

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043664**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.09**

(21) Номер заявки  
**201892819**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.05.31**

(51) Int. Cl. *A61K 8/64* (2006.01)  
*A61K 38/12* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)  
*C07K 7/64* (2006.01)

---

(54) **БЕТА-ШПИЛЕЧНЫЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ЭЛАСТАЗЫ, И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В ВИДЕ АЭРОЗОЛЯ**

---

(31) **16020210.7**

(32) **2016.05.31**

(33) **EP**

(43) **2019.05.31**

(86) **PCT/EP2017/025157**

(87) **WO 2017/207118 2017.12.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ПОЛИФОР АГ (CH)**

(56) WO-A1-2006087001  
WO-A1-2015096872  
WO-A1-2015096873  
WO-A2-2007091266  
WO-A1-9819694  
WO-A1-2007090646  
WO-A2-2006079019  
WO-A1-2008025560  
EP-A1-2567691

(72) Изобретатель:

**Брейнзел Пит (NL), Циммерманн  
Йоханн (DE), Барт Филип (CH),  
Шевалье Эрик (FR), Лудин Кристиан  
(CH), Келлер Манфред (DE)**

(74) Представитель:

**Квашнин В.П. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к фармацевтическим аэрозолям, содержащим β-спилечный пептидомиметик формулы цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или его фармацевтически приемлемую соль, обладающий ингибирующей активностью в отношении нейтрофильной эластазы человека. Изобретение дополнительно относится к твердым или жидким фармацевтическим композициям и наборам для получения и введения указанных аэрозолей. Изобретение можно применять для предупреждения, сдерживания или лечения заболеваний легких, таких как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекций или заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека. Таким образом, изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому аэрозолю, содержащей(-ему) активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

---

**043664 B1**

**043664 B1**

### Область техники

Изобретение относится к фармацевтическим аэрозолям, содержащим  $\infty$ -спилечный пептидомиметик формулы цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или его фармацевтически приемлемую соль, который конкретно описан в WO 2006/087001 A1, и обладающим ингибирующей активностью в отношении нейтрофильной эластазы человека. Изобретение дополнительно относится к твердым или жидким фармацевтическим композициям и наборам для получения и введения указанных аэрозолей. Изобретение можно применять для предупреждения, сдерживания или лечения заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, например, заболеваний легких, таких как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекций легких, вызывающих заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека. Таким образом, изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции или фармацевтическому аэрозолю, содержащей(-ему) активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболевания или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

### Уровень техники

Нейтрофильная эластаза человека (НЭ человека), член семейства сериновых протеаз, является важной терапевтической мишенью. Совместно с катепсином G и протеиназой 3 она непосредственно задействована при модуляции активности цитокинов и их рецепторов. В частности, в участках воспаления НЭ человека высвобождается в высоких концентрациях из инфильтрирующих полиморфонуклеарных клеток при сильной временной корреляции с повышением уровня воспалительных цитокинов, что явным образом указывает на то, что данная протеаза задействована в регулировании биоактивности и доступности цитокинов (U. Bank, S. Ansoerge, J. Leukoc. Biol. 2001, 69, 177-90). Как известно, НЭ человека отвечает, главным образом, за внеклеточный протеолиз и участвует в повреждении ткани за счет катализа гидролиза разнообразных макромолекул матрикса, белков плазмы, медиаторов воспаления и рецепторов клеточной поверхности, вызывая важные местные и системные последствия (C. A. Oven; E. J. Campbell; J. Leukoc. Biol. 1999, 65, 137-150). Таким образом, ингибиторы НЭ человека являются ценными новыми потенциальными лекарственными средствами при инфекционных воспалительных заболеваниях, включая заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), кистозный фиброз (КФ) и ишемическое реперфузионное повреждение (H. Ohbayashi, Expert Opin. Investig. Drugs 2002, 77, 965-980; B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier, Biochimie 2008, 90, 227). Они могут удовлетворить существенную потребность в новых способах терапии для эффективного предупреждения или лечения и/или ослабления указанных заболеваний или состояний.

Способы введения могут быть классифицированы по тому эффекту, который оказывает лекарственное средство, на местные (местное введение) или системные (энтеральное или парентеральное введение). Доставку фармацевтических средств в бронхи и легкие (внутрилегочная доставка лекарственных средств) используют для местного лечения заболеваний и состояний дыхательной системы. Тем не менее, также была продемонстрирована возможность применения ингаляции в качестве альтернативного способа введения для лечения системных заболеваний, при котором для всасывания доступна большая поверхность легких (J. S. Patton, P. R. Byron, Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 6, 67-74; M. Hohenegger, Curr. Pharm. Des. 2010, 16, 2484-2492).

В частности, лекарственные вещества можно доставлять в дыхательную систему в виде аэрозолей сухих порошков или аэрозолей жидких частиц, причем последние могут представлять собой растворы или дисперсии, такие как суспензии лекарственного вещества. Для превращения твердой или жидкой композиции в аэрозоль для ингаляции были разработаны разнообразные устройства. Для превращения растворов или суспензий лекарственных веществ на водной основе в ингаляционные аэрозоли обычно используют небулайзеры. Они особенно подходят для заболеваний, при которых требуется введение высоких доз в легкие, например, КФ, и для пациентов, например, детей, которые не могут регулировать или поддерживать скорость расхода аэрозоля, что может требоваться при использовании других ингаляционных устройств (M. Knoch, M. Keller, Expert Opin. Drug Del. 2005, 2, 377-390).

Ингаляция лекарственных веществ может быть благоприятной для профилактики и/или лечения инфекций дыхательных путей и/или заболеваний, связанных с активностью нейтрофильной эластазы. Известны доказательства того, что инфильтрация дыхательных путей нейтрофилами приводит к увеличению уровня нейтрофильной эластазы во внеклеточном пространстве и тем самым индуцирует ее отрицательные эффекты. В мышинной модели провокации аллергеном нейтрофилов можно показать, что ингибирование нейтрофильной эластазы сивелестатом ослабляет гиперчувствительность и воспаление дыхательных путей (H. Koga, N. Miyahara et al., Respir. Res. 2013, 14:8). В другой модели было показано, что доставка негликозилированного g1alphaPI, рекомбинантной формы ингибитора эластазы, ингибитора альфа-1-протеиназы (alpha1PI), на поверхность дыхательных путей у мышей CD-1 путем интраназальной

инстилляцией обеспечивала высокую защиту от повреждения, опосредованного эластазой, даже более выраженную по сравнению с гликозилированным alpha1PI, выделенным из крови. Полученные результаты позволяют предположить, что доставка galpha1PI в виде аэрозоля может быть эффективной стратегией для борьбы с опосредованной эластазой патофизиологией, связанной с кистозным фиброзом легких. Недавно Р. Сикмайер (R. Siekmeier) обобщил результаты завершенных на момент подачи заявки клинических исследований, в которых изучали осаждение ингалируемого alpha1PI в легких пациентов с врожденным дефицитом alpha1PI или кистозным фиброзом (Eur. J. Med. Res. 2010, 15 [Suppl. II], 164). Для обоих терапевтических показаний в большинстве исследований было показано, что ингаляционное введение alpha1PI может представлять собой высокоактивный способ терапии для нейтрализации избытка воспалительных белков и нейтрофильной эластазы. Несмотря на то, что указанные последними эффекты сами по себе не приводят к улучшению функции легких у пациента, значительное уменьшение воспаления дыхательных путей после введения alpha1PI может предупреждать структурные изменения легких (M. Griese, P. Latzin et al., Eur. Respir. J. 2007, 29, 240).

В общем случае, преимущество доставки лекарственного вещества путем ингаляции заключается в том, что она позволяет доставлять достаточные терапевтические дозы лекарственного вещества непосредственно в основной участок действия, например, в случае респираторных заболеваний, и при этом минимизирует риски системной токсичности. Кроме того, можно избежать появления неоптимальной фармакокинетики и/или фармакодинамики, связанной с системным действием лекарственного средства. Помимо этого, ингаляция (на дому) является более удобным способом введения по сравнению с внутривенной инъекцией (в терапевтических отделениях).

При этом эффективность терапии на основе ингаляционной доставки лекарственного вещества зависит, главным образом, от выбранного лекарственного вещества, фармацевтической композиции, подходящей для ингаляции, и применяемого устройства. Таким образом, существует высокая потребность в дополнительных фармацевтических композициях, аэрозолях и терапевтических наборах, которые подходят для предупреждения, сдерживания или лечения заболеваний или состояний, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, которые могли бы обеспечивать улучшенные результаты по сравнению с известными в настоящее время способами терапии и/или устранять недостатки известных в настоящее время способов терапии.

#### **Краткое описание изобретения**

В изобретении предложен фармацевтический аэрозоль для внутрилегочного введения, содержащий дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу. Дисперсная жидкая фаза содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль. Капли дисперсной фазы имеют массовый медианный диаметр от примерно 1,5 мкм до примерно 5 мкм, причем распределение капель по размерам имеет стандартное геометрическое отклонение от примерно 1,2 до примерно 1,7. Кроме того, в изобретении предложен фармацевтический аэрозоль для внутрилегочного введения, содержащий дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Согласно другому аспекту в изобретении предложены жидкие и твердые фармацевтические композиции, из которых может быть получен аэрозоль, описанный выше. Жидкая композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 мг/мл до примерно 100 мг/мл, предпочтительно в диапазоне от примерно 17 мг/мл до примерно 95 мг/мл или от примерно 35 мг/мл до примерно 95 мг/мл, соответственно, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 70 мг/мл до примерно 95 мг/мл.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен набор, содержащий небулайзер и жидкую или твердую композицию, где небулайзер выполнен с возможностью распыления жидкой композиции в виде аэрозоля, как описано выше. Кроме того, в изобретении предложен набор, содержащий небулайзер и жидкую или твердую композицию, где небулайзер выполнен с возможностью распыления жидкой композиции в виде аэрозоля, как описано выше, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Согласно другому аспекту в изобретении дополнительно описан способ получения и доставки аэрозоля для внутрилегочного введения. Способ включает стадию обеспечения жидкой фармацевтической композиции, содержащей активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100, предпочтительно в диапазоне от примерно 17 до примерно 95 или от примерно 35 до примерно 95, соответственно, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 70 до примерно 95 мг/мл, или обеспечения твердой фармацевтической композиции для получения жидкой композиции, где

композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, причем твердая композиция растворима или диспергируется в водном жидком растворителе, и жидкая композиция содержит активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100, предпочтительно в диапазоне от примерно 17 до примерно 95 или от примерно 35 до примерно 95, соответственно, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 70 до примерно 95 мл/мл, и стадию обеспечения небулайзера, который может распылять указанную жидкую фармацевтическую композицию со средней скоростью доставки по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в минуту, где небулайзер дополнительно выполнен с возможностью распыления аэрозоля, содержащего дисперсную жидкую фазу, имеющую массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм и распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7. На следующей стадии обеспечивают работу небулайзера с обеспечением распыления жидкой фармацевтической композиции, которую в конечном итоге могут вдыхать млекопитающие, более предпочтительно, субъект-человек.

Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен набор, содержащий активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль и вкладыш, где вкладыш содержит инструкции по лечению у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, с применением активного соединения.

#### Краткое описание фигур

На фиг. 1 и 2 показано действие цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), вводимого путем ингаляции, в модели LPS/fMLP активации нейтрофилов у крыс. Проводили анализ активности нейтрофильной эластазы в надосадочной жидкости БАЛ из трахеи мертвых крыс. Приведено сравнение полученных данных с контрольным опытом, где использовали носитель. Данные изображены в виде средних значений (фиг. 1) и отдельных значений, указанных совместно со средними значениями и СОС (фиг. 2).

На фиг. 3 показаны кривые зависимости средней концентрации в плазме от времени при однократном ингаляционном введении увеличивающихся доз (80, 160 и 320 мг в группе) цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) пациентам с кистозным фиброзом. На указанных кривых показаны типовые профили, схожие с профилями кривых, полученных при ингаляционном введении сравнимых доз активного соединения здоровым субъектам.

На фиг. 4 показаны средние концентрации в мокроте цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), вводимого путем ингаляции пациентам с кистозным фиброзом после однократного введения увеличивающихся доз (80, 160 и 320 мг в группе). Показана зависимость полученных данных от времени. При сравнении концентраций активного соединения в мокроте (фиг. 4) и плазме (фиг. 3) показано, что концентрации активного соединения в мокроте примерно в  $10^3$  раз выше по сравнению с концентрацией в плазме.

На фиг. 5 показано действие в отношении активной нейтрофильной эластазы в мокроте пациентов с кистозным фиброзом, индуцированное цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), вводимым путем ингаляции пациентам с кистозным фиброзом после однократного введения увеличивающихся доз (80, 160 и 320 мг в группе). Показана зависимость полученных данных от времени, указаны средние значения. Кроме того, изображены данные в отношении плацебо.

Можно сделать вывод о значительном ингибировании (>90%) активной эластазы в мокроте через несколько часов после введения одной дозы активного соединения во всех группах, где это введение проводили.

#### Подробное описание изобретения

Согласно первому аспекту в изобретении предложен фармацевтический аэрозоль для внутрилегочного введения, содержащий дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу. Дисперсная жидкая фаза содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль. Капли дисперсной фазы имеют массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм, причем распределение капель по размерам имеет стандартное геометрическое отклонение от примерно 1,2 до примерно 1,7.

Аэрозоль согласно настоящему изобретению предназначен для внутрилегочной доставки, которую предпочтительно проводят путем пероральной ингаляции аэрозоля. При использовании в настоящем описании и формуле изобретения внутрилегочная доставка обозначает доставку аэрозоля в любую часть

или специфическую область в легких, включая так называемые глубокие легкие, периферические легкие, альвеолы, бронхи и бронхиолы.

Состояния специфических участков легких, предупреждение, сдерживание или лечение которых у млекопитающих, более предпочтительно у субъекта-человека, может быть эффективным, включают заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, например, в частности, заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

При использовании в настоящем описании и формуле изобретения аэрозоль представляет собой дисперсию твердой и/или жидкой фазы в газовой фазе. Дисперсная фаза, также называемая дискретной фазой, содержит совокупность твердых и/или жидких частиц. Оба основных физических типа аэрозолей, т.е. твердые и жидкие дисперсии в газовой фазе, можно применять в качестве фармацевтических аэрозолей.

Согласно настоящему изобретению аэрозоль содержит дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу. Указанные аэрозоли иногда называют "аэрозолями жидких частиц" или распыленными жидкостями. Следует отметить, что требование наличия дисперсной жидкой фазы не исключает присутствия твердой фазы. В частности, дисперсная жидкая фаза как таковая может представлять собой дисперсию, такую как суспензия твердых частиц в жидкости.

Непрерывная газовая фаза может быть выбрана из любого газа или смеси газов, который(-ая) является фармацевтически приемлемым(-ой). Например, воздух чаще всего используется в качестве газовой фазы при ингаляционной терапии с применением небулайзеров в качестве генераторов аэрозолей. В качестве альтернативы можно применять другие газы и газовые смеси, такие как воздух, обогащенный кислородом, или смеси азота и кислорода. Применение воздуха в качестве непрерывной газовой фазы является наиболее предпочтительным.

Активное соединение представляет собой цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, обладающий(-ую) ингибирующей активностью в отношении нейтрофильной эластазы человека. Структурно активное соединение представляет собой гомодетный циклический тридекапептид, где OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту, и <sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин. Сокращения (3-буквенный код) остальных аминокислотных остатков являются общепринятыми. Все аминокислотные остатки имеют L-конфигурацию за исключением остатка D-пролина.

Следует понимать, что при использовании в настоящем описании и формуле изобретения активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) включает соответствующие сольваты.

Сольваты, а также соли, относятся к тем формам, в которых активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) можно применять в качестве активного ингредиента в фармацевтической композиции.

Соли представляют собой нейтральные соединения, состоящие из ионов, т.е. катионов и анионов. Если активное соединение может действовать как кислота, то потенциальные подходящие соли могут быть получены с использованием неорганических катионов, таких как натрий, калий, кальций, магний и/или аммония, или органических катионов, таких как те, что получены из аргинина, лизина, глицина и/или этилендиамина. Если активное соединение (или его фрагмент) может действовать как основание, например, как в случае остатка Lys, который является одним из аминокислотных остатков в цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), то потенциальные подходящие соли могут быть получены с использованием неорганических анионов, таких как хлорид, бромид, йодид, фосфат (одно- или двухосновный), сульфат, нитрат, ацетат, трифторацетат, пропионат, бутират, малеат, фумарат, метансульфонат, этансульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, n-пропилсульфонат, изопропилсульфонат, лактат, малат и/или цитрат.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" или "фармацевтическая соль" используют для описания способного к ионизации лекарственного средства или активного соединения, объединенного с противоионом с получением нейтрального комплекса. Превращение лекарственного средства или активного соединения в соль указанным способом, например, может увеличивать его химическую стабильность, упрощать введение комплекса и/или позволяет регулировать фармакокинетический профиль агента.

В предпочтительном варианте реализации изобретения противоион активного соединения представляет собой ацетатный ион.

Аэрозоль дополнительно характеризуется тем, что капли дисперсной жидкой фазы имеют массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм, где распределение капель по размерам имеет стандартное геометрическое отклонение от примерно 1,2 до примерно 1,7. Массовый медианный диаметр (ММД) при использовании в настоящем описании и формуле изобретения обозначает массовый медианный диаметр дисперсной жидкой фазы, измеренный путем лазерной дифракции. Известны различные коммерчески доступные аналитические устройства, подходящие для определения ММД, такие

как Malvern MasterSizer X или Malvern SprayTec. Геометрическое распределение, имеющее стандартное геометрическое отклонение (GSD), распыленных жидких частиц или капель может быть определено одновременно с ММД. GSD описывает разброс множества числовых значений, где предпочтительное среднее значение является средним геометрическим.

В предпочтительном варианте реализации аэрозоль предназначен для внутрилегочной доставки, и дисперсная жидкая фаза указанного аэрозоля имеет ММД в диапазоне от примерно 2,0 до примерно 4,5 мкм и GSD в диапазоне от примерно 1,2 до примерно 1,7. Более предпочтительно аэрозоль согласно настоящему изобретению имеет ММД в диапазоне от примерно 2,5 до примерно 3,5 мкм и GSD в диапазоне от примерно 1,4 до примерно 1,6. Каждая из указанной совокупности комбинаций особенно подходит для обеспечения высокой локальной концентрации активного соединения в легких, включая бронхи и бронхиолы, по сравнению с количеством распыленного активного соединения.

В другом предпочтительном варианте реализации обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со скоростью по меньшей мере примерно 0,1 мл/мин. В другом варианте реализации (общий) расход, представляющий собой скорость, с которой обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля, составляет по меньшей мере примерно 0,150 или по меньшей мере примерно 150 мг/мин для аэрозолей жидких частиц, плотность которых - в практических целях - близка к 1 г/мл, т.е. находится в диапазоне от примерно 0,95 до примерно 1,05 г/мл. В дополнительных вариантах реализации расход находится в диапазоне от примерно 200 до примерно 700 или от примерно 250 до примерно 650 мг/мин, соответственно.

В другом предпочтительном варианте реализации обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со средней скоростью доставки по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в минуту. (Средняя) скорость доставки лекарственного средства или активного соединения представляет собой один из двух дискретных количественных показателей или параметров, определенных и измеренных согласно Евр. фарм. (Европейская фармакопея) 2.9.44 и/или USP (Фармакопея США) 1601, которые позволяют определить количество лекарственного средства или активного соединения, которое планируется вводить пациенту в период лечения. В дополнительных вариантах реализации средняя скорость доставки активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от примерно 3 до примерно 25 мг в мин или в диапазоне от примерно 5 до примерно 18 мг в мин, соответственно.

Подходящие генераторы аэрозолей, в частности небулайзеры, которые подходят для получения аэрозоля(-ей), описанные в настоящем изобретении и формуле изобретения, более подробно обсуждаются ниже.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к жидкой фармацевтической композиции для получения аэрозоля, как описано выше, содержащей активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл.

Жидкая фармацевтическая композиция, как определено в настоящем описании и формуле изобретения, представляет собой жидкий материал, содержащий по меньшей мере одно активное соединение и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое, по существу фармакологически инертное вспомогательное вещество. Следует отметить, что термин "жидкая композиция" не обязательно означает, что в ней отсутствует твердый материал. Например, жидкая суспензия, представляющая собой дисперсию твердых частиц в непрерывной жидкой фазе, также включена в определение приведенного выше термина.

Предпочтительно жидкая композиция, из которой получают аэрозоль, представляет собой водную композицию; следовательно, вода является основным жидким компонентом указанной композиции. Следует избегать использования растворителей и соразтворителей, отличных от воды. В другом варианте реализации композиция содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% воды. В другом варианте реализации по меньшей мере примерно 90 мас.% жидких компонентов композиции составляет вода.

Если использование неводных растворителей, таких как этанол, глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, невозможно исключить, то вспомогательное вещество следует выбирать с осторожностью, учитывая его физиологическую приемлемость и терапевтическое применение композиции. Согласно предпочтительному варианту реализации композиция по существу не содержит неводные растворители.

Концентрация активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в жидкой композиции находится в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл. Предпочтительно концентрация указанного выше активного соединения или любой его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от примерно 17 до примерно 95 или от примерно 35 до примерно 95 мг/мл, соответственно, или более предпочтительно от примерно 70 до примерно 95 мг/мл. Высокая концентрация активного соединения в композиции, подходящей для распыления, повышает удобство использования и способствует соблюдению пациентом схемы лечения: Чем выше указанная концентрация, тем меньше общий объем жидкой композиции, содержащей эффек-

тивную дозу активного соединения для ингаляции, и тем меньше период времени, необходимый для ингаляции указанной эффективной дозы.

Динамическая вязкость жидкой композиции влияет на эффективность распыления и распределение по размерам частиц аэрозоля, получаемого распылением. Динамическую вязкость предпочтительно следует регулировать в диапазоне от примерно 0,8 до примерно 1,7 мПа·с. В других вариантах реализации динамическая вязкость находится в диапазоне от примерно 1,0 до примерно 1,7 или в диапазоне от примерно 1,2 до примерно 1,6 мПа·с, соответственно.

Для получения аэрозоля, наиболее эффективного для внутрилегочного введения, поверхностное натяжение жидкой композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно следует регулировать в диапазоне от примерно 25 до примерно 80, более предпочтительно в диапазоне от примерно 30 до примерно 70 или еще более предпочтительно в диапазоне от примерно 45 до примерно 55 мН/м.

В общем случае качество аэрозоля и эффективность распыления могут быть ухудшены в области нижней границы диапазонов приведенных выше вариантов реализации; тем не менее, результаты исследований, описанных ниже, показывают, что этот аспект не изменяет в значительной степени характеристики жидких композиций согласно настоящему изобретению.

В данной области техники хорошо известно, что добавление поверхностно-активного вещества в жидкую водную композицию может приводить к значительному уменьшению поверхностного натяжения по сравнению с водой или физиологическим буферным раствором. Таким образом, в каждом случае нужно искать компромисс в зависимости от предполагаемого применения.

Для хорошей переносимости аэрозоль должен - насколько это возможно - иметь физиологическую тоничность или осмолярность. Таким образом, в состав желательно включать осмотически активное вспомогательное вещество для контролирования осмолярности аэрозоля. Указанное вспомогательное вещество или вспомогательные вещества, например, при использовании комбинации веществ, следует выбирать таким образом, чтобы достигать идеальной осмолярности аэрозоля, которая не отличается в значительной степени от физиологических жидкостей, т.е. составляет примерно 150 мОсмоль/кг. Тем не менее, снова требуется находить компромисс между физико-химическими и/или фармацевтическими требованиями с одной стороны и физиологическими требованиями с другой. В общем случае осмолярность примерно до 800 мОсмоль/кг может быть приемлемой. В частности, осмолярность в диапазоне от примерно 200 до примерно 600 мОсмоль/кг является предпочтительной. В дополнительных вариантах реализации осмолярность находится в диапазоне от примерно 250 до примерно 500 или в диапазоне от примерно 300 до примерно 450 мОсмоль/кг, соответственно.

Одним из подходов для увеличения эффективности и/или активности композиции может являться увеличение времени локального удерживания композиции после осаждения аэрозоля в целевых участках. Например, продленное время удерживания осажденной композиции в легких может увеличивать продолжительность непрерывного воздействия активного соединения в месте действия. В то же время, это может снижать требуемую частоту введения и тем самым повышает удобство использования и способствует соблюдению пациентом схемы лечения.

Для обеспечения продолжительного удерживания активного соединения в общем случае можно следовать различным стратегиям получения составов, например, превращать активное соединение с высокой растворимостью в воде в менее растворимую твердую форму, такую как слаборастворимая соль. Следовательно, соединение будет присутствовать в аэрозоле в нерастворенной форме, такой как форма микро- или наносуспензии. При осаждении каплей аэрозоля жидкая фаза композиции объединяется с физиологической жидкостью, например, со слизью, после чего лекарственное средство начинает растворяться.

Другая стратегия получения состава основана на том факте, что полимерное(-ые) вспомогательное(-ые) вещество(-а), такое(-ие), как описано ниже, может(-гут) влиять на высвобождение активного соединения из состава и/или на продолжительность локального удерживания композиции после осаждения в целевой ткани. Таким образом, указанные вспомогательные вещества также влияют и на локальную биодоступность активного соединения в месте действия.

В одном из предпочтительных вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль включают в состав совместно с полимерным вспомогательным веществом, обеспечивающим замедленное высвобождение и продленное локальное удерживание. Потенциально подходящие полимеры включают, в частности, фармацевтически приемлемые водорастворимые или диспергируемые в воде полимеры, такие как метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, альгинат, галактоманнан, декстран, агар, гуаровая камедь, трагакант и их смеси.

Если в жидкой композиции согласно настоящему изобретению содержатся одно или несколько полимерных вспомогательных веществ, то следует внимательно следить за динамической вязкостью такой композиции для обеспечения эффективного распыления. Таким образом, динамическая вязкость не должна превышать примерно 1,7 мПа·с. В общем случае для определения содержания полимера(-ов) в указанной жидкой композиции следует учитывать фактический класс полимера(-ов) и наличие других

вспомогательных веществ.

Как известно, другие вспомогательные вещества, а именно комплексообразующие агенты, такие как циклодекстрины, соли двух- или многовалентных металлов, такие как соли кальция, магния или алюминия, хелатообразующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота, включая ее соли, или амфифильные агенты, такие как фосфолипиды или лецитины, могут продлевать высвобождение активного соединения примерно таким же образом, что и, например, полимерные вспомогательные вещества.

Жидкая композиция согласно настоящему изобретению может содержать дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, например, осмотические агенты, такие как неорганические соли; вспомогательные вещества для регулирования и/или буферизации pH, такие как органические или неорганические соли, кислоты и основания, объемообразующие агенты и лиофилизирующие добавки, такие как сахароза и лактоза, сахарные спирты, такие как маннит, сорбит и ксилит, стабилизаторы и антиоксиданты, такие как витамин E, включая его производные, ликопен, включая его производные, и аскорбиновая кислота, ионные и неионные поверхностно-активные вещества, такие как фосфолипиды и полисорбаты, агенты, модифицирующие вкус, разрыхлители, красители, подсластители и/или вкусоароматические добавки.

В одном из предпочтительных вариантов реализации один или более осмотических агентов, таких как хлорид натрия, вводят в композицию для регулирования осмолярности до значения в предпочтительном диапазоне, таком как отмечено выше в настоящем изобретении. В более предпочтительном варианте реализации осмотический агент представляет собой хлорид натрия.

Для обеспечения хорошо переносимого аэрозоля препарат согласно настоящему изобретению следует регулировать до достижения допустимого значения pH. Термин "допустимый" указывает на то, что могут существовать различия между фармацевтическими и физиологическими требованиями, и необходимо найти компромисс, чтобы, например, с одной стороны, препарат имел достаточную стабильность при хранении, но с другой стороны сохранял хорошую переносимость. Предпочтительно значение pH находится в слабокислой или нейтральной области, т.е. составляет от примерно 4 до примерно 8. В общем случае изменения к слабокислым условиям переносятся лучше по сравнению со сдвигом в щелочную область. Особенно предпочтительной является композиция, имеющая pH в диапазоне от примерно 4,5 до примерно 7,5.

Для регулирования pH композиции согласно настоящему изобретению и/или буферизации указанной композиции можно применять физиологически приемлемые кислоты, основания, соли и их комбинации. Вспомогательные вещества, подходящие для уменьшения pH и/или в качестве кислотных компонентов буферной системы, представляют собой сильные минеральные кислоты, такие как серная кислота и хлороводородная кислота. Кроме того, можно применять неорганические и органические кислоты средней силы, такие как фосфорная кислота, лимонная кислота, винная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, метионин, молочная кислота, уксусная кислота, глюкуроновая кислота, а также кислые соли, такие как гидрофосфаты натрия или калия. Вспомогательные вещества, подходящие для увеличения pH и/или в качестве основных компонентов буферной системы, представляют собой минеральные основания, такие как гидроксид натрия, или другие гидроксиды и оксиды щелочных и щелочноземельных металлов, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, или основные соли аммония, такие как гидроксид аммония, ацетат аммония, или основные аминокислоты, такие как лизин, или карбонаты, такие как карбонат натрия или магния, гидрокарбонат натрия, или цитраты, такие как цитрат натрия.

В предпочтительном варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество для регулирования pH. В более предпочтительном варианте реализации указанное вспомогательное вещество представляет собой гидроксид натрия.

Главным образом, по фармацевтическим причинам может требоваться химическая стабилизация композиции согласно настоящему изобретению с применением дополнительных добавок. Наиболее распространенные реакции разложения активного соединения с известной химической структурой в водных препаратах включают, в частности, реакции гидролиза, прохождение которых может быть ограничено, главным образом, при выборе оптимального pH, а также реакции окисления. Так как активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) содержит остаток лизина, имеющий первичную аминогруппу, то последний, например, может быть восприимчив к воздействию окислителей. Таким образом, добавление антиоксиданта или антиоксиданта в комбинации с синергическим агентом может быть целесообразным или необходимым.

Антиоксиданты представляют собой натуральные или синтетические вещества, которые могут предотвращать или ингибировать окисление активного соединения. Антиоксиданты, главным образом, представляют собой адъюванты, которые окисляются и/или действуют в качестве восстановителей, такие как токоферола ацетат, ликопен, восстановленный глутатион, каталаза, пероксиддисмутаза. Дополнительными подходящими антиоксидантами являются, например, аскорбиновая кислота, аскорбат натрия и другие соли и производные аскорбиновой кислоты, например, аскорбилпальмитат, фумаровая кислота и ее соли, яблочная кислота и ее соли.

Синергические вещества представляют собой вещества, которые не участвуют в окислительных процессах непосредственно в качестве реагентов, но затрудняют указанные процессы посредством кос-



венных механизмов, например, за счет комплексообразования с ионами металлов, которые, как известно, имеют каталитическое действие в окислительных процессах. Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и ее соли и производные, яблочная кислота и ее соли представляют собой указанные синергические вещества, которые могут действовать в качестве хелатообразующих агентов.

В одном из вариантов реализации композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере один антиоксидант. В дополнительном варианте реализации композиция содержит одновременно антиоксидант и хелатообразующий агент.

Как отмечалось выше, композиция согласно настоящему изобретению может содержать вспомогательное вещество, влияющее на вкус. Плохой вкус является исключительно неприятным и раздражающим, особенно при ингаляционном введении, и может приводить к несоблюдению схемы лечения и, соответственно, эффективности терапии. Пациент ощущает плохой вкус при осаждении части аэрозоля в полости рта и глотке во время ингаляции. Даже если оптимизировать размер частиц аэрозоля таким образом, чтобы только небольшая фракция препарата осаждалась в указанных выше областях (причем указанная фракция становится недоступной для терапии, если только слизистая оболочка полости рта, глотки или носа не является целевой тканью), в настоящее время практически невозможно уменьшить указанную фракцию препарата до такой степени, чтобы плохой вкус активного соединения перестал ощущаться. Таким образом, улучшение вкуса композиции или маскировка вкуса активного соединения могут быть критически важными.

Для улучшения вкуса композиции в состав можно включать одно или более потенциально эффективных вспомогательных веществ из группы Сахаров, сахарных спиртов, солей, вкусоароматических добавок, комплексообразующих агентов, полимеров, подсластителей, таких как сахарин натрия, аспартам, поверхностно-активных веществ.

В предпочтительном варианте реализации композиция согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, модифицирующее вкус. В более предпочтительном варианте реализации указанное вспомогательное вещество, модифицирующее вкус, представляет собой сахарин натрия.

В другом варианте реализации композиция содержит дополнительное активное соединение, комбинация которого с активным соединением цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) имеет комбинированный, или в идеальном случае синергический, терапевтический эффект.

В том случае, если жидкий состав для распыления не имеет достаточно продолжительный срок хранения, чтобы его можно было реализовывать на рынке, то вместо этого он может быть обеспечен в виде твердой композиции. Указанная твердая композиция в общем случае может иметь увеличенный срок хранения по сравнению с жидкой композицией.

Твердая композиция согласно настоящему изобретению содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно вспомогательное вещество. В общем случае можно выбирать такие же вспомогательные вещества, что уже были описаны выше. В зависимости от способа/процесса получения твердой композиции можно применять одно или более дополнительных вспомогательных веществ. Если твердую композицию, например, получают путем сушки замораживанием (лиофилизации), которая является одним из предпочтительных способов получения указанных твердых композиций, то можно эффективно включать по меньшей мере один объемобразующий агент и/или лиофилизирующую добавку, например, сахар, такой как сахароза, фруктоза, глюкоза, трегалоза, или сахарный спирт, такой как маннит, сорбит, ксилит, изомальт.

Твердая композиция дополнительно характеризуется тем, что она растворима или диспергируется в жидком водном растворителе. Согласно определению, данному в настоящем описании и формуле изобретения, термин "растворимый" означает, что твердую композицию можно объединять с жидким водным растворителем с получением раствора или коллоидного раствора, при этом термин "диспергируемый" включает образование жидких дисперсий, в частности, эмульсий и микросуспензий. Термин "водный" означает, что основным жидким компонентом растворителя является вода. Следует избегать использования растворителей и соразтворителей, отличных от воды. В другом варианте реализации жидкий водный растворитель содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% воды. В еще одном варианте реализации по меньшей мере примерно 90 мас.% жидких компонентов растворителя составляет вода. Если использование неводных растворителей, таких как этанол, глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, невозможно исключить, то вспомогательное вещество следует выбирать с осторожностью, учитывая его физиологическую приемлемость и терапевтическое применение композиции. Согласно предпочтительному варианту реализации композиция по существу не содержит неводные растворители. Если использование неводных растворителей, таких как этанол, глицерин, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, невозможно исключить, то следует принимать меры предосторожности, такие как описано выше. Согласно другому предпочтительному варианту реализации водный растворитель для растворения или диспергирования твердой композиции по существу не содержит неводные растворители.

Количество активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-)

или любой его фармацевтически приемлемой соли в твердой композиции должно соответствовать концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл после растворения или диспергирования в жидком водном растворителе. Более предпочтительно количество указанного выше активного соединения или любой его фармацевтически приемлемой соли должно соответствовать концентрации в диапазоне от примерно 17 до примерно 95 или от примерно 35 до примерно 95, соответственно, или еще более предпочтительно от примерно 70 до примерно 95 мг/мл, после растворения или диспергирования в жидком водном растворителе.

В дополнительном варианте реализации противоион активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) в твердой композиции представляет собой ацетатный ион.

Твердая композиция согласно настоящему изобретению для перерастворения может являться частью фармацевтического набора. Указанный набор предпочтительно содержит твердую композицию в стерильной форме. При использовании в настоящем описании и формуле изобретения термины "стерильный" или "стерильность" определены в соответствии с обычным значением в области фармацевтики и, таким образом, обозначают отсутствие микроорганизмов, способных к воспроизведению. Стерильность определяют в подходящих исследованиях, которые указаны в соответствующих фармакопеях. Согласно существующим научным стандартам гарантированный уровень стерильности (ГУС)  $10^{-6}$ , т.е. подтверждение того, что в стерилизованном изделии жизнеспособные микроорганизмы присутствуют с вероятностью менее чем один на миллион, рассматривают как приемлемый для стерильных препаратов. На практике уровень загрязнения может быть более высоким, и уровень загрязнения препаратов, полученных в асептических условиях, может составлять примерно до  $10^{-3}$ . По практическим причинам трудно требовать обеспечения стерильности в абсолютном значении этого слова. Таким образом, следует понимать, что в настоящем описании и формуле изобретения стерильность композиции согласно настоящему изобретению означает, что указанная композиция удовлетворяет требованиям соответствующей фармакопеи в той части, которая касается стерильности.

Твердую композицию согласно настоящему изобретению можно получать путем обеспечения жидкой композиции, схожей с жидкой композицией, готовой для распыления, и последующей ее сушки, например, путем лиофилизации. "Схожей" означает, что жидкая композиция, из которой получают твердую композицию путем сушки, может не содержать все твердые ингредиенты готовой к использованию жидкой композиции, например, в случае если жидкий носитель для перерастворения подобран таким образом, что содержит одно или более вспомогательных веществ. При этом совершенно необязательно, чтобы концентрации ингредиентов в двух указанных жидких композициях были одинаковыми. Твердую композицию согласно настоящему изобретению можно получать даже путем, например, обеспечения активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли и необязательно по меньшей мере одного вспомогательного вещества в порошковой форме и последующего смешения указанного порошка с порошком, содержащим остальные вспомогательные вещества, для получения конечной порошковой смеси.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен фармацевтический набор для получения и доставки фармацевтического аэрозоля для внутрилечебного введения, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, имеет массовый медианный диаметр от примерно 1,5 мкм до примерно 5 мкм и имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7. Набор дополнительно характеризуется наличием небулайзера для аэрозоля и композиции, содержащей активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл; или наличием небулайзера и твердой фармацевтической композиции для получения жидкой композиции, где композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, причем твердая композиция растворима или диспергируется в жидком водном растворителе, и при этом жидкая композиция содержит активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл.

Небулайзеры представляют собой устройства, которые могут распылять жидкости. Предпочтительно небулайзер, входящий в набор согласно настоящему изобретению, выбран из струйных небулайзеров, ультразвуковых небулайзеров, пьезоэлектрических небулайзеров, струйных небулайзеров Коллисона, электрогидродинамических небулайзеров, капиллярных небулайзеров, небулайзеров с перфорированными мембранами и небулайзеров с перфорированными вибрирующими мембранами (M. Knoch, M. Keller, Expert Opt. Drug Deliv., 2005, 2, 377). Особенно предпочтительными являются пьезоэлектрические, электрогидродинамические небулайзеры и/или небулайзеры с перфорированными мембранами, например, небулайзеры из платформ доставки лекарственных средств Mystic™ (Battelle Pharma [Battelle Memorial Institute], United States), eFlow™ (Pan GmbH, Germany), Aeroneb™, Aeroneb Pro™, Aero Dose™ (Aerogen Inc, United States). Указанные типы небулайзеров особенно эффективны, если аэрозоль требуется доставлять в бронхи и/или легкие.

Предпочтительно небулайзер следует выбирать или настраивать таким образом, чтобы он мог распылять жидкую композицию со скоростью по меньшей мере примерно 0,1 мл/мин. Более предпочтительно небулайзер может обеспечивать (общий) расход (скорость, с которой аэрозоль распыляется из генератора аэрозоля) по меньшей мере примерно 0,150 или по меньшей мере примерно 150 мг/мин в случае жидких композиций, плотность которых - в практических целях - близка к 1 г/мл, т.е. находится в диапазоне от примерно 0,95 до примерно 1,05 г/мл. В дополнительных вариантах реализации расход небулайзера находится в диапазоне от примерно 200 до примерно 700 или от примерно 250 до примерно 650 мг/мин, соответственно.

Небулайзер также предпочтительно следует выбирать или настраивать таким образом, чтобы он мог обеспечивать распыление и высвобождение жидкой композиции со средней скоростью доставки по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в минуту. (Средняя) скорость доставки лекарственного средства или активного соединения является параметром, который определяет количество лекарственного средства или активного соединения, которое планируется вводить пациенту в период лечения. В дополнительных вариантах реализации небулайзер выбран или настроен таким образом, чтобы обеспечивать среднюю скорость доставки активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от примерно 3 до примерно 25 или в диапазоне от примерно 5 до примерно 18 мг в минуту, соответственно.

Согласно дополнительному предпочтительному варианту небулайзер следует выбирать или настраивать таким образом, чтобы он мог обеспечивать распыление и высвобождение по меньшей мере примерно 70 мас.% содержащейся дозы активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли, если указанная фракция содержащейся дозы состоит из капель, имеющих массовый медианный диаметр не более чем примерно 5 мкм. Фракцию дисперсной фазы, имеющую размер капель не более чем примерно 5 мкм, часто называют вдыхаемой фракцией, так как капли указанного размера - в отличие от более крупных капель - имеют повышенный шанс осаждения в легких, а не в трахее и глотке. Более предпочтительно по меньшей мере примерно 80 мас.% дозы, введенной в небулайзер, распыляется в виде капель с размером не более чем примерно 5 мкм и высвобождается из устройства. Указанное устройство предпочтительно следует выбирать из необязательно специально настроенного электронного небулайзера, работающего по схеме с вибрирующей перфорированной мембраной, такого как небулайзер из платформы доставки лекарственных средств eFlow™ (Pari GmbH, Germany). Согласно еще более предпочтительным вариантам реализации по меньшей мере примерно 85 и примерно 90 мас.%, соответственно, содержащейся дозы распыляется в виде капель с размером не более чем примерно 5 мкм и высвобождается из устройства.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ получения и доставки аэрозоля для внутрилегочного введения, включающий стадии обеспечения жидкой фармацевтической композиции, содержащей активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл, или обеспечения твердой фармацевтической композиции для получения жидкой композиции, где композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, причем твердая композиция растворима или диспергируется в жидком водном растворителе, и при этом жидкая композиция содержит активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл, и обеспечения небулайзера, который может распылять указанную жидкую фармацевтическую композицию со средней скоростью доставки по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли в минуту, где небулайзер дополнительно выполнен с возможностью обеспечивать высвобождение аэрозоля, содержащего дисперсную жидкую фазу, имеющую массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм и распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7, и обеспечения работы небулайзера с обеспечением распыления жидкой фармацевтической композиции.

Композицию согласно настоящему изобретению, которая может иметь жидкую, исходную твердую или конечную распыленную форму, или фармацевтический набор, содержащий композицию, можно применять для предупреждения, сдерживания или лечения заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, например, заболеваний легких, таких как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекций легких, вызывающих заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

При использовании в настоящем описании термин "предупреждение"/"предупреждать", например, "превентивное лечение" включает профилактическое лечение. В случае превентивного применения фармацевтическую композицию или фармацевтический аэрозоль согласно настоящему изобретению вводят субъекту, у которого подозревают наличие или который имеет риск развития заболеваний или состояний

легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

При использовании в настоящем описании термин "сдерживание" обозначает увеличение периода времени до появления симптома заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, или маркеров, связанных с заболеваниями или состояниями легких, опосредованными или вызванными активностью нейтрофильной эластазы человека, или замедление увеличения тяжести симптома заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека. Кроме того, "сдерживание" при использовании в настоящем описании включает обращение вспять или подавление прогрессирования заболевания. "Подавление" прогрессирования заболевания или осложнений заболевания у субъекта обозначает предупреждение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнений заболевания у субъекта.

Термины "лечение"/"способ лечения" при использовании в настоящем описании включают: (1) задержку появления клинических симптомов нарушения, заболевания или состояния, развивающегося у животного, в частности у млекопитающего и особенно у человека, которое(-ый) может быть поражено(-н) или предрасположено(-н) к нарушению, заболеванию или состоянию, но которое(-ый) еще не ощущает клинические или субклинические симптомы нарушения, заболевания или состояния или у которого они еще не проявились; (2) подавление заболевания или состояния (например, блокировку, уменьшение или задержку развития заболевания или его рецидивов в случае поддерживающего лечения), по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома; и/или (3) облегчение состояния (т.е. обращение вспять нарушения, заболевания или состояния или по меньшей мере одного из его клинических или субклинических симптомов). Благоприятное действие у пациента, которого лечат, может быть статистически значимым или по меньшей мере ощущается пациентом или отмечается лечащим врачом. Тем не менее, должно быть очевидным, что при введении лекарственного средства пациенту для лечения заболевания конечным результатом не всегда будет являться эффективное лечение.

При терапевтическом применении фармацевтическую композицию обычно вводят субъекту, такому как пациент, который уже страдает от заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, в количестве, которое является достаточным для излечения или по меньшей мере частичной блокировки симптомов заболевания или состояния. Эффективное количество для указанного применения зависит от тяжести и течения заболевания, предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и ответа на лекарственные средства и решения лечащего врача.

В том случае, если состояние субъекта не улучшается, фармацевтическую композицию или фармацевтический аэрозоль согласно настоящему изобретению можно вводить постоянно, то есть в течение продолжительного периода времени, включая всю оставшуюся жизнь субъекта, для облегчения или контроля иным образом или ограничения симптомов заболевания или состояния у субъекта.

В том случае, если статус субъекта улучшился, фармацевтическую композицию или фармацевтический аэрозоль согласно настоящему изобретению можно вводить непрерывно; в качестве альтернативы можно временно уменьшать дозу вводимых лекарственных средств или временно прекращать введение на определенный период времени (т.е. на "лекарственные каникулы").

После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля согласно настоящему изобретению. Затем дозировку или частоту введения или оба указанных параметра необязательно уменьшают в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшение состояния сохраняется.

Таким образом, согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль; где OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту; Pro представляет собой D-пролин; и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для применения в способе лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложено применение фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для получения лекарственного средства для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложено применение фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем изобретении, для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложен способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно способ лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем изобретении, например, введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем изобретении.

Термин "фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель" при использовании в настоящем описании относится к носителю или вспомогательному веществу или разбавителю, который подходит для применения у человека и/или животных и не вызывает чрезмерные нежелательные побочные эффекты (такие как токсичность, раздражение и аллергический ответ) при приемлемом отношении польза/риск. Он может представлять собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующий агент или наполнитель для доставки предложенных соединений субъекту.

Определение терапевтически эффективного количества входит в рамки компетенции специалистов в данной области техники, особенно с учетом подробного описания, приведенного в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли может (i) понижать концентрацию активной эластазы в мокроте субъекта, ii) ингибировать активность нейтрофильной эластазы человека в мокроте субъекта. В различных вариантах реализации количество является достаточным для облегчения, ослабления, уменьшения и/или задержки у субъекта одного или более симптомов заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Терапевтически эффективное количество может быть различным в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подвергающегося лечению, массы тела и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и режима введения и может быть легко определено специалистами в данной области техники.

В одном из вариантов реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

В предпочтительном варианте реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, где заболевание легких представляет собой некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или кистозный фиброз (КФ).

В более предпочтительном варианте реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, где заболевание легких представляет собой кистозный фиброз (КФ).

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в виде фармацевтического аэрозоля для внутрилегочной доставки, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; причем

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

(b) имеет массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7.

Предпочтительно обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со скоростью по меньшей мере примерно 0,1 мл дисперсной жидкой фазы в минуту.

Также, предпочтительно обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со средней скоростью доставки по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или его фармацевтически приемлемой соли в минуту.

Предпочтительно обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со скоростью и при средней скорости доставки, такими как описано выше в предпочтительных вариантах реализации.

В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, представляет собой жидкую фармацевтическую композицию для получения аэрозоля, такого как описано в настоящем изобретении, где жидкая фармацевтическая композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100, предпочтительно в диапазоне от примерно 17 до примерно 95 или

от примерно 35 до примерно 95, соответственно, и более предпочтительно в диапазоне от примерно 70 до примерно 95 мг/мл.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен фармацевтический аэрозоль для внутрилегочной доставки, содержащий дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

(b) имеет массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Предпочтительно обеспечивают высвобождение аэрозоля из генератора аэрозоля со скоростью и при средней скорости доставки, такими как описано выше в предпочтительных вариантах реализации.

Также предложено применение фармацевтического аэрозоля, такого как описано в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для получения лекарственного средства для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложено применение фармацевтического аэрозоля, такого как описано в настоящем изобретении, для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложен способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно способ лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение указанному субъекту фармацевтического аэрозоля, такого как описано в настоящем изобретении, например, введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического аэрозоля, такого как описано в настоящем изобретении.

В одном из вариантов реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

В предпочтительном варианте реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, где заболевание легких представляет собой некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или кистозный фиброз (КФ).

В более предпочтительном варианте реализации заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, где заболевание легких представляет собой кистозный фиброз (КФ).

Противоион активного соединения в составе фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, такой, как выше описано для активного соединения, и предпочтительно представляет собой ацетатный ион.

Фармацевтическую композицию или фармацевтический аэрозоль для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, обычно вводят субъекту путем пероральной ингаляции или интратрахеально, предпочтительно путем пероральной ингаляции.

Режим введения активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли, содержащегося в фармацевтической композиции или фармацевтическом аэрозоле, в способах, предложенных в настоящем описании, может быть различным, например, в зависимости от показателя, способа введения и тяжести состояния. В зависимости от способа введения можно вычислять подходящую дозу в соответствии с массой тела, площадью поверхности тела или размером органа. Дополнительные факторы, которые следует учитывать, включают продолжительность и частоту введения, комбинации лекарственных средств, аллергические реакции и

переносимость/ответ на терапию. Количество, например, терапевтически эффективное количество, активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или его фармацевтически приемлемой соли может быть обеспечено в виде одной дозы или нескольких доз для достижения целевого конечного результата лечения.

Частота введения зависит от фармакокинетических параметров вводимого активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли, способа введения и конкретного заболевания, которое лечат. Доза и частота введения также могут зависеть от данных фармакокинетики и фармакодинамики, а также токсичности и терапевтической эффективности. Например, информацию о фармакокинетики и фармакодинамике активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли можно собирать во время доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* и впоследствии подтверждать в клинических испытаниях человека. Таким образом, оценку терапевтически эффективной дозы активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, применяемого в способах, предложенных в настоящем описании, можно изначально проводить в биохимических и/или клеточных исследованиях. Затем можно получить дозировку для животных моделей для определения желательного диапазона концентрации в кровотоке. При проведении исследований на людях будет появляться дополнительная информация, касающаяся соответствующего уровня дозировки и продолжительности лечения при различных заболеваниях и состояниях.

Токсичность и терапевтическую эффективность активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли можно определять стандартными фармацевтическими способами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, например, для измерения LD<sub>50</sub> (дозы, вызывающей гибель 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (дозы, терапевтически эффективной у 50% популяции). Отношение доз, вызывающих токсичность и терапевтическое действие, называют "терапевтическим индексом", который, как правило, выражают как отношение LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>. Соединения, имеющие высокий терапевтический индекс, т.е. те, для которых токсическая доза значительно превышает эффективную дозу, являются предпочтительными. Данные, полученные в указанных исследованиях клеточных культур и дополнительных исследованиях на животных, можно использовать для определения диапазона дозировок для введения человеку. Дозы указанных соединений предпочтительно находятся в диапазоне концентраций в кровотоке, включающем ED<sub>50</sub>, и при этом имеют незначительную токсичность или являются нетоксичными.

Типовой режим лечения включает введение один раз в день, два раза в день, три раза в день, каждый день, через день, раз в три дня, раз в четыре дня, раз в пять дней, раз в шесть дней, два раза в неделю, раз в неделю. Активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль обычно вводят несколько раз. Интервалы между введением отдельных доз могут составлять, например, менее дня, день, два дня, три дня, четыре дня, пять дней, шесть дней или неделю. Комбинацию согласно настоящему изобретению можно вводить в рамках непрерывного непрекращаемого способа лечения. Комбинацию согласно настоящему изобретению также можно вводить согласно режиму, при котором субъекту проводят циклы лечения (циклы введения), прерываемые лекарственными каникулами или периодом, когда лечение не проводят.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе от примерно 0,1 до примерно 10000 мг/день.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе от примерно 5 до примерно 1000 мг/день.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе от примерно 20 до примерно 960 мг/день.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе от примерно 80 до примерно 320 мг/день.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе примерно 20, примерно 60, примерно 120, примерно 240, примерно 480 или примерно 960 мг/день.

В одном из вариантов реализации активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, входящее в состав фармацевтической композиции или фармацевтического аэрозоля для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, вводят субъекту в дозе примерно 80, примерно 160 или примерно 320 мг/день.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен набор для получения и доставки фармацевтического аэрозоля для внутрилегочного введения, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

(b) имеет массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7;

причем набор содержит небулайзер и жидкую композицию, содержащую активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 мг/мл до примерно 100 мг/мл;

или содержит небулайзер и твердую фармацевтическую композицию для получения жидкой композиции, где композиция содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; при этом твердая композиция растворима или диспергируется в жидком водном растворителе, и жидкая композиция содержит активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от примерно 4 до примерно 100 мг/мл, для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложено применение набора, такого как описано в настоящем изобретении, для получения лекарственного средства для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для получения лекарственного средства для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложено применение набора, такого как описано в настоящем изобретении, для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека.

Также предложен способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, предпочтительно способ лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение указанному субъекту фармацевтического аэрозоля, включенного в набор, такой как описано в настоящем изобретении, например, введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтического аэрозоля, включенного в набор, такой как описано в настоящем изобретении.

В одном из вариантов реализации небулайзер, включенный в набор для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, выбран из группы, состоящей из струйных небулайзеров, ультразвуковых небулайзеров, пьезоэлектрических небулайзеров, струйных небулайзеров Коллисона, электрогидродинамических небулайзеров, капиллярных небулайзеров, небулайзеров с перфорированными мембранами и небулайзеров с перфорированными вибрирующими мембранами.



В одном из вариантов реализации небулайзер, включенный в набор для применения в способе предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, настроен таким образом, чтобы распылять жидкую композицию со скоростью по меньшей мере примерно 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любой его фармацевтически приемлемой соли; в минуту.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере примерно 70 мас.% содержащейся дозы активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли, включенного в набор, состоит из капель, имеющих массовый медианный диаметр не более чем примерно 5 мкм.

В одном из вариантов реализации противоион активного соединения, включенного в набор, такой, как описано выше для активного соединения, и предпочтительно представляет собой ацетатный ион.

Согласно другому аспекту в изобретении предложен набор, содержащий активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

и вкладыш, причем вкладыш содержит инструкции по лечению у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, с применением активного соединения.

В одном из вариантов реализации набор содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль в виде аэрозоля для внутрилегочной доставки, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль;

(b) имеет массовый медианный диаметр от примерно 1,5 до примерно 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со средним геометрическим отклонением от примерно 1,2 до примерно 1,7.

В одном из вариантов реализации по меньшей мере примерно 70 мас.% содержащейся дозы активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любой его фармацевтически приемлемой соли, включенного в набор, состоит из капель, имеющих массовый медианный диаметр не более чем примерно 5 мкм.

В одном из вариантов реализации противоион активного соединения, включенного в набор, такой, как описано выше для активного соединения, и предпочтительно представляет собой ацетатный ион.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но их не следует рассматривать как ограничивающие его объем каким-либо образом.

Примеры.

Пример 1.

248,18 г ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) с содержанием чистого пептида 93,03% (см. расчеты ниже), что соответствовало 230,88 г чистого пептида, растворяли в 0,5% (мас./мас.) водном растворе хлорида натрия. pH раствора довели до 5,5 с использованием 154 г 1 М гидроксида натрия и в завершении добавляли 0,5% (мас./мас.) водный раствор хлорида натрия до общей массы 2957 г. После стерильного фильтрования через 2 фильтра с размером пор 0,22 мкм продукты упаковывали в стеклянные пробирки 1 типа согласно Европейской фармакопее (Ph.Eur.) с пробками из бромбутил резины с покрытием из фторполимера и плоскими алюминиевыми колпачками с отрывными кольцами. Концентрация раствора составляла 80 мг/мл.

Вычисление содержания чистого пептида в лекарственном веществе (активное соединение).

Содержание чистого пептида [%]= $[(100-\text{примеси} [\%]/100) \times (100-\text{содержание воды} [\%]/100) \times (100-\text{остаточный растворитель} [\%]/100) \times (100-\text{остаточная ТФУК}/100) \times \text{свободная соль} [\%]/100] \times 100 = [(100-0,7/100) \times (100-2,5/100) \times (100-0,013/100) \times 96,1/100] \times 100 = 93,03\%$ .

Пример 2.

Состав согласно примеру 2 получали, как описано в примере 1, с тем исключением, что использовали 0,6% (мас./мас.) водный раствор хлорида натрия.

Пример 3.

4,2 г ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), с поправкой на 95% чистоту, растворяли в 40 мл 0,6% (мас./мас.) водного раствора хлорида натрия. pH раствора довели до 5,5 с использованием 1 М гидроксида натрия и в завершении добавляли 0,6% (мас./мас.) раствор хлорида натрия до общего объема 50 мл. После стерильного фильтрования в асептических условиях (в ламинарном воздушном потоке) с использованием 0,2 мкм шприц-фильтра из ПЭС (полиэфирсульфон) отбирали аликвоты состава в стерильные 5 мл пробирки со стерильными резиновыми пробками с

тефлоновым покрытием и хранили в холодильнике при  $5\pm 3^\circ\text{C}$  и при комнатной температуре ( $25\pm 2^\circ\text{C}$ ), соответственно. Концентрация раствора составляла 80 мг/мл. В течение 12 недель изучали стабильность раствора. Определяли физико-химические параметры (табл. 1) и характеристики распыления (табл. 2) для аэрозоля, полученного и доставляемого при помощи электронного небулайзера eFlow® 30 XL (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany), в начале и в конце периода наблюдения. Определение физико-химических характеристик и характеристик распыления (лазерная дифракция на Malvern Mastersizer X, V2.15, [Malvern Instruments GmbH, Herrenberg, Germany]) проводили в Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Gräfeling, Germany, согласно способам, соответствующим фармакопее.

Таблица 1  
Физико-химические свойства состава согласно примеру 3

Пример 3	Начало эксперимента	Через 12 недель при $5^\circ\text{C}$	Через 12 недель при $25^\circ\text{C}$
рН	5,5	5,4	5,4
Осмоляльность [мОсмоль/кг]	353	355	356
Вязкость [мПа·с]	1,44	1,41	1,41
Поверхностное натяжение [мН/м]	50,0	50,3	50,2

Физико-химические свойства указанного выше состава оставались неизменными в течение 12 недель при 5 и  $25^\circ\text{C}$ , соответственно.

Таблица 2  
Характеристики распыления состава согласно примеру 3, определенные в трех повторностях

Пример 3	Начало эксперимента	Через 12 недель при $5^\circ\text{C}$	Через 12 недель при $25^\circ\text{C}$
Массовый медианный диаметр [мкм]	$3,00 \pm 0,12$	$2,89 \pm 0,05$	$2,92 \pm 0,04$
Стандартное геометрическое отклонение	$1,55 \pm 0,03$	$1,53 \pm 0,01$	$1,54 \pm 0,01$
Вдыхаемая фракция, < 5 мкм [%]	$86,18 \pm 2,52$	$88,60 \pm 1,14$	$78,91 \pm 0,61$
Общий расход [мг/мин]	$338 \pm 25$	$304 \pm 9$	$320 \pm 10$

При хранении в течение 12 недель при 5 и  $25^\circ\text{C}$ , соответственно, значительные ( $P=95\%$ ,  $n=3$ ) изменения массового медианного диаметра, стандартного геометрического отклонения и вдыхаемой фракции (<5 мкм) отсутствовали. Незначительно уменьшался только общий расход в образце, хранившемся при  $5^\circ\text{C}$ .

Пример 4.

1,05 г ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), с поправкой на 95% чистоту, растворяли в 0,9% (мас./мас.) растворе хлорида натрия до общего объема 10 мл. Концентрация раствора составляла 100 мг/мл. Физико-химические параметры (табл. 3) и характеристики распыления (табл. 4) аэрозоля, полученного и доставляемого при помощи электронного небулайзера eFlow® 30 XL, определяли в Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Gräfeling, Germany, что описано выше.

Таблица 3  
Физико-химические свойства состава согласно примеру 4

Пример 4	
рН	4,32
Осмоляльность [мОсмоль/кг]	433
Вязкость [мПа·с]	1,62
Поверхностное натяжение [мН/м]	49,8

Таблица 4  
Характеристики распыления состава согласно примеру 4, определенные в трех повторностях

Пример 4	
Массовый медианный диаметр [мкм]	3,31 ± 0,10
Стандартное геометрическое отклонение	1,55 ± 0,02
Вдыхаемая фракция, < 5 мкм [%]	81,75 ± 2,33
Общий расход [мг/мин]	549,7 ± 21,3

Пример 5.

1,05 г ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), с поправкой на 95% чистоту, растворяли в 0,9% (мас./мас.) водном растворе хлорида натрия до общего объема 10 мл. Затем добавляли 0,02% (мас./мас.) полисорбата 80. Концентрация раствора составляла 100 мг/мл. Физико-химические параметры (табл. 5) и характеристики распыления (табл. 6) аэрозоля, полученного и доставляемого при помощи электронного небулайзера eFlow® 30 XL, определяли в Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Gräfelting, Germany, что описано выше.

Таблица 5  
Физико-химические свойства состава согласно примеру 5

Пример 5	
рН	4,44
Осмоляльность [мОсмоль/кг]	435
Вязкость [мПа·с]	1,55
Поверхностное натяжение [Н/м]	48,6

Таблица 6  
Характеристики распыления состава согласно примеру 5, определенные в трех повторностях

Пример 5	
Массовый медианный диаметр [мкм]	2,77 ± 0,02
Стандартное геометрическое отклонение	1,51 ± 0,01
Вдыхаемая фракция, < 5 мкм [%]	91,19 ± 0,56
Общий расход [мг/мин]	273,7 ± 3,5

Примеры 6а-е.

5,4 г ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) с содержанием чистого пептида 93,03% (см. расчеты выше), что соответствовало 5,023 г чистого пептида, растворяли в 0,5% (мас./мас.) водном растворе хлорида натрия. рН раствора доводили до 5,5 с использованием 1 М гидроксида натрия и в завершении добавляли 0,5% (мас./мас.) раствор хлорида натрия до общего объема 71,8 мл. Концентрация раствора составляла 70 мг/мл (пример 6а).

Готовили разбавленные растворы, имеющие концентрацию 35 мг/мл (пример 6б), 17,4 мг/мл (пример 6с), 8,8 мг/мл (пример 6д) и 4,3 мг/мл (пример 6е), с использованием плацебо (0,5% [мас./мас.] водный раствор хлорида натрия) согласно табл. 7.

Таблица 7  
Схема получения разбавленных растворов согласно примерам 6б-е

Аликвота 70 мг/мл состава [мл]	Количество плацебо [мл]	Конечная концентрация разбавленного раствора [мг/мл]	рН разбавленных растворов <sup>а)</sup>
10	10	35	5,46
10	30	17,4	5,43
2,5	17,5	8,8	5,42
2,5	37,5	4,3	5,40

<sup>а)</sup> рН плацебо, используемого на стадии разбавления, составлял 4,76, и рН соответствующего разбавленного раствора не доводили повторно до рН 5,5.

Пример 6f.

Состав согласно примеру 6f получали согласно способу, описанному в примере 1. Концентрация

раствора составляла 80 мг/мл.

Определение скорости доставки (средней) и общей доставляемой дозы составов согласно примерам 6а, 6с, 6е и 6f.

Определение скорости доставки и общей доставляемой дозы проводили в Intertek Melbourn Scientific (Melbourn, UK) в трех повторностях для составов 70 (пример 6а), 17,4 (пример 6с) и 4,3 (пример 6е) и в пяти повторностях для состава 80 мг/мл (пример 6f) с использованием устройств Pan eFlow® XL 30 (Pan Pharma, Starnberg, Germany) при помощи подходящего удовлетворяющего фармакопее способа измерения для изучения составов, содержащих ацетатную соль цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-).

Результаты (средние значения) приведены в табл. 8.

Таблица 8

Скорость доставки и общая доставляемая доза составов согласно примерам 6а, 6с, 6е и 6f

Пример	6f	6а	6с	6е
Концентрация раствора [мг/мл]	80	70	17,4	4,3
Доставляемая масса (среднее) [г]	0,7566	3,7202	3,7402	3,7928
Средняя скорость доставки [мг/мин]	8,0	8,1	3,2	0,8
Среднее общее количество доставляемого соединения [мг]	32,1	131,7	25,9	8,2
Средняя эффективность <sup>а)</sup> [%]	53,0	50,6	39,8	50,3

<sup>а)</sup> Средняя эффективность [%] представляет собой среднее общее количество доставленного активного соединения (доза, фактическая)/средняя теоретическая доставляемая доза (вычисленная по доставляемой массе (среднее) и концентрации раствора, где плотность принимают за 1 г/мл).

Определение аэродинамического распределения частиц по размерам (APSD) для составов согласно примерам 6а, 6с, 6е и 6f.

Определение APSD проводили в Intertek Melbourn Scientific (Melbourn, UK) в трех повторностях для составов 70 (пример 6а), 17,4 (пример 6с) и 4,3 (пример 6е) и в пяти повторностях для состава 80 мг/мл (пример 6f) с использованием импактора нового поколения (Next Generation Impactor (NGI)), устройства Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) при помощи подходящего удовлетворяющего фармакопее способа определения APSD в составах, содержащих ацетатную соль цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-).

Результаты (средние значения) приведены в табл. 9.

Таблица 9

Определение аэродинамического распределения частиц по размерам (APSD) для составов согласно примерам 6а, 6с, 6е и 6f

Пример	6f	6а	6с	6е
Концентрация раствора [мг/мл]	80	70	17,4	4,3
<b>Ступени NGI</b>				
Горло [мг]	0,62	1,39	0,50	0,12
Ступень 1 [мг]	0,90	3,20	1,01	0,24
Ступень 2 [мг]	0,80	2,98	1,02	0,24
Ступень 3 [мг]	4,80	21,44	7,14	1,82
Ступень 4 [мг]	25,18	115,92	29,08	7,30
Ступень 5 [мг]	24,18	92,74	20,25	4,36
Ступень 6 [мг]	6,82	16,64	5,33	1,27
Ступень 7 [мг]	1,17	4,76	1,32	0,31
МДК <sup>а)</sup> [мг]	0,18	0,23	0,04	0,01
Всего [мг]	64,64	259,29	65,69	15,66
Доставляемая масса [г]	0,87	3,96	4,04	3,92
МДД <sup>б), в)</sup> ≤ 5 мкм [мг]	55,1	218,8	52,8	12,4
МДД/доставляемая масса [мг/г]	63,3	55,2	13,1	3,2
МДФ <sup>б), в)</sup> ≤ 5 мкм [%]	85,2	84,4	80,4	79,3
GSD <sup>д), в)</sup>	1,5	1,4	1,5	1,4
MMAD <sup>б), в)</sup> [мкм]	3,3	3,5	3,6	3,7

<sup>а)</sup> МДК - микродиафрагменный коллектор;

<sup>б)</sup> МДД - мелкодисперсная доза;;;

- c) МДФ - мелкодисперсная фракция; МДФ представляет собой МДД, выраженную в процентах от доставляемой дозы;
- d) GSD - стандартное геометрическое отклонение
- e) MMAD - массовое медианное аэродинамическое распределение
- f) после определения количества лекарственного средства (активного соединения), осажденного на различных ступенях, вычисляли МДД; МДФ, GSD и MMAD при помощи программы CITAS, версии 3.10.

Согласно результатам, полученным выше, значительные изменения характеристик растворов с различной концентрацией в рамках представленного диапазона отсутствовали, за исключением влияния уменьшения концентрации на общее количество лекарственного средства.

28-дневное исследование токсичности при ингаляции у крыс, соответствующее нормам GLP.

В соответствующем нормам GLP 28-дневном исследовании токсичности при ингаляции у крыс, проведенном в Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent, Edinburgh, UK, состав, описанный в примере 2, и полученные из него разбавленные препараты, а также носитель, вводили при помощи небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) в течение 100 минут в день на протяжении 28 дней, после чего следовал 2-недельный период восстановления. Крысам вводили носитель (0,6% [мас./мас.] водный раствор хлорида натрия, в котором pH доводили до 5,5 с использованием 1 М HCl фармацевтической степени чистоты) или аэрозоли, содержащие 0,15, 0,73 и 1,63 мг/л цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), что соответствовало средним обеспечиваемым дозам лекарственного средства в группе, составившим 0, 11, 53 и 119 мг/кг/день, соответственно. Десять животных использовали в основном исследовании токсичности, и еще 5 животных - в исследовании фазы восстановления. Оцениваемые параметры включали клинические признаки, массу тела, употребление корма, проверку зрения, клиническую патологию, общую картину вскрытия, массу органов и гистопатологическую оценку. Незначительно уменьшенный прирост массы тела наблюдали у самцов, которым вводили 119 мг/кг/день, по сравнению с контрольной группой, в которой вводили носитель. Это было связано с уменьшением употребления корма животными, которым проводили лечение. В период восстановления от дня 28 до дня 42 наблюдали хорошее восстановление прироста массы тела. Клинические признаки или нарушение зрения отсутствовали.

Отсутствовали признаки клинической патологии (исследования гематологии, свертываемости, клинической химии и анализ мочи), которые рассматривали как токсикологически значимые. Отсутствовали связанные с лечением изменения массы органов или результатов общего осмотра после введения лекарственного средства. При гистопатологии гортани была выявлена минимальная очаговая плоскоклеточная метаплазия в отсутствие клеточной атипии или дисплазии во всех группах. Указанные изменения исчезали в период восстановления, и их рассматривали как не вызывающий нежелательную реакцию адаптивный ответ на умеренное раздражение. При гистопатологии легких было выявлено минимальное или умеренное многоочаговое накопление альвеолярных макрофагов во всех группах. Это незначительное увеличение накопления макрофагов рассматривали в качестве неспецифического ответа на ингаляционное вещество в высоких концентрациях, превышающих объем клиренса из легких. В заключении, максимальная доза, не вызывающая обнаруживаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляла 119 мг/кг/день, так как при этой дозировке изменения прироста массы тела и приема корма, а также гистопатологические параметры гортани рассматривали как не вызывающие нежелательную реакцию.

28-дневное исследование токсичности при ингаляции у мартышек, соответствующее нормам GLP.

В 28-дневном исследовании токсичности при ингаляции у яванских макаков, соответствующем нормам GLP, проводимом в Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent, Edinburgh, UK, состав, описанный в примере 2, и полученные из него разбавленные препараты, а также носитель, вводили при помощи небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) с использованием ороназальной ингаляционной маски в течение 60 мин в день на протяжении 28 дней, после чего следовал 2-недельный период восстановления. Мартышкам вводили носитель (0,6% [мас./мас.] водный раствор хлорида натрия, в котором pH доводили до 5,5 с использованием 1 М HCl фармацевтической степени чистоты) или аэрозоль ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) в дозах, соответствующих оценочной средней обеспечиваемой дозе лекарственного средства в 0, 11,2, 30,1 и 112 мг/кг/день, соответственно. Всего в исследовании токсичности каждой дозы, включая восстановление, использовали пять самцов и пять самок. Оцениваемые параметры включали клинические признаки, массу тела, электрокардиологию, проверку зрения, клиническую патологию, токсикокинетические параметры в плазме, общую картину вскрытия, массу органов и гистопатологическую оценку. Изменения массы тела, клинические признаки, нарушения зрения или отклонения на кардиограммах или изменения результатов анализа мочи, связанные с введением лекарственного средства, отсутствовали. В исследованиях гематологии и клинической патологии наблюдали несущественные токсикологически незначимые изменения. Ни одно из указанных отклонений не рассматривали как токсикологически значимое, так как величина ответа была малой, и большую часть отклонений наблюдали только у одного пола, и/или от-

клонения приходили в норму, если они наблюдались у обоих полов. Результаты общей оценки включали увеличение массы легких у самцов при введении 112 мг/кг/день, и у одного животного на легких появлялись пятна и был увеличен трахеобронхиальный лимфатический узел. Гистопатологические отклонения наблюдали для всех дозировок лекарственного средства, включая повышенное количество альвеолярных макрофагов, периваскулярных/перибронхиальных инфильтратов и осаждения гранулярных эозинофилов в легких и лимфоидную гиперплазию трахеобронхиальных лимфатических узлов, для которых было показано полное восстановление. Для указанных отклонений была показана полная обратимость в период восстановления, и их связывали с ингаляцией вещества в количестве, превышающем нормальный объем клиренса из легких, в частности при дозе 112 мг/кг/день. В заключении, NOAEL в настоящем исследовании составляла 112 мг/кг/день, так как при этой дозе изменения, обсуждаемые выше, рассматривали как не вызывающие нежелательных реакций.

Исследование первого использования у человека у здоровых субъектов для изучения безопасности и переносимости ингалируемых перорально отдельных доз состава ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-).

В настоящем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании параллельных групп (уровень дозировки) с увеличением дозы ингаляции отдельных доз 48 здоровым субъектам, разделенным на шесть групп по восемь субъектов, которое проводили в Inamed GmbH, Gauting, Germany, контролируемую пероральную ингаляцию состава, описанного в примере 1, и полученных из него разбавленных препаратов, а также плацебо (0,5% [мас./мас.] водный раствор хлорида натрия, в котором pH доводили до 5,5 с использованием 1 М HCl фармацевтической степени чистоты) проводили при помощи небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany). Дозировки и соответствующие концентрации цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) (активное соединение) приведены в табл. 10.

Таблица 10

Доза	Препарат и объем раствора в небулайзере	Концентрация
Дозировка 1	20 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	5 мг/мл
Дозировка 2	60 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	15 мг/мл
Дозировка 3	120 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	30 мг/мл
Дозировка 4	240 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	60 мг/мл
Дозировка 5	480 мг лекарственного средства в 6 мл раствора	80 мг/мл
Дозировка 6	960 мг лекарственного средства в 12 мл раствора	80 мг/мл

Объем раствора плацебо в небулайзере соответствовал объему раствора активного соединения при данной дозировке. Продолжительность ингаляции зависела от общего объема раствора в небулайзере и составляла от нескольких минут примерно до одного часа. Нежелательные явления были сведены в таблицу и сгруппированы в соответствии с актуальной версией Медицинского словаря регуляторной деятельности.

Результаты исследования безопасности и переносимости.

Во время исследования не отмечали случаи гибели, серьезные нежелательные явления (НЯ) и другие значительные НЯ. Всего было зафиксировано 27 НЯ, из которых 24 представляли собой нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), у 13 субъектов (27,1%). Всем из указанных субъектов вводили активное соединение. Субъекты, которым вводили ингаляцию раствора плацебо, не отмечали НЯ. Что касается количества НЯ, а также их тяжести и наличия связи с исследуемым лекарственным средством, то повышенное общее количество НЯ и связанных с лечением НЯ отмечались в группе, в которой путем ингаляции вводили максимальную дозу активного соединения (960 мг; группа 6), по сравнению с другими дозами. Основная часть отмечаемых НЯ и симптомов были связаны с дыхательной системой, например, "кашель", "раздражение дыхательных путей", повышенная выработка слизи или временное уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>). Увеличенное количество симптомов и НЯ, связанных с дыхательной системой, в частности, в группах, в которых путем ингаляции вводили повышенные дозы активного соединения, вероятно может быть связано с увеличением продолжительности ингаляции. Указанные НЯ не обязательно были связаны с составом согласно примеру 1 и полученными из него разбавленными препаратами, как таковыми, но вероятно могли представлять собой НЯ, связанные с процедурой введения. Что касается местной переносимости, отмечали три нежелательных явления, связанных с ингаляцией ("кашель"). Общую переносимость большинство субъектов (97,9%) описывали как "очень хорошую" или "хорошую". Во время исследования клинические лабораторные показатели, в основном, оставались в пределах соответствующих нормальных диапазонов. В большинстве своем индивидуальные результаты медицинского осмотра, измерений основных показателей жизнедеятельности, электрокардиограммы (ЭКГ) и измерения функции легких находились в преде-

лах общепринятой клинической нормы. Явное влияние активного соединения на измеряемые параметры безопасности со временем не проявлялось. Значительные различия между группами, в которых вводили разные дозы, отсутствовали.

Приведенные выше результаты исследования первого использования у человека показывают, что состав согласно примеру 1 и полученные из него разбавленные препараты являются крайне стабильными при распылении в широком диапазоне концентраций и при ингаляционном введении у человека даже в высоких концентрациях (80 мг/мл).

Влияние ингаляционного введения ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) в модели активации нейтрофилов у крыс *in vivo*.

Задачей настоящего исследования (которое проводили в Envigo CRS Limited, Alconbury, Huntingdon, United Kingdom) была оценка действия ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), вводимой путем ингаляции, в модели LPS/fMLP активации нейтрофилов у крыс.

Получение составов.

Состав для исследуемых животных из группы 1 (носитель) представлял собой 0,5% (мас./об.) солевой раствор, в котором pH доводили до 5,5 с использованием 1 М HCl, который фильтровали через 0,2 мкм фильтр.

Составы для исследуемых животных из групп 2-4 получали следующим образом: взвешивали соответствующее количество ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) и добавляли соответствующее количество 0,5% (мас./об.) солевого раствора, pH 5,5, с получением состава с концентрацией 83,28 мг/мл. pH конечного раствора доводили до 5,5 с использованием 1 М NaOH.

Соответствующее количество 83,28 мг/мл ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) добавляли к соответствующему количеству носителя с получением состава с концентрацией 15,62 мг/мл.

Наконец, соответствующее количество 15,62 мг/мл ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) добавляли к соответствующему количеству носителя с получением состава с концентрацией 5,21 мг/мл. Затем три полученных раствора (83,28, 15,62, 5,21 мг/мл) фильтровали через 0,2 мкм фильтр.

Составы получали за 1 день до введения и хранили при 2-8°C без доступа света до наступления дня применения, когда их удаляли из холодильника и выдерживали при комнатной температуре ( $\leq 25^\circ\text{C}$ ) и осторожно встряхивали по меньшей мере 1 ч перед введением.

В табл. 11 приведены концентрации составов, полученных для исследуемых животных из групп 1 - 4, в которых учитывается отношение ацетатная соль/свободное основание цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-), составляющее 1,041. Таким образом, указанные составы соответствуют составу, описанному в примере 1, и полученным из него разбавленным препаратам.

Таблица 11

Группа	Номинальная концентрация лекарственного средства	Концентрация лекарственного средства в составе
1 (контроль)	0 мг/мл	0 мг/мл
2	5 мг/мл	5,21 мг/мл
3	15 мг/мл	15,62 мг/мл
4	80 мг/мл	83,28 мг/мл

Процедура ингаляции в группах, в которых проводили лечение.

Животным вводили аэрозоль LPS (липолисахарид, 1 мг/мл) в течение 30 мин. Примерно через 3 ч после завершения воздействия LPS животным вводили носитель или составы, такие как описано выше, ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) путем ингаляции (группы 1-4) в течение 30 мин при помощи электронного небулайзера eFlow® 30 XL (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany; введение проводили только в нос). Всем животным вводили fMLP (N-формил-Met-Leu-Phe, 5 мг/кг) примерно через 4 ч после завершения воздействия LPS внутритрахеально под временной газовой анестезией в дозировке 1 мл/кг. Примерно через 2 ч после введения fMLP животных умерщвляли и проводили бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) для оценки инфильтрации воспалительных клеток и активности нейтрофильной эластазы. Процедура для групп, в которых проводили ингаляционное введение, приведена в табл. 12.

Таблица 12

Группа	Воздействие на организм (30 мин)	Ингаляционное введение; номинальная концентрация лекарственного средства (мг/мл)	Целевая дозировка (мкг/л)*	Выводимая доза (мг/кг свободного основания)	Доза в легких (мг/кг) (предполагая 10% осаждение)	Активация нейтрофильной эластазы (1 мл/кг, в.г.)	Число животных (PD)
1	LPS (1 мг/мл)	0 мг/мл (носитель)	-	-	-	fMLP (5 мг/кг)	10
2	LPS (1 мг/мл)	5 мг/мл	13,4	0,3	0,03	fMLP (5 мг/кг)	10
3	LPS (1 мг/мл)	15 мг/мл	134	3	0,3	fMLP (5 мг/кг)	10
4	LPS (1 мг/мл)	80 мг/мл	1340	30	3	fMLP (5 мг/кг)	10

\* Целевая доза (мкг/л) для крысы с массой тела 250 г;  
LPS в 0,9% (мас./об.) солевом растворе;  
fMLP в 1% ДМСО в солевом растворе.

Самцы крыс, Crl:CD (SD), Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, USA.

Всех животных умерщвляли для проведения бронхоальвеолярного лаважа примерно через 6 ч после воздействия LPS.

$$\text{Доставляемая доза (мкг/кг)} = \frac{C \text{ (мкг/л)} \times \text{МОД (л/мин)} \times D \text{ (мин)}}{MT \text{ (кг)}}$$

где С=концентрация во вдыхаемом воздухе;

МОД=минутный объем дыхания, вычисленный по формуле:

МОД (л/мин)=0,608×MT (кг)<sup>0,852</sup> (ссылка 1) D=продолжительность воздействия в мин MT=масса тела.

Ссылка 1. D.J. Alexander, C.J. Collins, D.W. Coombs et al., Association of Inhalation Toxicologists (AIT) working party recommendation for standard delivered dose calculation and expression in non-clinical aerosol inhalation toxicology studies with Pharmaceuticals; Inhal. Tox., 2008, 20, 1179-1189.

Дозы fMLP и временные интервалы выбирали на основании опубликованных данных (см., например, S. Yasui, A. Nagai, K. Aoshiba et al., Eur. Respir. J., 1995, 8, 1293; T. Yang, J. Zhang, K. Sun et al., Inflamm. Res. 2012, 61, 563; R. Corteling, D. Wyss, A. Trifilieff, BMC Pharmacology, 2002, 2, 1) с учетом опыта специалистов Envigo CRS Limited. Дозу лекарственного средства выбирали в соответствии с результатами предыдущего исследования внутритрахеального введения, проводившегося в Envigo CRS Limited. В указанном предшествующем исследовании в данной животной модели было показано, что эффективными являются внутритрахеальные дозы от 0,03 до 3 мг/кг.

В период введения и по завершении исследования никаких клинических признаков, связанных с использованием исследуемого изделия, обнаружено не было. Два животных из группы 1 (носитель) умерли сразу после введения fMLP из-за слишком глубокой анестезии.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

После подтверждения смерти отделили трахею животных, вводили и закрепляли трахеальную канюлю и промывали дыхательные пути 3 мл фосфатного буферного раствора (ФБР). Лаваж повторяли еще два раза и всего использовали три порции по 3 мл ФБР. Первую аликвоту лаважа, содержащую клетки, помещали в 15 мл центрифужную пробирку во влажном льду (пробирка А). Объединенную жидкость БАЛ после проведения двух последующих лаважей помещали во вторую пробирку (пробирка В). Пробирки А и В помещали во влажный лед до проведения центрифугирования. Центрифугирование проводили при 800 xg в течение 10 мин примерно при 4°C и собирали надосадочную жидкость. До проведения анализа нейтрофильной эластазы надосадочную жидкость хранили примерно при 80°C.

Активность нейтрофильной эластазы.

Анализ активности нейтрофильной эластазы в двух аликвотах надосадочной жидкости БАЛ проводили следующим образом: 120 мкл надосадочной жидкости БАЛ из аликвоты 1 переносили в 96-луночный планшет (Corning #3650). Одновременно с этим готовили разбавленные растворы коммерческой нейтрофильной эластазы человека (hNE, Serva #20927.01) в концентрации от 1,6 до 0,025 мЕд/лунка. 120 мкл каждого разбавленного раствора hNE переносили в двух повторностях в 96-луночный планшет. Для запуска ферментной реакции в каждую лунку добавляли по 80 мкл флуорес-



центного пептидного субстрата (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC) в конечной концентрации 500 мкМ и планшет немедленно помещали во флуоресцентный анализатор victor2v, предварительно нагретый до 37°C. Измеряли флуоресценцию ( $\lambda$ возб. 485 нм,  $\lambda$ исп. 535 нм) в течение 2 ч при 37°C. Вычисляли начальную скорость ферментной реакции (ОЕФ/мин) во всех образцах и переводили в эквивалент мЕд/мл hNE при помощи уравнения линейной регрессии, выведенного из графика (зависимость ОЕФ/мин от мЕд/мл разбавленного раствора hNE) в области стандартного диапазона концентраций нейтрофильной эластазы человека.

Исследование проводили повторно с использованием надосадочной жидкости БАЛ из аликвоты 2. Полученные данные для нейтрофильной эластазы представляют собой среднее значение активности нейтрофильной эластазы из обеих аликвот. Активность нейтрофильной эластазы в жидкости БАЛ показана в табл. 13 и на фиг. 1 и 2.

Таблица 13

Группа	Ингаляционное введение	Активность НЭ (мЕд/мл экв.)
1	носитель / fMLP	0,25 ± 0,02
2	лек. ср-во (0,3 мг/кг)/ fMLP	0,10 ± 0,01****
3	лек. ср-во (3 мг/кг)/ fMLP	0,11 ± 0,01****
4	лек. ср-во (30 мг/кг)/ fMLP	0,07 ± 0,01****

Значения округлены, точные величины могут не соответствовать указанным значениям.

Данные выражены как среднее ± СОС.

\*\*\*\*  $p < 0,0001$  по сравнению с группой, в которой вводили носитель (ингаляция)/fMLP.

Лекарственное средство цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) при ингаляционном введении в дозах 0,3, 3 и 30 мг/кг через 3 ч после воздействия LPS и за 1 ч до воздействия fMLP значительно подавляло активность нейтрофильной эластазы в жидкости БАЛ, собранной через 6 часов после воздействия LPS.

Исследование фазы Ib для изучения безопасности, переносимости и фармакокинетики ингалируемых перорально отдельных доз ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) у пациентов с кистозным фиброзом.

В настоящем рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании параллельных групп (уровень дозировки) с увеличением дозы изучали безопасность и переносимость однократных нарастающих доз (SAD) ацетатной соли цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) при ингаляционном введении пациентам с кистозным фиброзом (КФ). Кроме того, проводили оценку фармакокинетики лекарственного средства после введения однократных нарастающих доз в плазме и мокроте, а также его фармакодинамического действия на активность нейтрофильной эластазы в мокроте.

Способ лечения.

В настоящее исследование, которое проводилось в Inamed GmbH, Gauting, Germany, были включены 24 субъекта с кистозным фиброзом, которые удовлетворяли всем критериям включения и у которых отсутствовали критерии исключения, им проводили случайно выбранный способ лечения. Они были разделены на 3 дозовые группы по 8 субъектов в каждой. 6 субъектам давали состав, описанный в примере 1, и полученные из него разбавленные препараты и 2 субъектам давали плацебо (0,5% [мас./мас.] водный раствор хлорида натрия, в котором рН доводили до 5,5 с использованием 1 М HCl фармацевтической степени чистоты). Пероральную ингаляцию описанного выше состава, а также плацебо, проводили при помощи небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany). Дозировка и соответствующие концентрации цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) (активное соединение) приведены в табл. 14.

Таблица 14

Доза	Препарат и объем раствора в небулайзере	Концентрация
Дозировка 1	80 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	20 мг/мл
Дозировка 2	160 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	40 мг/мл
Дозировка 3	320 мг лекарственного средства в 4 мл раствора	80 мг/мл

Объем раствора плацебо в небулайзере соответствовал объему раствора активного соединения для данного уровня дозировки. Продолжительность ингаляции по оценкам составляла от 7 до 20 мин. Нежелательные явления были сведены в таблицу и сгруппированы в соответствии с актуальной версией Медицинского словаря регуляторной деятельности.

Результаты исследования безопасности и переносимости.

Во время исследования не были отмечены случаи смерти, серьезные нежелательные явления (НЯ) и другие значительные НЯ. Местные НЯ, связанные с ингаляцией, отсутствовали. Ни один из 24 субъектов не завершил исследование досрочно из-за НЯ.

Всего было отмечено 6 НЯ, все из которых являлись нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения (НЯВЛ), у 6 субъектов. Наиболее частыми явлениями были "головокружение" и "головная боль", каждое из которых отмечалось в 2 случаях. Все 6 НЯВЛ рассматривали как не связанные с активным соединением. Ни одно из НЯВЛ не относили к тяжелым. По продолжительности НЯ были временными. Все 6 НЯ исчезали без последствий. Что касается количества НЯ, а также их интенсивности и связи с исследуемым лекарственным средством, то видимые различия между различными дозировками не проявлялись. Во время исследования клинические лабораторные показатели, а также результаты ЭКГ и основные показатели жизнедеятельности, в основном, сохранялись в пределах соответствующих нормальных диапазонов. Любые отклонения были клинически не значимыми и соответствовали уровню отклонений, как правило, наблюдаемых в исследованиях пациентов с КФ. Большинство результатов исследования функции легких соответствовали ожидаемым значениям для пациентов с КФ.

Оценка фармакокинетики.

Проводили оценку следующих параметров фармакокинетики цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) (активное соединение).

Плазма.

$AUC_{0-\infty}$ ,  $AUC_{0-\infty}/D$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}/D$  активного соединения в плазме в качестве первичных показателей, и  $t_{max}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $\lambda_z$ ,  $AUC_{0-tposl}$  активного соединения в плазме в качестве вторичных показателей.

Мокрота.

Вычисляли концентрации активного соединения в мокроте и определяли  $C_{max}$  и  $AUC_{0-tposl}$ .

Отбор и подготовка образцов плазмы.

Образцы крови для определения концентрации активного соединения в плазме отбирали в следующие моменты времени.

День 1 перед введением дозы, через 10 мин и 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 15 ч и день 2 через 24 ч после введения дозы (после начала ингаляции).

Образцы собирали в закрытые пробирки для образцов плазмы K3-EDTA (Monovette® Sarstedt, Germany). Приемлемый временной интервал для работы с каждым отдельным исследуемым образцом, т.е. время между отбором образца и центрифугированием образца, не должно было превышать 60 мин, и время между завершением центрифугирования и заморозкой образца также не должно было превышать 60 минут.

Образцы центрифугировали примерно при 4°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ) при 2200 xg в течение 15 мин. Затем полученную надосадочную жидкость с плазмой переносили в 2 полипропиленовые пробирки (1<sup>я</sup> аликвота объемом по меньшей мере 1 мл и резервная) и охлаждали в вертикальном положении до температуры менее 20°C.

Образцы хранили в холодильнике, постоянно поддерживая температуру менее 20°C, начиная с отбора образца и до отправки (сухой лед и устройство для контроля температуры) в центр проведения биоанализа (Pharmacelsus GmbH, Saarbrücken, Germany).

Отбор и подготовка образцов мокроты.

Образцы самопроизвольно выделяемой мокроты для оценки фармакокинетики (PK) собирали по прошествии следующих временных интервалов/периодов.

В день -1, как можно раньше после прибытия субъекта в центр исследования (пустой опыт PK), в день 1 в период от 1 до 3 ч после начала ингаляции, и утром в день 2 примерно через 24 ч после начала ингаляции. Кроме того, собирали любые самопроизвольные выделения мокроты в интервале 0-1 ч после начала ингаляции.

Образцы самопроизвольно выделяемой мокроты собирали в полистирольные чашки Петри и немедленно помещали в лед. Все стадии обработки следует проводить с использованием охлажденных реагентов или во льду, если это возможно. Густую мокроту отделяли от жидкой слюны, но последнюю не отбрасывали. Если образец мокроты отбирали одновременно для анализа PK и активности нейтрофильной эластазы в мокроте, то густую мокроту разделяли на 2 примерно равные части. Одну часть обрабатывали для анализа PK и другую - для оценки активности нейтрофильной эластазы в мокроте.

При обработке для оценки PK полученный образец густой мокроты разделяли на 2 примерно равные части. Их переносили в 2 пробирки для транспортировки для оценки PK (SP1) и резервной пробирки для PK (SP3). Слюну объемом до 1,0 мл переносили в другую пробирку для транспортировки для оценки PK (SP2). Слюну, оставшуюся в чашке Петри, отбрасывали. Определяли массу образцов мокроты (SP1+SP3) и все образцы немедленно помещали в сухой лед для замораживания. После заморозки образцы хранили в вертикальном положении при  $-80\pm 10^\circ\text{C}$ .

Образцы мокроты и слюны для оценки PK (SP1+SP2) направляли в Pharmacelsus GmbH, выдерживая в сухом льду. Резервные образцы мокроты (SP3) хранили при  $-80\pm 10^\circ\text{C}$  в Inamed GmbH, Gauting, Germany.

Способы биоанализа.

Для анализа уровня активного соединения в плазме использовали валидированный и высокочувствительный способ жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС).

Для анализа уровня активного соединения в мокроте использовали валидированный, или если это было невозможно, "соответствующий назначению" способ жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС).

Биоаналитические процедуры, которые проводили согласно актуальным положениям надлежащей лабораторной практики (GLP) в соответствии с требованиями Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для валидации биоаналитических исследований, были описаны в соответствующих СОП, включая положения для стандартного анализа и общие положения для проведения анализа.

Вычисляемые параметры фармакокинетики.

Параметры фармакокинетики, указанные выше, вычисляли с учетом фактического времени отбора проб крови и мокроты при помощи некомпартментных способов.

Кривые зависимости концентрации в плазме от времени и вычисляемые параметры фармакокинетики цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-).

Кривые зависимости средней концентрации активного соединения в плазме от времени показаны на фиг. 3.

Кривые для активного соединения имеют типовые профили и схожи с результатами, полученными у здоровых субъектов, которые путем ингаляции вводили сравнимые дозы активного соединения, начальную концентрацию в плазме определяли уже на ранних стадиях исследования пациентов с КФ.

Концентрации активного соединения в плазме увеличивались до соответствующих максимальных значений ( $t_{max}$ , среднее) через 1,3 ч в группе 1, через 1,5 ч в группе 2 и через 2,3 ч в группе 3. После этого концентрация активного соединения в плазме уменьшалась, причем средний конечный период полувыведения составлял 4,1 ч в группе 1, 3,5 ч в группе 2 и 3,8 ч в группе 3. Через 24 ч после ингаляции активное соединение все еще было обнаружено у субъектов во всех группах, причем средняя концентрация в плазме составляла 2,8 нг/мл в группе 1, 4,4 нг/мл в группе 2 и 15,2 нг/мл в группе 3.

Концентрация цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) в мокроте.

Средние концентрации активного соединения в мокроте показаны на фиг. 4.

Уже в первых образцах, отобранных после ингаляции (отобранных в интервале 0-1 ч), активное соединение было обнаружено у большинства субъектов во всех группах. Концентрация активного соединения в мокроте увеличивалась с вводимой дозой, причем максимальная средняя (СКО) концентрация составляла 0,6 (0,79) г/л (группа 1, отбор проб в интервале 1-3 ч), 1,1 (1,23) г/л (группа 2, отбор проб в интервале 0-1 ч) и 1,8 (1,81) г/л (группа 3, отбор проб в интервале 0-1 ч). Активное соединение было обнаружено в мокроте субъектов во всех группах через 24 ч после ингаляции.

Оценка фармакодинамики.

Фармакодинамический эффект однократных нарастающих доз активного соединения изучали путем оценки активности нейтрофильной эластазы (НЭ) в мокроте в исследовании FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии) после отбора аликвот в ФБР и замораживания.

Отбор и подготовка образцов мокроты.

Образцы самопроизвольно выделяемой мокроты для оценки активности нейтрофильной эластазы (НЭ) собирали по прошествии следующих временных интервалов/периодов:

В день скрининга, по возможности, для оценки активности НЭ на исходном уровне, в день -1, как можно раньше после прибытия субъекта в центр исследования, для оценки активности НЭ на исходном уровне, в день 1 в период от 1 до 3 ч после начала ингаляции, и утром в день 2 примерно через 24 ч после начала ингаляции.

Образцы самопроизвольно выделяемой мокроты собирали в полистирольные чашки Петри и немедленно помещали в лед. Все стадии обработки следует проводить с использованием охлажденных реагентов или во льду, если это возможно. Густую мокроту отделяли от жидкой слюны, но последнюю не отбрасывали. Если образец мокроты отбирали одновременно для анализа РК и активности НЭ в мокроте, то густую мокроту разделяли на 2 примерно равные части. Одну часть обрабатывали для оценки активности НЭ в мокроте, и другую - для анализа РК, как описано выше.

Для оценки активности НЭ в мокроте сначала определяли массу образца мокроты и добавляли 8 мл охлажденного фосфатного буферного раствора (ФБР) на грамм очищенной мокроты. Образец перемешивали на вортексе в течение 30 с при комнатной температуре (15-24°C). Затем отделяли растворенную фракцию от сгустка мокроты путем центрифугирования (10 мин при 1000 xg и 4°C). Надосадочную жидкость переносили в новую пробирку.

Оставшиеся нерастворимые частицы отделяли на второй стадии центрифугирования при 3500 xg в течение 15 мин при 4°C. Если аликвоту надосадочной жидкости невозможно было отобрать сразу, то надосадочную жидкость ФБР/мокроты переносили в новую пробирку.

10 аликвот по 50 мкл ФБР/мокроты переносили в пробирки для транспортировки для проведения

оценки. Кроме того, 4 аликвоты по 50 мкл ФБР/мокроты переносили в пробирки для транспортировки в качестве резервных образцов. Если после этого еще оставался образец, то оставшийся объем немедленно переносили в пробирку для транспортировки для проведения оценки. Остаток образца свыше 2,0 мл отбрасывали.

Образцы немедленно замораживали и хранили в вертикальном положении при  $-80 \pm 10^\circ\text{C}$ .

Образцы ФБР/мокроты направляли в MLM Medical Labs GmbH, Monchengladbach, Germany, в сухом льду. Резервные образцы ФБР/мокроты хранили при  $-80 \pm 10^\circ\text{C}$  в Inamed GmbH, Gauting, Germany.

Способы биоанализа.

Оценку активности НЭ в мокроте проводили при помощи адаптированного варианта исследования эластазы FRET, описанного в Nature Protocols, 2008, 3, 991 (B. Korkmaz, S. Attucci, M. A. Juliano et al.), и валидированного в MLM Medical Labs GmbH, Monchengladbach, Germany.

В основе исследования лежит взаимодействие нейтрофильной эластазы человека с субстратом 2Abz-Ala-Pro-Glu-Glu-Ile-Met-Arg-Arg-Gln-Tyr(3NO<sub>2</sub>)-OH (GeneCust Europe S.A., Ellange, Luxembourg, #P160301-SY452824). При добавлении раствора субстрата происходит иницирование реакции, и эластаза, содержащаяся в образцах, взаимодействует с добавляемым субстратом. Продукт взаимодействия детектируют путем измерения флуоресценции и определяют начальную скорость реакции. Концентрацию активной эластазы в исследуемых образцах вычисляют по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартов.

Готовили стандартный маточный раствор эластазы (нейтрофильная эластаза человека [ELA2], Holtzel Diagnostika, Koln, Germany, #PN31255) с известной ферментной активностью.

Точную концентрацию активного фермента эластазы определяли путем титрования раствора альфа-1 антитрипсина (Athens Research and Technology, Athens, USA, #16-16-011609) с заданной концентрацией. Концентрацию стандартного маточного раствора активной эластазы доводили до 3000 нМ путем добавления ФБР и хранили аликвоты при  $-80^\circ\text{C}$ .

Исследование FRET проводили в 96-луночных белых планшетах для микротитрования, общий объем составлял 100 мкл на лунку. Готовили препараты мокроты/ФБР, разбавленные 1:5, 1:50 и 1:100 в реакционном буфере эластазы (50 мМ HEPES, pH 7,4, 750 мМ NaCl, 0,05% [об./об.] NP-40), в лунку вводили по 5 мкл и добавляли 90 мкл реакционного буфера эластазы. Готовили 5 мМ маточный раствор субстрата 2Abz-Ala-Pro-Glu-Glu-Ile-Met-Arg-Arg-Gln-Tyr(3NO<sub>2</sub>)-OH в 30% (об./об.) растворе N,N-диметилформамид/вода и дополнительно разбавляли до 400 нМ путем добавления реакционного буфера эластазы. В лунки добавляли 5 мкл 400 нМ раствора субстрата и определяли скорость реакции  $V_i$  в анализе FRET при возб.: 320 нм-исп.: 420 нм. Концентрацию активной эластазы в мокроте/ФБР определяли путем сравнения со скоростью реакции в разбавленных растворах с известной концентрацией, полученных из стандартного маточного раствора активной эластазы.

Пределы измерения в данном аналитическом способе составляли 115,00-2880,00 нг/мл. Коэффициенты вариации в рамках одного исследования и серии исследований составляли  $\leq 7,14\%$  и  $\leq 8,96\%$ , соответственно.

Активная нейтрофильная эластаза в мокроте.

Средние концентрации активной НЭ показаны на фиг. 5.

Результаты концентрации активной НЭ имели высокую погрешность в исследовании. При измерении в анализе FRET средние (СКО) концентрации активной НЭ в мокроте в день -1 (перед введением дозы) составляли 18823,6 (19758,72) нг/мл для дозировки 1, 9548,7 (6222,55) нг/мл для дозировки 2 и 10480,7 (10528,00) нг/мл для дозировки 3. Средняя (СКО) концентрация активной НЭ у субъектов, которым вводили плацебо, перед введением дозы составляла 46711,8 (48456,86) нг/мл.

Концентрация активной НЭ в мокроте значительно уменьшалась у субъектов после ингаляции активного соединения. Средняя (СКО) концентрация через 1-3 часа после ингаляции составляла 612,5 (1218,62) нг/мл для дозировки 1 и 115,0 (0,00) нг/мл для дозровок 2 и 3. Среднее (СКО) значение у субъектов, которые путем ингаляции вводили плацебо, через 1-3 часа после введения, составляло 34370,0 (19988,11) нг/мл.

Средняя (СКО) концентрация активной НЭ в мокроте через 24 ч после ингаляции составляла 1467,7 (2154,43) нг/мл для дозировки 1, 16849,4 (23518,56) нг/мл для дозировки 2 и 7712,5 (11394,04) нг/мл для дозировки 3. Средняя (СКО) концентрация активной НЭ через 24 ч у пациентов, которые получали плацебо, составляла 19338,8 (9062,32) нг/мл.

Результаты фармакодинамики.

Средняя концентрация активной НЭ в мокроте пациентов с КФ значительно уменьшалась после ингаляции одной дозы активного соединения, которое вводили в виде состава, описанного в примере 1. В исследуемом диапазоне дозровок уровень ответа, по-видимому, не зависел от вводимой дозы. Несмотря на то, что из-за высокой погрешности данных, трудно делать какие-либо выводы, средняя концентрация активной НЭ в мокроте явным образом возвращалась к исходному уровню через 24 ч после ингаляции активного соединения. Ингаляция раствора плацебо не оказывала выраженное воздействие на среднюю концентрацию активной НЭ в мокроте. Полученные клинические результаты показывают, что цикло(-

OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) при введении в виде состава, описанного в примере 1, подавляет НЭ в мокроте пациентов с КФ.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, содержащей активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

хлорид натрия;

и один или более дополнительных фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

2. Применение фармацевтической композиции по п.1, отличающееся тем, что указанное заболевание легких представляет собой некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или кистозный фиброз (КФ).

3. Применение фармацевтической композиции по п.1, отличающееся тем, что указанное заболевание легких представляет собой кистозный фиброз (КФ).

4. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что противоион указанного активного соединения представляет собой ацетатный ион.

5. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-4, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкую фармацевтическую композицию для получения аэрозоля, содержащего активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, в концентрации от 4 до 100 мг/мл.

6. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение субъекту фармацевтической композиции в виде фармацевтического аэрозоля для внутрилегочного введения, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин,

и хлорид натрия;

(b) имеет массовый медианный диаметр от 1,5 до 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от 1,2 до 1,7,

где высвобождение аэрозоля происходит из небулайзера, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что высвобождение указанного аэрозоля из небулайзера обеспечивают со скоростью по меньшей мере 0,1 мл дисперсной жидкой фазы в минуту.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что высвобождение указанного аэрозоля из небулайзера обеспечивают со средней скоростью доставки по меньшей мере 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любой его фармацевтически приемлемой соли; в минуту.

9. Способ по любому из пп.6-8, где фармацевтическая композиция представляет собой жидкую фармацевтическую композицию для получения аэрозоля, содержащего активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; в концентрации в диапазоне от 4 до 100 мг/мл.

10. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 0,1 до 10000 мг/день.

11. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-

Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 0,001 до 100 мг/кг.

12. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 5 до 1000 мг/день.

13. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе 20, 60, 120, 240, 480 или 960 мг/день.

14. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 80 до 320 мг/день.

15. Способ по любому из пп.6-9, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе 80, 160 или 320 мг/день.

16. Способ по любому из пп.6-15, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту путем пероральной ингаляции.

17. Применение фармацевтического аэрозоля для внутрилегочного введения для предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

и хлорид натрия,

(b) имеет массовый медианный диаметр от 1,5 до 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от 1,2 до 1,7;

где аэрозоль высвобождается из небулайзера, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

18. Применение аэрозоля по п.17, отличающееся тем, что указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1 антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

19. Применение аэрозоля по п.18, отличающееся тем, что указанное заболевание легких представляет собой некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или кистозный фиброз (КФ).

20. Применение аэрозоля по п.18, отличающееся тем, что указанное заболевание легких представляет собой кистозный фиброз (КФ).

21. Применение аэрозоля по любому из пп.17-20, отличающееся тем, что противоион указанного активного соединения представляет собой ацетатный ион.

22. Применение аэрозоля по любому из пп.17-21, отличающееся тем, что высвобождение указанного аэрозоля из небулайзера обеспечивают со скоростью по меньшей мере 0,1 мл дисперсной жидкой фазы в минуту.

23. Применение аэрозоля по любому из пп.17-21, отличающееся тем, что высвобождение указанного аэрозоля из небулайзера обеспечивают со средней скоростью доставки по меньшей мере 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любой его фармацевтически приемлемой соли; в минуту.

24. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение субъекту аэрозоля, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

(b) имеет массовый медианный диаметр от 1,5 до 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от 1,2 до 1,7,

где указанное активное соединение вводят субъекту в дозе от 0,1 до 10000 мг/день, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

25. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, включающий введение субъекту аэрозоля, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин;

(b) имеет массовый медианный диаметр от 1,5 до 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со стандартным геометрическим отклонением от 1,2 до 1,7,

где указанное активное соединение вводят субъекту в дозе от 0,001 до 100 мг/кг, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

26. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека по п.24, включающий введение субъекту аэрозоля по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 5 до 1000 мг/день.

27. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека по п.24, включающий введение субъекту аэрозоля по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе 20, 60, 120, 240, 480 или 960 мг/день.

28. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека по п.24, включающий введение субъекту аэрозоля по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе от 80 до 320 мг/день.

29. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека по п.24, включающий введение субъекту аэрозоля по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту в дозе 80, 160 или 320 мг/день.

30. Способ предупреждения, сдерживания или лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека по любому из пп.24-29, включающий введение субъекту аэрозоля по любому из пп.17-23, отличающийся тем, что указанное активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; вводят субъекту путем пероральной ингаляции.

31. Применение набора для получения и доставки фармацевтического аэрозоля для внутрилегочного введения,

причем набор содержит небулайзер и жидкую композицию, содержащую активное соединение соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин,

в концентрации в диапазоне от 4 до 100 мг/мл активного соединения,

или содержит небулайзер и твердую фармацевтическую композицию для получения жидкой композиции, содержащую активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-) или любую его фармацевтически приемлемую соль, где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин,

где твердая композиция растворима или диспергируется в жидком водном растворителе, причем жидкая композиция содержит активное соединение или любую его фармацевтически приемлемую соль в концентрации в диапазоне от 4 до 100 мг/мл, и

хлорид натрия, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

32. Применение набора по п.31, отличающееся тем, что указанный небулайзер выбран из группы, состоящей из струйных небулайзеров, ультразвуковых небулайзеров, пьезоэлектрических небулайзеров, струйных небулайзеров Коллисона, электрогидродинамических небулайзеров, капиллярных небулайзеров, небулайзеров с перфорированными мембранами и небулайзеров с перфорированными вибрирующими мембранами.

33. Применение набора по п.31 или 32, отличающееся тем, что указанный небулайзер выполнен с возможностью распыления жидкой композиции со скоростью по меньшей мере 0,8 мг активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любой его фармацевтически приемлемой соли; в минуту.

34. Применение набора для лечения у субъекта заболеваний или состояний легких, опосредованных или вызванных активностью нейтрофильной эластазы человека, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; где

OctG представляет собой (S)-2-аминодекановую кислоту;

<sup>D</sup>Pro представляет собой D-пролин; хлорид натрия;

один или более дополнительных фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей, и

небулайзер, и

где указанные заболевания или состояния легких, опосредованные или вызванные активностью нейтрофильной эластазы человека, представляют собой заболевания легких, такие как дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ), кистозный фиброз (КФ), некистозный фиброзный бронхоэктаз (NCFB) или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), или инфекции легких, вызывающие заболевания или состояния легких, опосредованные активностью нейтрофильной эластазы человека.

35. Применение набора по п.34, отличающееся тем, что указанный набор содержит активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль; в виде аэрозоля, высвобождаемого из небулайзера, для внутрилегочного введения, содержащего дисперсную жидкую фазу и непрерывную газовую фазу, где дисперсная жидкая фаза

(a) содержит водные капли, содержащие активное соединение цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любую его фармацевтически приемлемую соль;

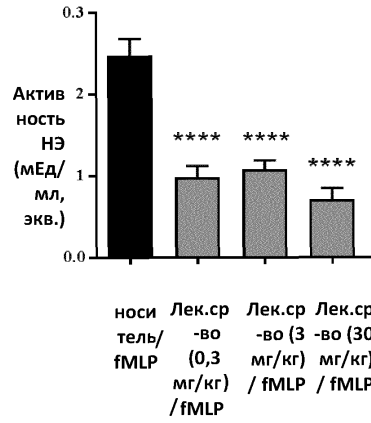
(b) имеет массовый медианный диаметр от 1,5 до 5 мкм; и

(c) имеет распределение капель по размерам со средним геометрическим отклонением от 1,2 до 1,7.

36. Применение набора по любому из пп.30-35, отличающееся тем, что по меньшей мере примерно 70 мас.% содержащейся дозы активного соединения цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-<sup>D</sup>Pro-Pro-); или любой его фармацевтически приемлемой соли; составляют капли, имеющие массовый медианный диаметр не более чем 5 мкм.

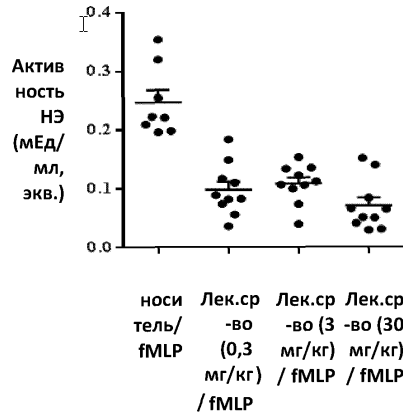
37. Применение набора по любому из пп.30-36, отличающееся тем, что противоион указанного активного соединения представляет собой ацетатный ион.





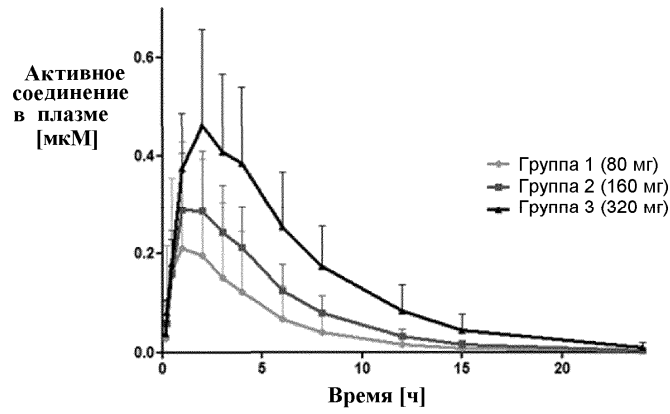
Ингаляционное введение

Фиг. 1

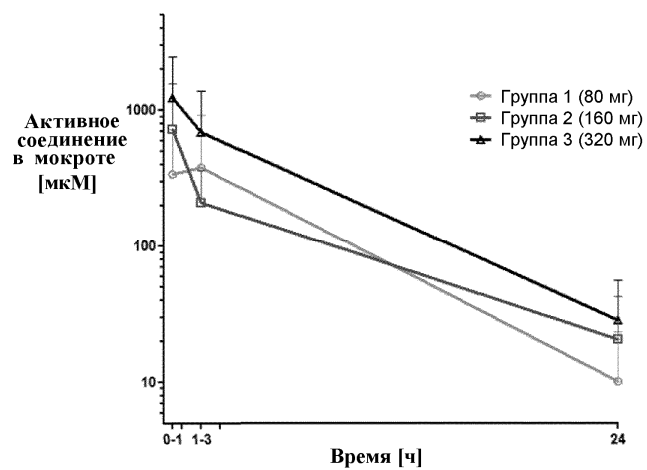


Ингаляционное введение

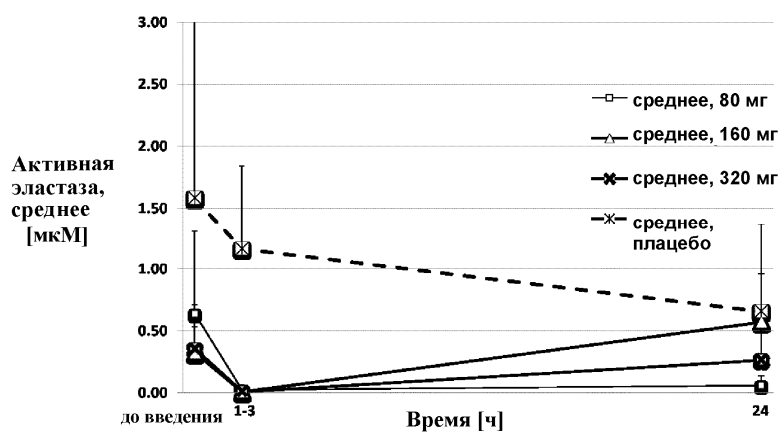
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

