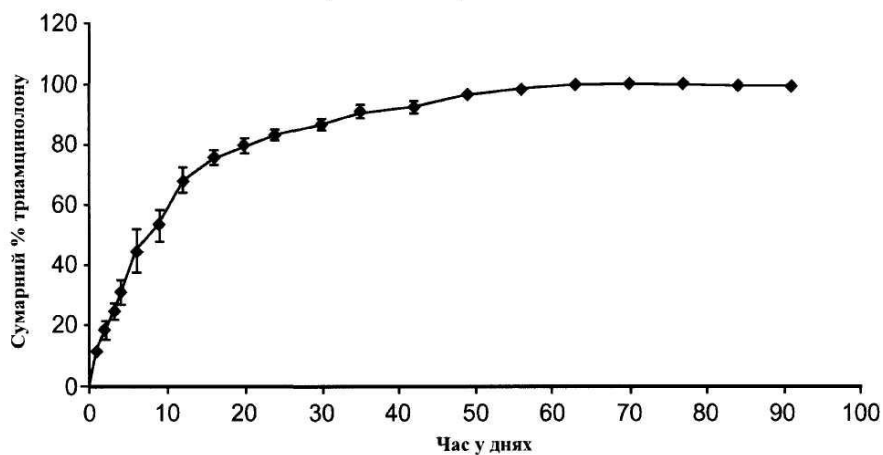
TCA-PLGA 75:25 20% TB



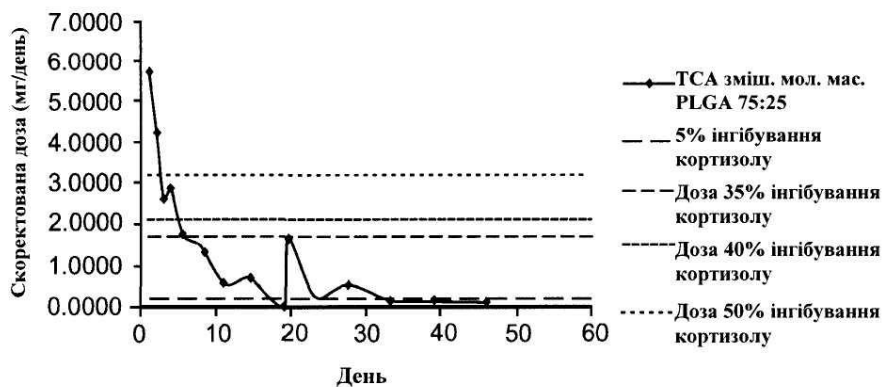
ФІГ. 24

ФІГ. 25

ТСА у PLGA 75:25, зміш. мол. мас. 2



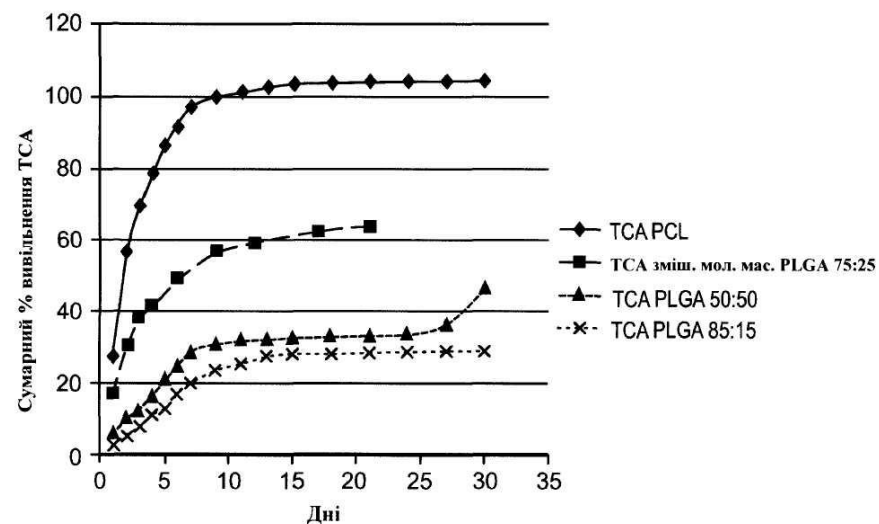
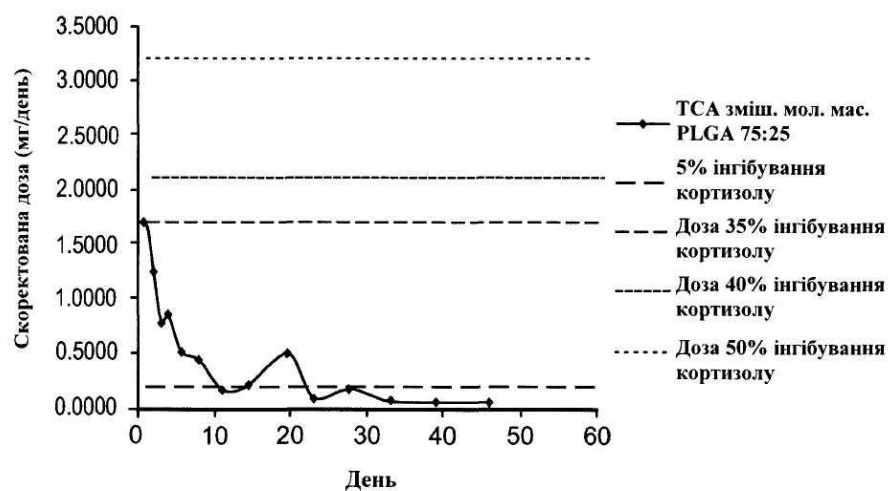
ТСА зміш. мол. мас. PLGA 75:25



ФІГ. 26

ФІГ. 27

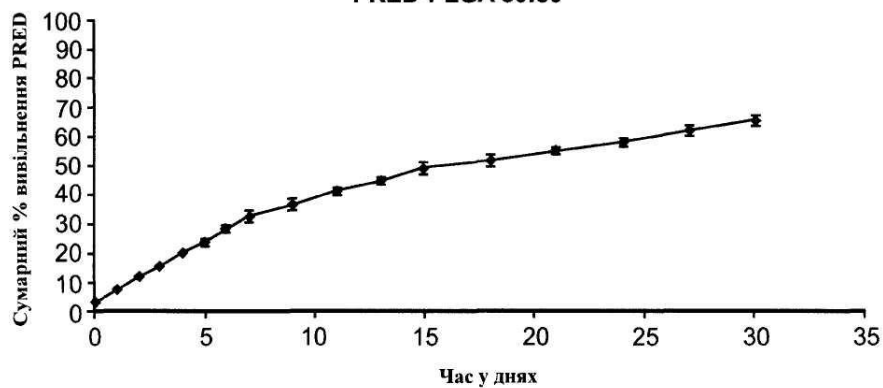
ТСА зміш. мол. мас. PLGA 75:25



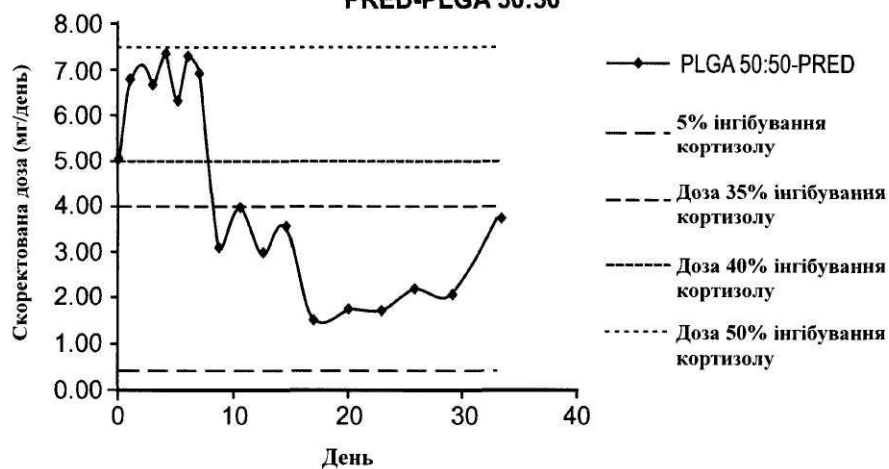
ФІГ. 28

ФІГ. 29

PRED-PLGA 50:50



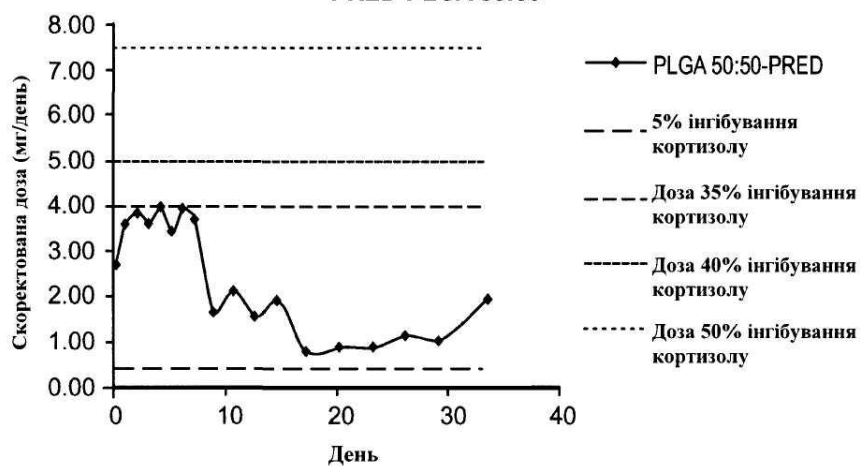
PRED-PLGA 50:50

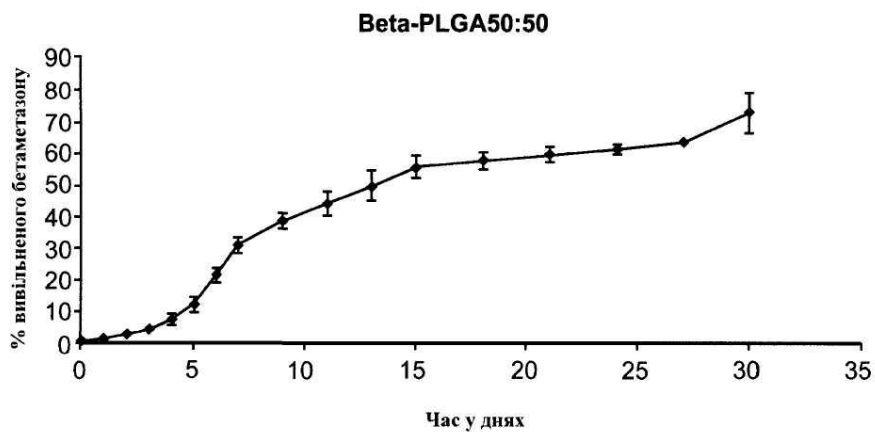


ФІГ. 30

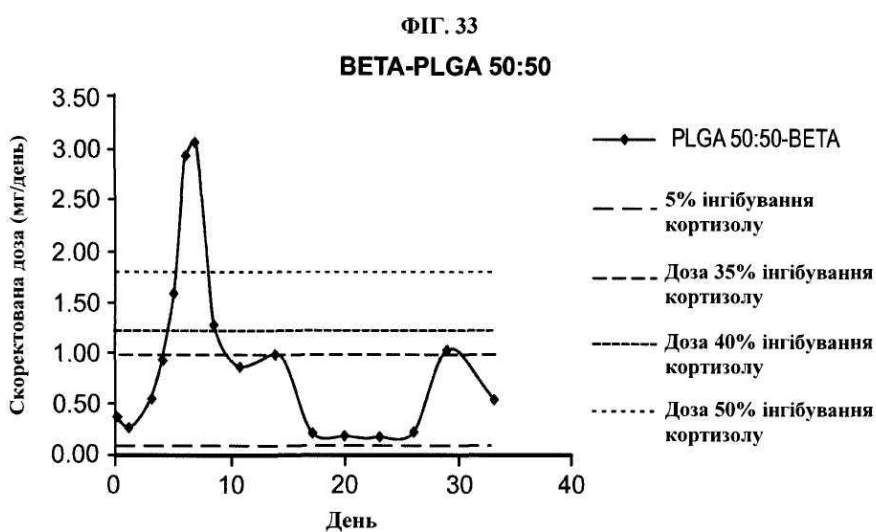
ФІГ. 31

PRED-PLGA 50:50

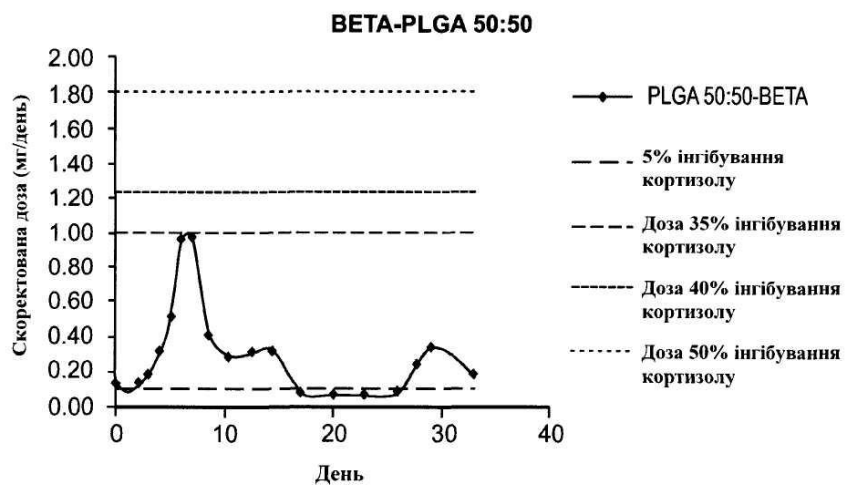




ФІГ. 32

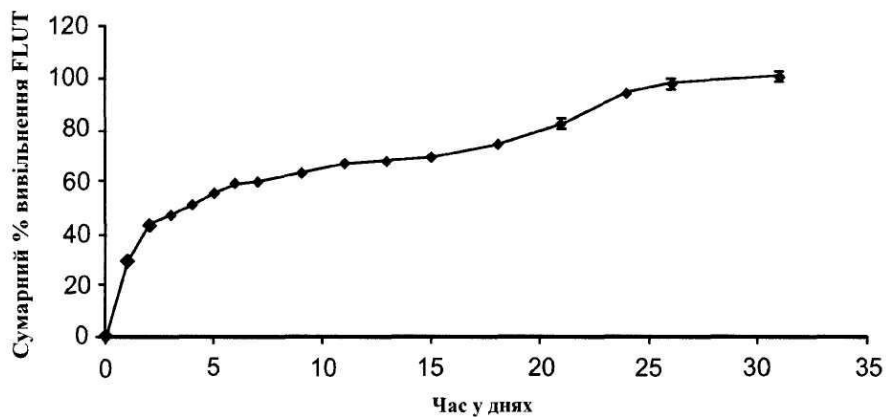


ФІГ. 33

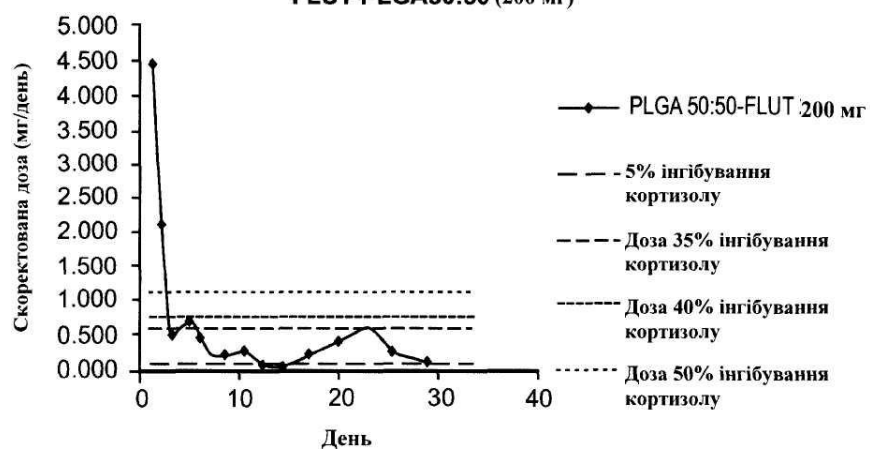


ФІГ. 34

ФІГ. 35



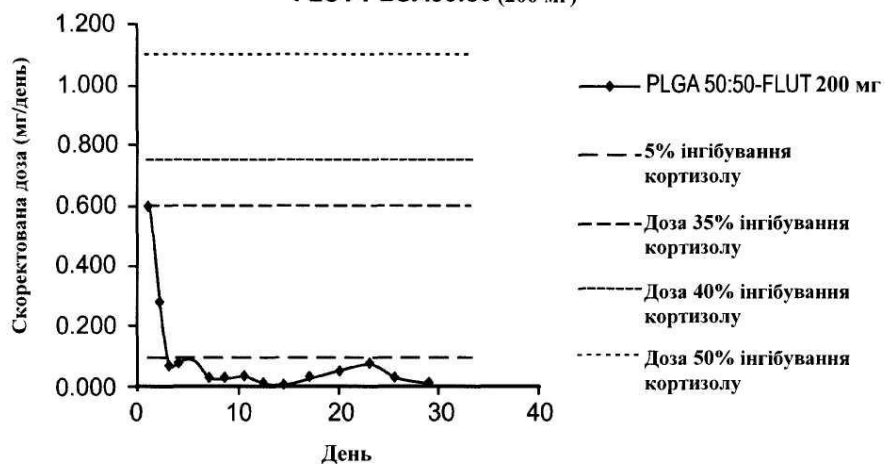
FLUT-PLGA50:50 (200 мг)

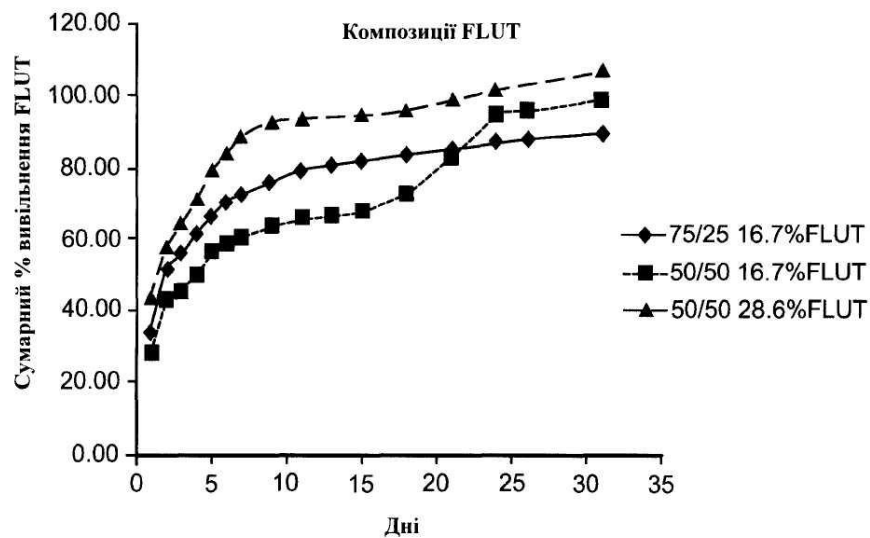


ФІГ. 36

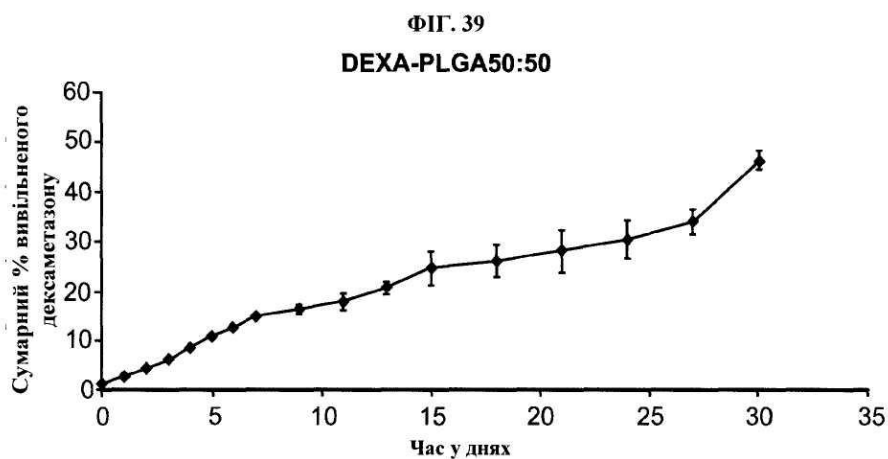
ФІГ. 37

FLUT-PLGA50:50 (200 мг)

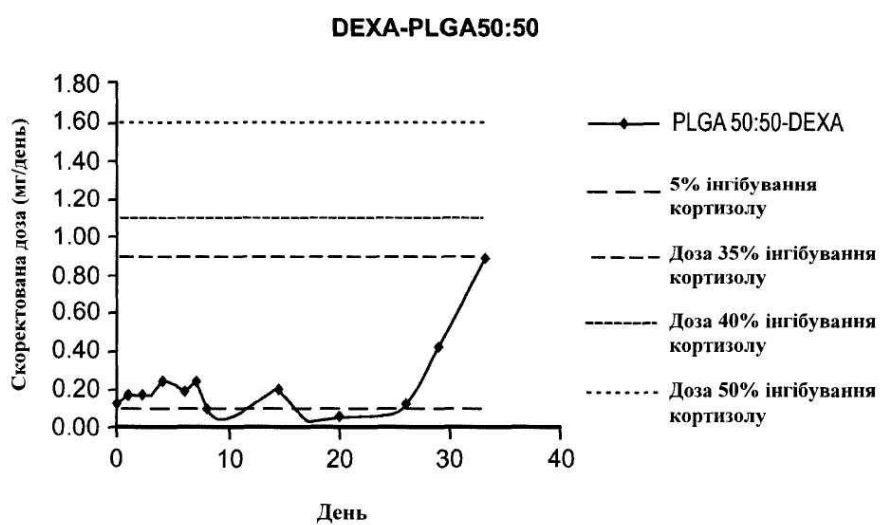




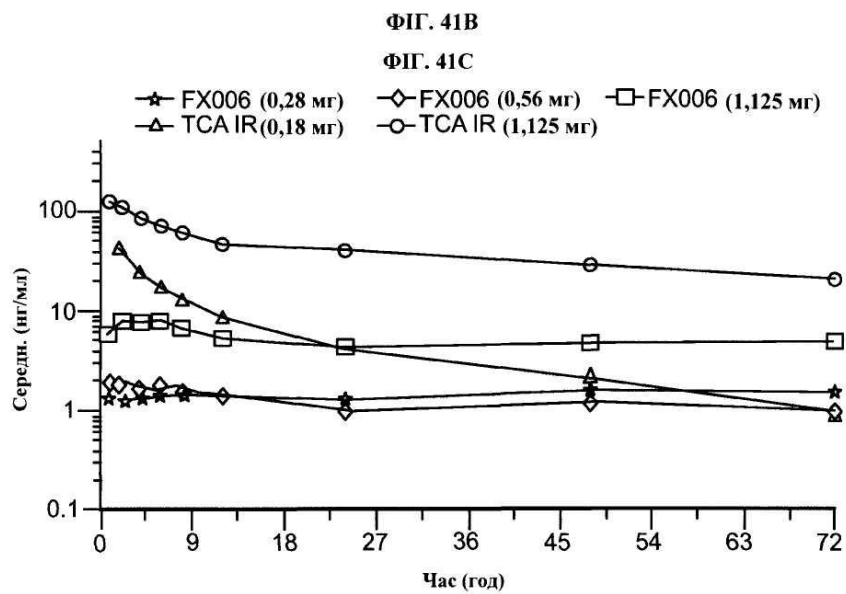
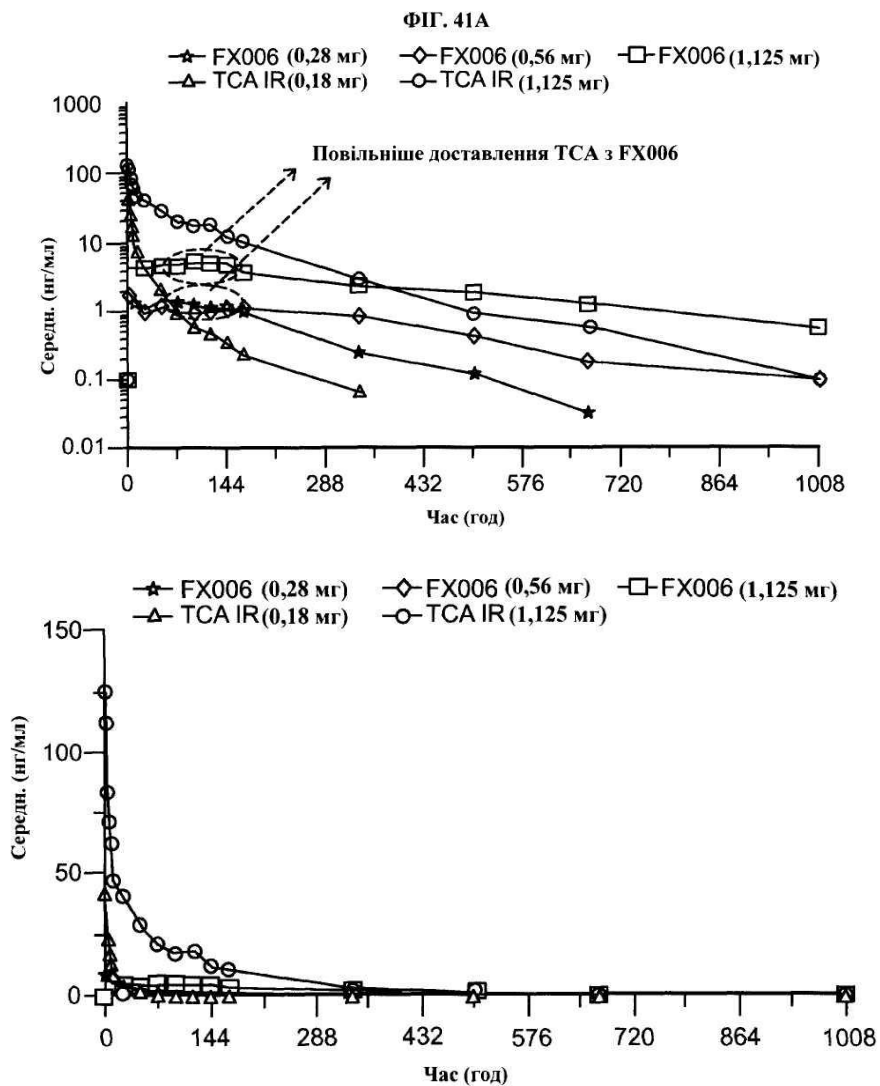
ФІГ. 38

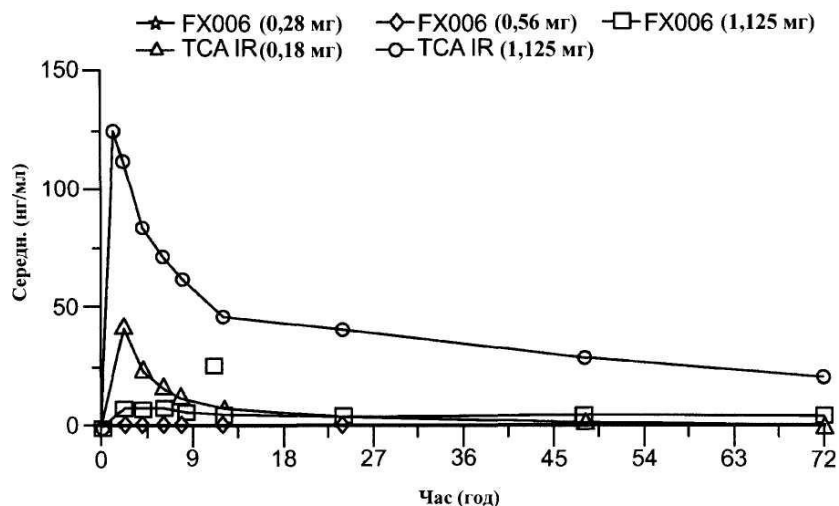


ФІГ. 39



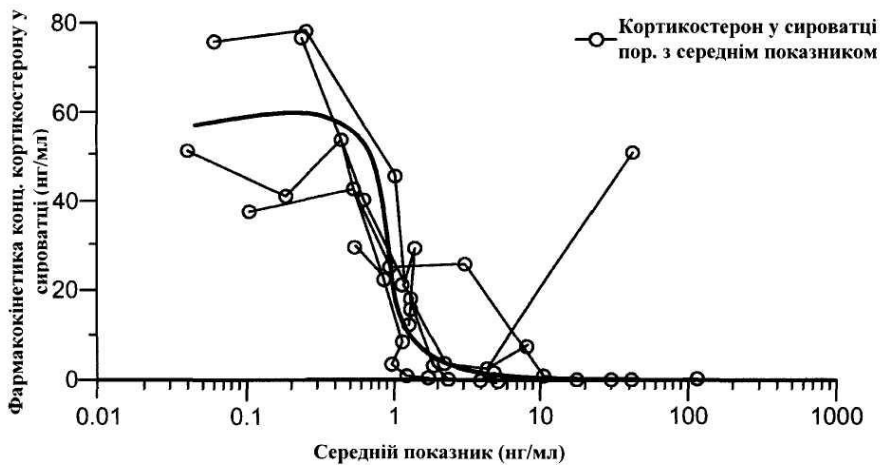
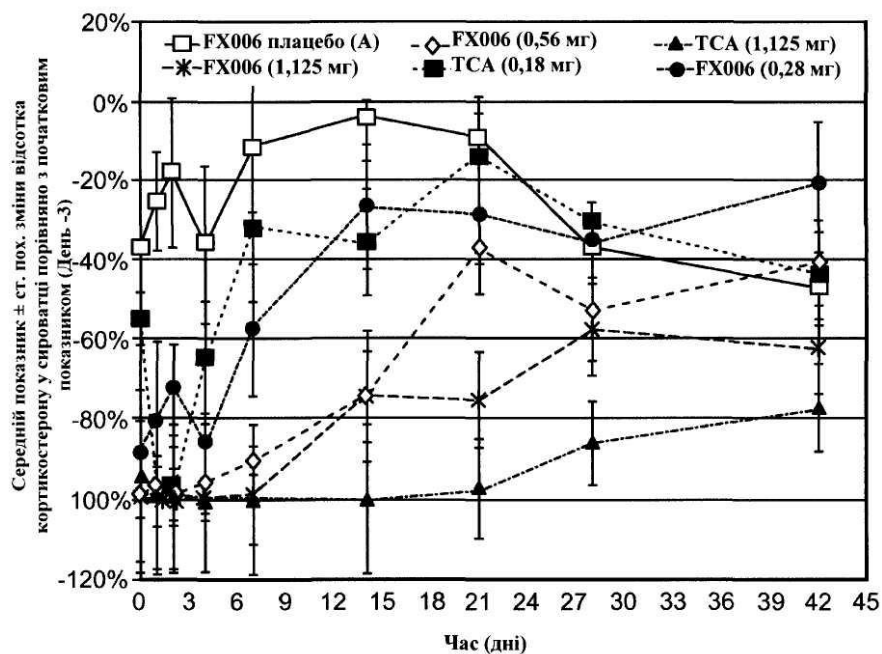
ФІГ. 40





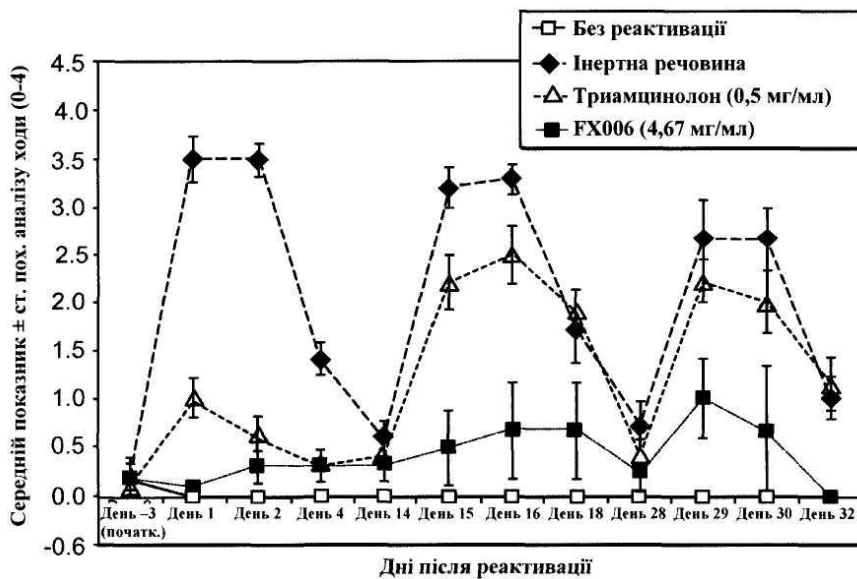
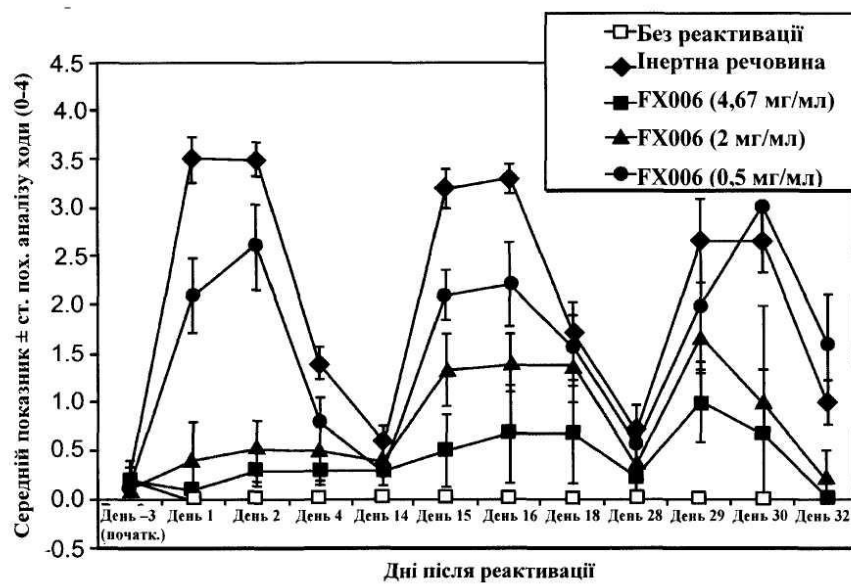
ФІГ. 41D

ФІГ. 42



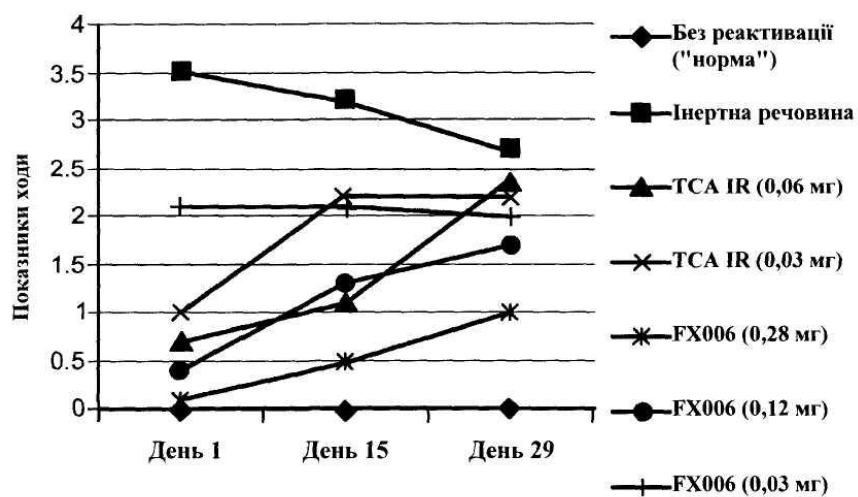
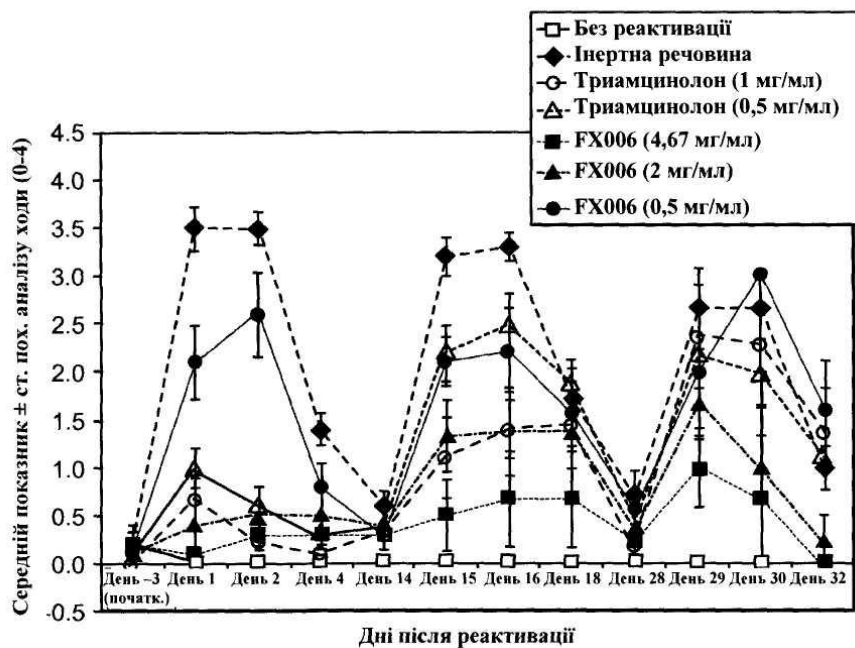
ФІГ. 43

ФІГ. 44А



ФІГ. 44В

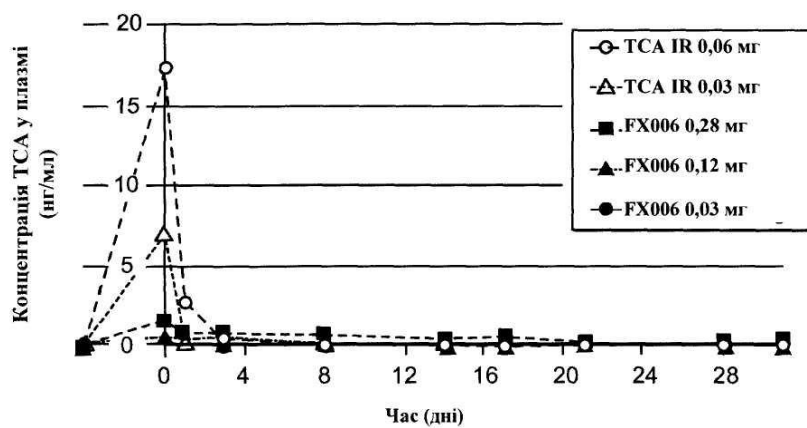
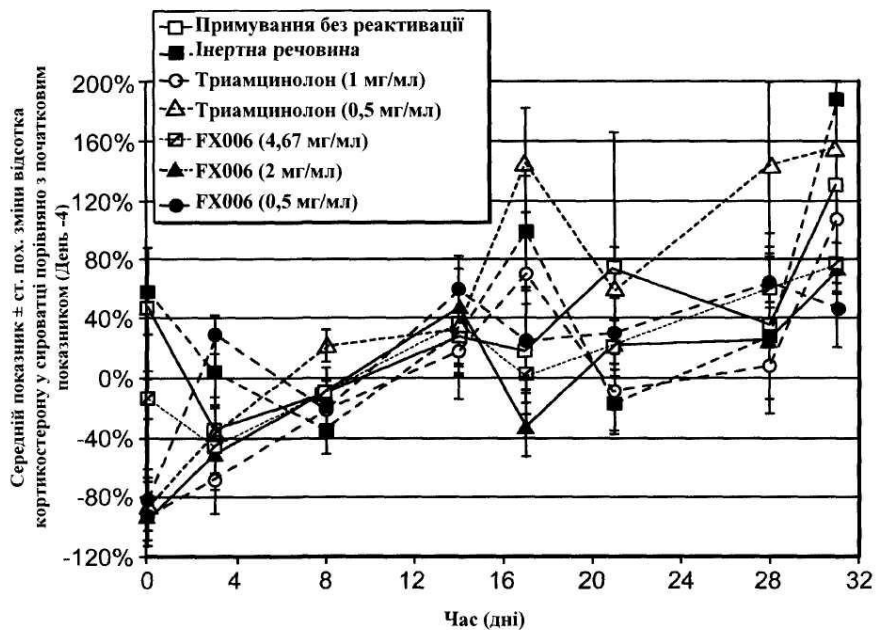
ФІГ. 44С



Пікова больова реакція після реактивації колінного артриту

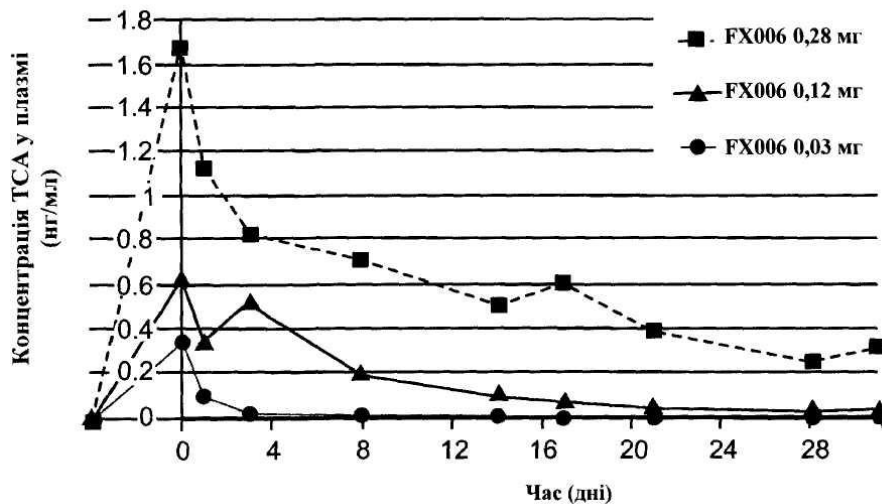
ФІГ. 45

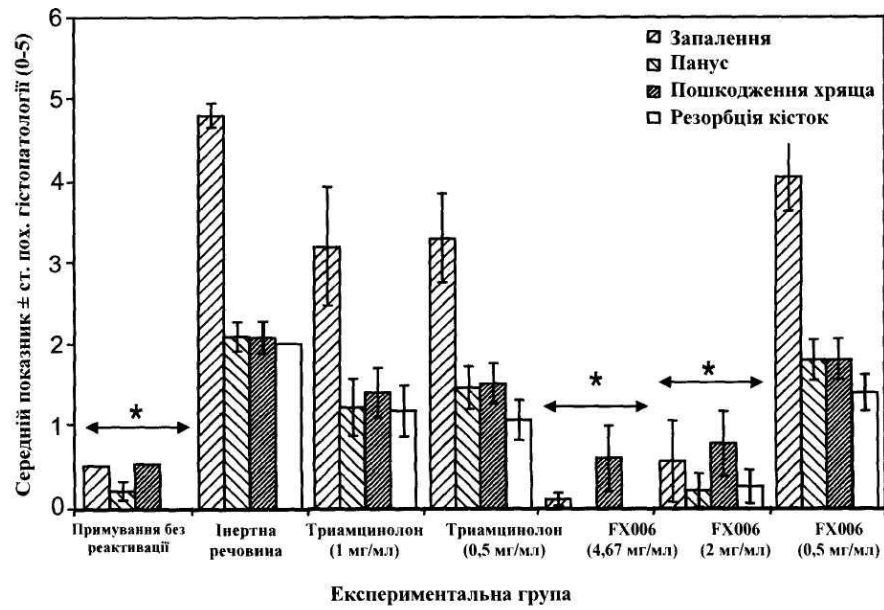
ФІГ. 46



ФІГ. 47А

ФІГ. 47В





ФІГ. 48

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601