

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391226** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2023.09.26

(51) Int. Cl. *A61K 38/17* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.12.20

(54) **СУХОЙ ПОРОШКООБРАЗНЫЙ СОСТАВ НА ОСНОВЕ МУТЕИНА ЛИПОКАЛИНА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ**

(31) **63/127,903**

(32) **2020.12.18**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/086730**

(87) **WO 2022/129629 2022.06.23**

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:

**Фицджеральд Мэри (DE), Клоуз
Дэвид Роберт (GB), Гардинер
Филип, Палмер Роберт Александр,
Саволайнен Марья Риикка, Грейсин
Сандра, Аджмера Анкур (SE)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к лечению астмы у субъекта-человека путем перорального ингаляционного введения указанному субъекту сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта, или фрагмента. Настоящее изобретение также относится к сухому порошкообразному составу, содержащему мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его вариант, или фрагмент.

A1

202391226

202391226

A1

Сухой порошкообразный состав на основе мутеина липокалина для лечения астмы

Область техники

Настоящее изобретение относится к лечению астмы у субъекта-человека путем перорального ингаляционного введения указанному субъекту сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта или фрагмента. Настоящее изобретение также относится к сухому порошкообразному составу, содержащему мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его вариант или фрагмент.

Уровень техники

Астма представляет собой хроническое, сложное и гетерогенное респираторное заболевание, характеризующееся рядом патогенных признаков, включая воспаление легких, гиперсекрецию слизи, переменную обструкцию дыхательных путей и ремоделирование дыхательных путей. Она определяется респираторными симптомами в анамнезе, которые включают свистящее дыхание, одышку и кашель, которые меняются в динамике и по степени тяжести. Как симптомы, так и обструкция дыхательных путей могут быть вызваны рядом факторов, включая физическую нагрузку, воздействие вдыхаемых раздражителей или аллергенов или респираторные инфекции. У пациентов имеется риск ухудшения течения астмы (обострений). Эти обострения астмы могут быть опасными для жизни и могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациента. Лечение большинства пациентов с астмой состоит из схемы лечения на основе базисной терапии и терапии бронходилататорами. Ингаляционные кортикостероиды (ICS) считаются «золотым стандартом» в контроле симптомами астмы, а бета-агонисты длительного действия (LABA) являются наиболее эффективными доступными в настоящее время бронходилататорами. Пероральные кортикостероиды остаются стандартом лечения тяжелой астмы, однако ассоциированы со значительными побочными эффектами, в то время как омализумаб, моноклональное антитело к IgE; бенрализумаб, меполизумаб и реслизумаб, антитела к IL-5 и дупилумаб (США), блокатор IL-4R α и IL-13 на основе моноклонального антитела предлагают ограниченное количество вариантов для тяжелых пациентов. Кроме того, пациенты часто остаются без контроля при введении ICS/LABA и даже ограниченного количества альтернативных средств терапии, что подчеркивает важную неудовлетворенную потребность (Ray, A., *et al.*, 2016, Current concepts of severe asthma. J. Clin. Invest. 126, 2394–2403).

Интерлейкин-4, интерлейкин-13, рецептор интерлейкина-4 альфа и преобразователь сигнала и активатор фактора транскрипции-6 являются ключевыми компонентами в развитии воспаления дыхательных путей, продуцирования слизи и гиперреактивности дыхательных путей при астме.

Липокалины представляют собой белковые связывающие молекулы, которые естественным образом эволюционировали для связывания лигандов. Липокалины встречаются во многих организмах, включая позвоночных, насекомых, растения и бактерии. Представители семейства липокалиновых белков (Pervaiz, S., & Brew, K. (1987) *FASEB J.* 1, 209-214), как правило, представляют собой небольшие секретируемые белки и имеют одну полипептидную цепь. Они характеризуются рядом различных свойств молекулярного распознавания: их способность связывать различные, преимущественно гидрофобные молекулы (такие как ретиноиды, жирные кислоты, холестерин, простагландины, биливердины, феромоны, вкусовые вещества и одоранты), их связывание со специфическими клеточными поверхностными рецепторами и образование ими макромолекулярных комплексов. Хотя в прошлом они классифицировались в первую очередь как транспортные белки, в настоящее время очевидно, что липокалины выполняют множество физиологических функций. В их роль входит транспорт ретинола, обоняние, передача сигналов феромонов и синтез простагландинов. Липокалины также принимали участие в регуляции иммунного ответа и опосредовании клеточного гомеостаза (рассмотрено, например, в Flower, D.R. (1996) *Biochem. J.* 318, 1-14 и Flower, D.R. et al. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 9-24).

Липокалины имеют необычно низкий уровень общей консервативности последовательностей, часто с идентичностью последовательностей, составляющей менее 20%. В противоположность этому, их общий паттерн укладки является очень консервативным. Центральная часть структуры липокалина состоит из одного восьминитевого антипараллельного β -слоя, замкнутого на себя с образованием β -цилиндра с непрерывной водородной связью. Этот β -цилиндр образует центральную полость. Один конец цилиндра стерически блокируется N-концевым пептидным сегментом, проходящим через его дно, а также тремя пептидными петлями, соединяющими β -нити. Другой конец β -цилиндра открыт для растворителя и охватывает сайт связывания мишени, образованный четырьмя гибкими пептидными петлями. Именно это разнообразие петель в жестком липокалиновом каркасе приводит к множеству различных способов связывания, каждый из которых способен приспособливаться к мишеням разного размера, формы и химического характера (рассмотрено, например, в

Flower, D.R. (1996), *выше*; Flower, D.R. et al. (2000), *выше*, или Skerra, A. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 337-350).

Липокалин слезы человека (TLPC или Tlc), также называемый липокалином-1, преальбумином слезы или белком железы фон Эбнера, первоначально был описан как основной белок слезной жидкости человека (около одной трети от общего содержания белка), но также был идентифицирован в некоторых других секреторных тканях, включая предстательную железу, надпочечники, тимус, молочную железу, семенники, слизистую оболочку носовой полости и слизистую оболочку трахеи, а также кортикотрофах гипофиза. Гомологичные белки были обнаружены у макаки-резус, шимпанзе, крысы, мыши, свиньи, хомяка, коровы, собаки и лошади. Липокалин слезы является необычным представителем липокалинов, поскольку он проявляет необычно широкую лигандную специфичность по сравнению с другими липокалинами, а также его высокую разнородность в отношении относительно нерастворимых липидов (см. Redl, B. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482; 241-248). Эта особенность липокалина слезы была связана с функцией белка, заключающейся в ингибировании роста бактерий и грибов на роговице. Эндогенными лигандами этого белка являются значительное количество липофильных соединений различных химических классов, таких как жирные кислоты, жирные спирты, фосфолипиды, гликолипиды и холестерин. Интересно, что в отличие от других липокалинов сила связывания лиганда (мишени) с липокалином слезы коррелирует с длиной углеводородного хвоста как для алкиламидов, так и для жирных кислот. Таким образом, липокалин слезы сильнее всего связывается с наименее растворимыми липидами (Glasgow, B.J. et al. (1995) *Curr. Eye Res.* 14, 363-372; Gasymov, O.K. et al. (1999) *Biochim. Biophys. Acta* 1433, 307-320). Кристаллическая структура 1.8-А липокалина слезы выявила необычно крупную полость внутри его β -цилиндра (Breustedt, D.A. et al. (2005) *J. Biol. Chem.* 280, 1, 484-493).

В международной патентной заявке WO 2005/19256 описаны мутеины липокалина слезы с по меньшей мере одним сайтом связывания для другого или того же лиганда-мишени, и предложен способ получения таких мутеинов липокалина слезы человека. В соответствии с этой заявкой РСТ некоторые аминокислоты удлиняются в пределах первичной последовательности липокалина слезы, в частности, участки петли, которые включают аминокислоты 7-14, 24-36, 41-49, 53-66, 69-77, 79-84, 87-98 и 103-110 зрелого липокалина слезы человека, подвергают мутагенезу для получения мутеинов с аффинностями связывания. Полученные мутеины имеют аффинности связывания с выбранным лигандом (K_D) в наномолярном диапазоне, в большинстве случаев >100 нМ. В международной

патентной заявке WO 2008/015239 описаны мутеины липокалина слезы, связывающие данный неприродный лиганд, включая рецептор IL-4 альфа. Аффинности связывания находится в наномолярном диапазоне. В международной патентной заявке WO 2011/154420 описаны высокоаффинные мутеины липокалина слезы человека, которые связываются с рецептором IL-4 альфа человека в наномолярном диапазоне, и способы получения таких высокоаффинных мутеинов. В международной патентной заявке WO 2013/087660 описано применение мутеинов липокалина слезы человека для лечения заболеваний, при которых путь IL-4/IL-13 способствует патогенезу заболевания, включая астму.

В международной патентной заявке WO 2020/200960 описано применение мутеинов липокалина слезы человека для лечения астмы путем ингаляции, например распылением, где доставляемая доза мутеина липокалина составляет от около 0,1 мг до около 160 мг.

Преимущества легочной доставки активных средств, таких как мутеины липокалина, включают удобство самостоятельного введения пациентом, возможность снижения побочных эффектов лекарственных средств, легкость доставки путем ингаляции, отказ от игл и т.п. Многие клинические исследования с вдыхаемыми белками, пептидами, ДНК и малыми молекулами продемонстрировали, что эффективность может быть достигнута как внутри легких, так и системно. Однако многие молекулы, для доставки которых требуется высокая полезная нагрузка, и, в частности, биологические молекулы, создают проблемы для разработки ингаляционных составов. Составы должны придавать стабильность биологической полезной нагрузки, например, мутеину липокалина, и иметь масштабируемую технологичность, а также сохранять требуемые физические характеристики для облегчения доставки в легкие пациента.

Краткое описание сути изобретения

Настоящее изобретение основано на предварительных исследованиях составов, перекрестном клиническом исследовании фазы I у человека для оценки фармакокинетики (фармакокинетических эффектов) ингаляционного липокалина слезы человека, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), AZD1402, у здоровых субъектов, и исследовании фазы IIa, состоящем из двух частей, для оценки эффективности и безопасности AZD1402, вводимого пациентам-людям с астмой в виде сухого порошка. Аминокислотная последовательность AZD1402 показана в таблице 70 в виде SEQ ID NO:1. AZD1402 антагонизирует рецептору IL-4 альфа (IL-4R α) и разработан для ингаляции.

На основании этих исследований настоящее изобретение представляет способ лечения астмы у человека, где способ включает введение указанному субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, где номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

Настоящее изобретение также представляет сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина рецептора IL-4 альфа (IL-4R α) или его варианта или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, где способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, где номинальную доставляемую дозу от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и где мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент.

Кроме того, настоящее изобретение представляет применение сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта или фрагмента, для производства лекарственного препарата для терапевтического и/или профилактического лечения астмы у субъекта-человека, где лечение включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, где номинальная доставляемая доза составляет от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, которую вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, и где мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент.

В любом из вышеуказанных аспектов настоящего изобретения номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента можно

В другом аспекте настоящее изобретение также представляет способ лечения астмы у человека, где способ включает введение указанному субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, где номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

Настоящее изобретение также представляет сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина рецептора IL-4 альфа (IL-4R α) или его варианта или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, где способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, где номинальную отмеренную дозу от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и где мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент.

Кроме того, настоящее изобретение представляет применение сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта или фрагмента, для производства лекарственного препарата для терапевтического и/или профилактического лечения астмы у субъекта-человека, где лечение включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, где номинальная отмеренная доза составляет от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, которую вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, и где мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент.

В любом из этих аспектов указанному субъекту можно вводить номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента.

В любом из аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных выше, мутеин липокалина, его вариант или фрагмент можно вводить указанному субъекту по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления мутеин липокалина или его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту один раз в день. В некоторых вариантах осуществления мутеин липокалина, его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг.

В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту один раз в день, составляет около 25 мг.

В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг.

около 20 мг или около 60 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день, например, с одной, двумя или более дозами, вводимыми субъекту в день, так что общая номинальная доставляемая доза в день составляет около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день, например, с одной, двумя или более дозами, вводимыми субъекту в день, так что общая номинальная доставляемая доза в день составляет около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 4 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 5 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 6 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 8 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления

некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 2,2 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 3,3 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 4,4 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 5,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 6,6 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 11,1 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 12 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 36 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую отмеренную доставляемую дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день, например, с одной, двумя или более дозами, вводимыми субъекту в день, так что общая номинальная доставляемая доза в день составляет около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день, например, с одной, двумя или более дозами, вводимыми субъекту в день, так что общая

номинальная отмеренная доза в день составляет около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,2 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 2,2 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 4,4 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 6,6 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 8,8 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 11 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 13,2 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 22,2 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 24 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день.

В любом из описанных аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения состав может содержать множество микрочастиц, где микрочастицы содержат указанный

мутеин липокалина или его вариант или фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных аспектов настоящего изобретения сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и/или трилейцин либо по отдельности, либо в любой их комбинации. Например, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав может содержать (i) трегалозу, (ii) трегалозу и лейцин, (iii) трегалозу, лейцин и трилейцин, или (iv) трегалозу и трилейцин.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных аспектов настоящего изобретения сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к сухому порошкообразному составу, где указанный состав содержит мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и/или трилейцин либо по отдельности, либо в любой их комбинации. Например, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав может содержать (i) трегалозу, (ii) трегалозу и лейцин, (iii) трегалозу, лейцин и трилейцин, или (iv) трегалозу и трилейцин. В наиболее предпочтительном варианте осуществления сухая порошкообразная композиция содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как гистидиновый буфер, и средство, регулирующее

тоничность, такое как хлорид натрия.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 0,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 1 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 2 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 2,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 3 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 4 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 6 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 10

мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 25 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 30 мг.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит номинальную отмеренную дозу от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 0,55 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 0,6 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 1,1 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 2,2 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 3,3 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 4,4 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 5,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 6,6 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 11,1 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза составляет около 12 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная отмеренная доза

составляет около 36 мг.

В любом из аспектов или вариантов осуществления настоящего изобретения сухой порошкообразный состав может содержать множество микрочастиц, где микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения астмы у субъекта-человека, где способ включает введение указанному субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава, описанного в любом из вышеуказанных вариантов осуществления.

Настоящее изобретение также относится к сухому порошкообразному составу, описанному в любом из вышеуказанных вариантов осуществления, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, где способ включает введение сухого порошкообразного состава указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

Кроме того, настоящее изобретение представляет применение сухого порошкообразного состава, описанного в любом из вышеуказанных вариантов осуществления, для производства лекарственного препарата для терапевтического и/или профилактического лечения астмы у человека-субъекта, где лечение включает введение указанному субъекту сухого порошкообразного состава путем пероральной ингаляции.

Краткое описание графических материалов

Варианты осуществления и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего изобретения, далее будут обсуждаться со ссылкой на прилагаемые фигуры.

На фигуре 1 изображена блок-схема исследования фазы I клинического испытания, описанного в примере 16. Исследуемый препарат А: номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг раствора для распыления AZD1402, вводимая посредством небулайзера InnoSpire Go. Исследуемый препарат В: номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг порошка для ингаляций AZD1402, вводимая посредством однодозового ингалятора Plastiare. Исследуемый препарат С: номинальная доставляемая доза, составляющая 30 мг порошка для ингаляций AZD1402, вводимая посредством однодозового ингалятора Plastiare.

На фигуре 2 изображено среднее геометрическое ($*/SD$) концентрации AZD1402 в сыворотке крови (нг/мл) в зависимости от времени после ингаляции посредством небулайзера InnoSpire Go (номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг), однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг или 30 мг) (набора для фармакокинетического анализа – линейная шкала). А: раствор для небулайзера, вводимый посредством небулайзера InnoSpire Go (номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг); В: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг); С: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 30 мг). SD: стандартное отклонение. N: количество субъектов. Среднее геометрическое / SD: $\exp(\text{среднее}[\log\{\text{PK Conc}\}] - \text{std}[\log\{\text{PK Conc}\}])$. Среднее геометрическое * SD: $\exp(\text{среднее}[\log\{\text{PK Conc}\}] + \text{std}[\log\{\text{PK Conc}\}])$. Вертикальные линии представляют собой среднее геометрическое $*/SD$.

На фигуре 3 изображено среднее геометрическое ($*/SD$) концентрации AZD1402 в сыворотке крови (нг/мл) в зависимости от времени после ингаляции посредством небулайзера InnoSpire Go (номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг), однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг или 30 мг) (набора для фармакокинетического анализа – полулогарифмическая шкала). А: раствор для небулайзера, вводимый посредством небулайзера InnoSpire Go (номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг); В: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг); С: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (номинальная доставляемая доза, составляющая 30 мг). SD: стандартное отклонение. N: количество субъектов. Среднее геометрическое / SD: $\exp(\text{среднее}[\log\{\text{PK Conc}\}] - \text{std}[\log\{\text{PK Conc}\}])$. Среднее геометрическое * SD: $\exp(\text{среднее}[\log\{\text{PK Conc}\}] + \text{std}[\log\{\text{PK Conc}\}])$. Вертикальные линии представляют собой среднее геометрическое $*/SD$.

На фигуре 4 изображены равновесные концентрации AZD1402 в сыворотке крови через 12 дней после введения один раз в день и два раза в день доз, составляющих 5 и 1 мг соответственно.

Подробное описание сути изобретения

Аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения далее будут обсуждаться со

ссылкой на прилагаемые фигуры. Дополнительные аспекты и варианты осуществления будут очевидны специалистам в данной области техники. Все документы, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к способу лечения астмы у субъекта-человека. Астма может представлять собой, например, умеренную или тяжелую астму. При умеренной бронхиальной астме пациент может говорить фразами, имеет повышенную частоту дыхания, вспомогательные мышцы не задействованы, частота пульса составляет 100-120 уд/мин, сатурация кислорода (на воздухе) составляет 90-95% и пиковая скорость выдоха (PEF) составляет >50% от ожидаемого или лучшего (см. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, Updated 2020). При тяжелой астме пациент говорит словами, частота дыхания составляет >30/мин, задействованы вспомогательные мышцы, частота пульса составляет >120 уд/мин, сатурация кислорода (на воздухе) составляет <90%. В некоторых вариантах осуществления астма представляет собой аллергическую астму.

Способ лечения астмы включает введение терапевтически эффективного количества мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта или фрагмента, содержащих аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1.

Под «терапевтически эффективным количеством» подразумевается доза, которая вызывает эффекты, для получения которых ее вводят. «Терапевтически эффективное количество» мутеина липокалина, описанного в данном документе, может варьироваться в зависимости от факторов, таких как возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол, диета, время введения, также могут быть необходимыми лекарственные взаимодействия и тяжесть состояния, и будут установлены с помощью стандартного экспериментирования специалистами в данной области. Терапевтически эффективное количество при применении в настоящей заявке также представляет собой такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты мутеина липокалина компенсируются терапевтически полезными эффектами.

Цепь рецептора интерлейкина-4 альфа (IL-4R α) представляет собой трансмембранный белок типа I, который может связывать интерлейкин 4 и интерлейкин 13 для регулирования продуцирования антител IgE в В-клетках. Среди Т-клеток кодируемый белок также может связывать интерлейкин 4, чтобы способствовать дифференцировке

клеток Th2.

Мутеины липокалина

Мутеины липокалина, которые являются специфичными в отношении рецептора IL-4 альфа (IL-4R α), в частности, IL-4R α человека, раскрыты в международных патентных публикациях WO 2008/015239, WO 2011/154420 и WO 2013/087660. Цепь рецептора интерлейкина-4 альфа человека может иметь аминокислотную последовательность из банка данных SWISS PROT под номером доступа P24394, которая представлена в виде SEQ ID NO: 4, или ее фрагменты. Иллюстративный пример фрагмента цепи рецептора интерлейкина-4 альфа человека включает аминокислоты 26-232 цепи рецептора IL-4 альфа.

Мутеин липокалина, специфичный в отношении IL-4R α , имеющий аминокислотную последовательность, представленную в виде SEQ ID NO: 1, представляет собой мутеин липокалина слезы человека.

Используемый в данном документе термин «мутеин» относится к замене, делеции или вставке одного или более нуклеотидов или аминокислот по сравнению с встречающейся в природе нуклеиновой кислотой (дикого типа) или белковым «эталонным» каркасом, который предпочтительно представляет собой зрелый липокалин слезы человека, представленный в виде SEQ ID NO: 3. Указанный «эталонный каркас» также включает мутеин или его фрагмент или вариант, описанные в данном документе.

Аминокислотная последовательность липокалина слезы человека представлена в банке данных SWISS-PROT под номером доступа P31025, как показано в SEQ ID NO: 2. Зрелый липокалин слезы человека не содержит N-концевой сигнальный пептид, который включен в последовательность SWISS-PROT под номером доступа P31025, т.е. в нем отсутствует N-концевой сигнальный пептид (аминокислоты 1-18), который включен в последовательность SWISS-PROT под номером доступа P31025. Аминокислотная последовательность зрелого липокалина слезы человека представлена в SEQ ID NO: 3.

Мутеин липокалина, применяемый в настоящем изобретении, содержит SEQ ID NO: 1 или представляет собой ее вариант или фрагмент. Мутеин липокалина, представленный в виде SEQ ID NO: 1, представляет собой вариант зрелого липокалина слезы человека, представленного в виде SEQ ID NO: 3, в котором отсутствуют первые четыре

аминокислоты и который включает, среди прочего, следующие аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям последовательности аминокислотной последовательности зрелого липокалина слезы человека, представленной в виде SEQ ID NO: 3: Arg 26 → Ser, Glu 27 → Arg, Phe 28 → Cys, Glu 30 → Arg, Met 31 → Ala, Asn 32 → Val, Leu 33 → Tyr, Glu 34 → Asn, Met 55 → Ala, Leu 56 → Gln, Ile 57 → Arg, Ser 58 → Lys, Cys 61 → Trp, Glu 63 → Lys, Asp 80 → Ser, Lys 83 → Arg, Glu 104 → Leu, Leu 105 → Cys, His 106 → Pro и Lys 108 → Gln.

В некоторых вариантах осуществления, мутеин липокалина, применяемый в настоящем изобретении, содержит SEQ ID NO: 1 или представляет собой ее вариант или фрагмент. Мутеин липокалина, представленный в виде SEQ ID NO: 1, представляет собой вариант зрелого липокалина слезы человека, представленного в виде SEQ ID NO: 3, в котором отсутствуют первые четыре аминокислоты и который включает, среди прочего, следующие аминокислотные замены в положениях, соответствующих положениям последовательности аминокислотной последовательности зрелого липокалина слезы человека, представленной в виде SEQ ID NO: 3: Arg 26 → Ser, Glu 27 → Arg, Phe 28 → Cys, Glu 30 → Arg, Met 31 → Ala, Asn 32 → Val, Leu 33 → Tyr, Glu 34 → Asn, Val 53 → Phe, Met 55 → Ala, Leu 56 → Gln, Ile 57 → Arg, Ser 58 → Lys, Cys 61 → Trp, Glu 63 → Lys, Val 64 → Tyr, Ala 66 → Leu, Asp 80 → Ser, Lys 83 → Arg, Tyr 100 → His, Cys 101 → Ser, Glu 104 → Leu, Leu 105 → Cys, His 106 → Pro, Lys 108 → Gln, Arg 111 → Pro, Lys 114 → Trp и Cys 153 → Ser.

Варианты

Используемый в данном документе термин «вариант» относится к производным белка или полипептида, которые включают мутации, например, замены, делеции, вставки и/или химические модификации аминокислотной последовательности или нуклеотидной последовательности. В некоторых вариантах осуществления такие мутации и/или химические модификации не снижают функциональность белка или пептида. Такие замены могут быть консервативными, т.е. аминокислотный остаток заменяется химически сходным аминокислотным остатком. Примерами консервативных замен являются замены среди членов следующих групп: 1) аланин, серин и треонин; 2) аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота; 3) аспарагин и глутамин; 4) аргинин и лизин; 5) изолейцин, лейцин, метионин и валин; и 6) фенилаланин, тирозин и триптофан. Такие варианты включают белки или полипептиды, в которых одна или более аминокислот заменены их соответствующими D-стереоизомерами или аминокислотами, отличными от встречающихся в природе 20 аминокислот, таких как, например, орнитин,

гидроксипролин, цитруллин, гомосерин, гидроксизин, норвалин. Такие варианты также включают, например, белки или полипептиды, в которых один или более аминокислотных остатков добавлены или делетированы на N- и/или C-конце, например, делеция четырех аминокислот с N-конца и/или двух аминокислот с C-конца. Как правило, вариант имеет по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности аминокислотной последовательности с нативной последовательностью белка или полипептида. Вариант предпочтительно сохраняет биологическую активность, например, связывание одной и той же мишени белка или полипептида, из которого он получен.

Таким образом, вариант мутеина липокалина, содержащий аминокислоту, указанную в SEQ ID NO: 1, в соответствии с настоящим изобретением имеет по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной в виде SEQ ID NO: 1, и сохраняет способность связываться с рецептором IL-4 альфа, в частности, с IL-4R α человека или его фрагментом. Предпочтительно вариант мутеина липокалина способен ингибировать связывание IL-4 с IL-4R α .

В некоторых вариантах осуществления вариант мутеина липокалина, содержащий аминокислоту, указанную в SEQ ID NO: 1, в соответствии с настоящим изобретением имеет по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 72%, по меньшей мере около 74%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 76%, по меньшей мере около 77%, по меньшей мере около 79%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичности аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью зрелого липокалина слезы человека, представленной в виде SEQ ID NO: 3, и сохраняет способность связываться с рецептором

IL-4 альфа, в частности, с IL-4R α человека или его фрагментом. Предпочтительно вариант мутеина липокалина способен ингибировать связывание IL-4 с IL-4R α .

Используемый в данном документе термин «идентичность последовательности» или «идентичность» обозначает свойство последовательностей, которое измеряет их сходство или взаимосвязь. Термин «идентичность последовательности» или «идентичность», используемый в настоящем описании, означает процент попарных идентичных остатков после (гомологичного) выравнивания последовательности белка или полипептида по настоящему изобретению с рассматриваемой последовательностью в отношении количества остатков в более длинной из этих двух последовательностей. Идентичность последовательности измеряется путем деления количества идентичных аминокислотных остатков на общее количество остатков и умножения произведения на 100.

Квалифицированный специалист распознает доступные компьютерные программы, например, BLAST (Altschul et al., *Nucleic Acids Res*, 1997), BLAST2 (Altschul et al., *J Mol Biol*, 1990), FASTA (в которой используется метод Пирсона и Липмана (1988)), программу TBLASTN за авторством Altschul et al. (1990), выше, GAP (пакет GCG Wisconsin, Accelrys Inc, Сан-Диего, США) и Smith-Waterman (Smith and Waterman, *J Mol Biol*, 1981), для определения идентичности последовательностей с использованием стандартных параметров. Процент идентичности последовательностей можно, например, определить в данном документе с применением программы BLASTP, версия 2.2.5, от 16 ноября 2002 г. (Altschul et al., *Nucleic Acids Res*, 1997). В данном варианте осуществления процент гомологии основан на выравнивании полных белковых или полипептидных последовательностей (матрица: BLOSUM 62; цена гэпа: 11,1; пороговое значение принято за 10^{-3}), включая полипептидные последовательности, предпочтительно с использованием белкового каркаса дикого типа в качестве эталона в попарном сравнении. Он рассчитывается как процент количества «положительных» (гомологичных аминокислот), указанных в результате на выходе программы BLASTP, деленный на общее количество аминокислот, выбранных программой для выравнивания. Идентичность последовательности обычно определяют со ссылкой на алгоритм GAP (пакет GCG Wisconsin, Accelrys Inc, Сан-Диего, США). GAP использует алгоритм Нидлмана и Вунша для выравнивания двух полных последовательностей, максимизируя количество совпадений и минимизируя количество гэпов, которые представляют собой пространства при выравнивании, возникающие в результате добавлений или делеций аминокислот. Как правило, используются параметры по умолчанию со штрафом за создание гэпа, равным

12, и штрафом за удлинение гэта, равным 4.

В частности, чтобы определить, отличается ли аминокислотный остаток аминокислотной последовательности липокалина (мутеина) от мутеина липокалина, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в виде SEQ ID NO: 1, специалист в данной области может использовать средства и способы, хорошо известные в данной области техники, например, выравнивания вручную или с применением компьютерных программ, таких как BLAST 2.0, что означает Basic Local Alignment Search Tool, или ClustalW, или любой другой подходящей программы, которая является подходящей для генерирования выравниваний последовательностей. Соответственно, SEQ ID NO: 1 может выступать в качестве «эталонной последовательности», в то время как аминокислотная последовательность липокалина, отличная от мутеина липокалина, имеющего аминокислотную последовательность, представленную в виде SEQ ID NO: 1, описанную в данном документе, выступает в качестве «искомой последовательности».

Фрагменты

Термин «фрагмент», используемый в данном документе, в связи с мутеинами липокалина по настоящему изобретению, относится к белкам или пептидам, полученным из мутеина липокалина, содержащего аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, которые являются усеченными на N-конце и/или C-конце, т.е. Не имеют по меньшей мере одной из N-концевых и/или C-концевых аминокислот. В таком фрагменте может отсутствовать до 1, до 2, до 3, до 4, до 5, до 10, до 15, до 20, до 25 или до 30 (включая все числа в между) N-концевых и/или C-концевых аминокислот. В качестве иллюстративного примера такой фрагмент может не иметь одной, двух, трех или четырех N-концевых и/или одной или двух C-концевых аминокислот. Понятно, что фрагмент предпочтительно представляет собой функциональный фрагмент полноразмерного липокалина (мутеина), что означает, что он предпочтительно содержит связывающий карман полноразмерного липокалина (мутеина), из которого он получен. В качестве иллюстративного примера такой функциональный фрагмент может содержать по меньшей мере аминокислоты в положениях 5-158, 1-156, 5-156, 5-153, 26-153, 5-150, 9-148, 12-140, 20-135 или 26-133, соответствующие линейной полипептидной последовательности зрелого липокалина слезы человека. Такие фрагменты могут содержать по меньшей мере 10, по меньшей мере 20, по меньшей мере 30, по меньшей мере 40, по меньшей мере 50, по меньшей мере 60, по меньшей мере 70, по меньшей мере 80, по меньшей мере 90 или по меньшей мере 100 последовательных аминокислот последовательности,

представленной в виде SEQ ID NO: 1, и обычно обнаруживаются в иммунологическом анализе мутеина липокалина, имеющего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. Фрагмент может иметь по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 92%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99% идентичность аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью, представленной в виде SEQ ID NO: 1. Предпочтительно фрагмент сохраняет способность связываться с рецептором IL-4 альфа, в частности, с IL-4R α человека или с его фрагментом. Предпочтительно фрагмент мутеина липокалина способен ингибировать связывание IL-4 с IL-4R α .

«Фрагмент» в отношении соответствующего IL-4R α -мишени по настоящему изобретению (который описан в UniProt P24394 и представлен в виде SEQ ID NO: 4, который не содержит сигнальный пептид из 25 остатков) относится к усеченному на N-конце и/ или С-конце IL-4R α или белковым доменам IL-4R α . Фрагменты IL-4R α , описанные в данном документе, сохраняют способность полноразмерного IL-4R α распознаваться и/или связываться с мутеином липокалина по настоящему изобретению. В качестве иллюстративного примера фрагмент может представлять собой внеклеточный домен IL-4R α , такой как внеклеточный домен, содержащий аминокислотные остатки 26-232 P24394 из UniProt, который представлен в виде SEQ ID NO: 5.

Вводимые и доставляемые дозы

В способе лечения астмы номинальную доставляемую дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава. В некоторых вариантах осуществления номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава. В некоторых вариантах осуществления номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 0,5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная

доставляемая доза составляет около 1 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 2 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 3 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 4 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 6 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления номинальная доставляемая доза составляет около 30 мг. Номинальная доставляемая доза представляет собой целевое количество мутеина липокалина, его варианта или фрагмента, которое субъект получает при ингаляции сухого порошкообразного состава. Например, она может представлять собой количество мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, доставляемое из наконечника устройства, применяемого для введения сухого порошкообразного состава. Расчет номинальной доставляемой дозы основан на эффективности устройства для ингаляции сухого порошка.

Номинальная отмеренная доза представляет собой целевое количество мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, присутствующего в сухом порошкообразном составе для добавления в ингаляционное устройство. Например, номинальная отмеренная доза может представлять собой целевое количество мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, заполненного в капсулу в виде сухого порошкообразного состава, где целевое количество представляет собой среднюю массу заполнения, умноженную на среднее содержание активного фармацевтического ингредиента (API). В способе лечения астмы, описанном в данном документе, номинальную отмеренную дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава. В некоторых вариантах осуществления номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,65 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава. В некоторых вариантах осуществления номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава.

Частота введения

Мутеин липокалина можно вводить субъекту-человеку по меньшей мере один раз в день и предпочтительно два раза в день, т.е. два раза ежедневно. Когда номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно, каждая доза составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно. Таким образом, общая номинальная доставляемая доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимая субъекту в день, составляет около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг. Когда номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно, каждая доза составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно. Таким образом, общая номинальная доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимая субъекту в день, составляет около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг. Аналогично, когда номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,65 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно, каждую дозу, составляющую около 0,65 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно. Таким образом, общая отмеренная доставляемая доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимая субъекту в день, составляет около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг. Когда номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно, каждую дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг, вводят субъекту два раза в день, т.е. два раза ежедневно. Таким образом, общая отмеренная доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимая субъекту в день, составляет около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72

мг.

В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг, вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную доставляемую дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг, вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг, вводят субъекту в день. В некоторых вариантах осуществления общую номинальную отмеренную дозу мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг, вводят субъекту в день. Общая номинальная доставляемая доза или общая номинальная отмеренная доза может быть достигнута посредством любого количества доз в день, например 1, 2, 3, 4 или 5 доз в день.

В некоторых вариантах осуществления общая номинальная доставляемая доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющая около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг, может быть достигнута путем введения субъекту номинальной доставляемой дозы мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющей около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг один раз в день. Аналогично, общая номинальная отмеренная доза, составляющая около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, может быть достигнута путем введения субъекту номинальной отмеренной дозы мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющей около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления общая номинальная доставляемая доза мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющая около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг, может быть достигнута путем введения субъекту номинальной доставляемой дозы мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, составляющей около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг один раз в день.

Ингаляции сухого порошка

Мутеин липокалина по настоящему изобретению вводят субъекту-человеку путем ингаляции сухого порошкообразного состава. Соответственно, сухие порошкообразные составы составляют для легочной доставки, включая путем ингаляции посредством ингалятора сухого порошка (DPI). Ингаляция сухого порошкообразного состава обычно осуществляется посредством пероральной ингаляции. Сухой порошкообразный состав может, например, находиться в капсуле.

Средства и устройства для ингаляционного введения сухого порошкообразного состава мутеина липокалина известны специалистам в данной области. Такие средства и устройства включают ингалятор для однократной дозы сухого порошка, такой как ингалятор для однократной дозы сухого порошка на основе капсулы. В данной области техники также известны другие средства и устройства, подходящие для направления ингаляционного введения сухого порошкообразного состава мутеина липокалина в легкие, такие как многодозовый ингалятор сухого порошка.

Предпочтительным ингалятором сухого порошка на основе капсулы является ингалятор с вращающейся капсулой, такой как однодозовый ингалятор *Plastiare*, например, однодозовый ингалятор *RPC Plastiare S.p.A RS01 модель 7*, который является медицинским устройством класса I с маркировкой CE в соответствии с Директивой о медицинских устройствах 93/42/ЕЕС. Данный ингалятор доставляет лекарственные составы в легкие в сухой порошкообразной форме и предназначен для самостоятельного введения пациентом дома, вне дома и в учреждениях, таких как больницы и поликлиники.

Сухой порошкообразный состав

Мутеины липокалина для применения в настоящем изобретении обычно вводят в форме сухого порошкообразного состава, который может содержать по меньшей мере один компонент в дополнение к мутеину липокалина. Таким образом, фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут содержать помимо активного ингредиента фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента.

Например, в дополнение к активному средству, т.е. мутеину липокалина, сухой

порошкообразный состав может содержать стабилизатор, усилитель эффективности аэрозоля, буферное средство и средство, регулирующее тоничность, как более подробно описано ниже.

Используемый в данном документе термин «сухой порошкообразный состав» относится к составу, который содержит множество твердых микрочастиц в порошкообразной композиции, которая соответственно содержит менее около 20% влаги, более предпочтительно менее 10% влаги, менее около 5-6% влаги или менее около 3% влаги. Как описано в данном документе, сухие порошкообразные составы предпочтительно можно применять для доставки пациенту путем ингаляции.

Микрочастица

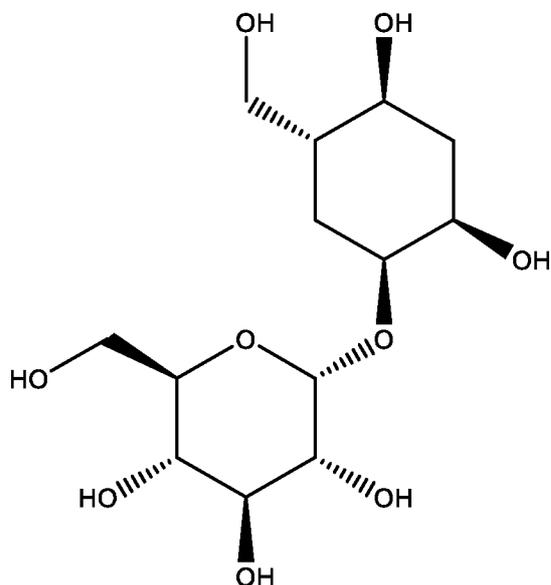
Используемый в данном документе термин «микрочастица» относится к твердой частице, имеющий средний массовый диаметр (MMD) частиц, составляющий менее 20 мкм. Средний массовый диаметр представляет собой меру среднего размера частиц микрочастиц, измеренную с использованием подходящего метода, включая, например, центробежное осаждение, электронную микроскопию, светорассеяние, лазерную дифракцию.

Сухие порошкообразные составы, описанные в данном документе, соответственно содержат множество микрочастиц. Используемый в данном документе термин «множество» относится к 2 или более единицам и соответственно относится к 5 или больше, 10 или больше, 50 или больше, 100 или больше, 500 или больше, 1000 или больше и т.д.

Стабилизатор

В подходящих вариантах осуществления сухие порошкообразные составы, описанные в данном документе, дополнительно содержат стабилизатор, способствующий стабилизации состава, и, в частности, стабилизации активного средства. Стабилизатор относится к вспомогательному веществу, который стабилизирует активное средство (соответственно полипептид) в сухом порошкообразном составе, соответственно замещая воду на поверхности активного средства во время сушки или иным образом препятствуя процессу деградации, и образует аморфное твердое вещество, которое содержит активное средство. Примеры стабилизаторов включают аморфные сахара, полимерные сахара, буферы, соли или синтетические полимеры (например, поли-L-гликолевую кислоту), а также смеси таких компонентов. В подходящих вариантах осуществления стабилизатор

представляет собой аморфный сахарид. Наиболее предпочтительно стабилизатор представляет собой аморфный сахарид с высокой температурой стеклования, такой как трегалоза. Химическая структура трегалозы представлена ниже.

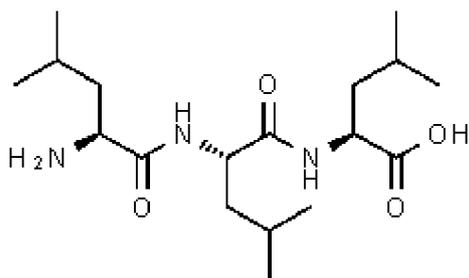


Соответственно, трегалоза присутствует в количестве от около 0,5% до около 99,5% (массовый процент, масс./масс.%) в сухом порошкообразном составе. В некоторых вариантах осуществления трегалоза присутствует в количестве от около 5% до около 98% (масс./масс.%) сухого порошкообразного состава. В предпочтительных вариантах осуществления трегалоза присутствует в количестве от около 5% до около 95% (масс./масс.%) сухого порошкообразного состава.

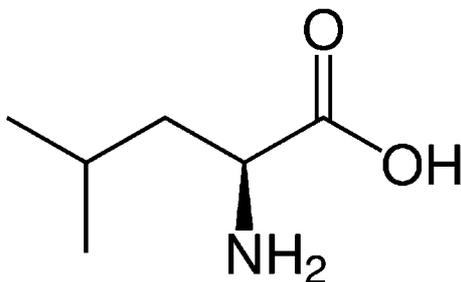
Усилитель аэрозольных характеристик

Сухие порошкообразные составы по настоящему изобретению предпочтительно содержат усилитель аэрозольных характеристик, такой как трилейцин и/или лейцин.

Термин «трилейцин», используемый в данном документе, относится к химическому соединению, в котором три молекулы лейцина связаны вместе в виде пептида, такого как лейцин-лейцин-лейцин (Leu-Leu-Leu), $C_{18}H_{35}N_3O_4$. Химическая структура трилейцина представлена ниже:



Используемый в данном документе термин «лейцин», независимо от того, присутствует ли он в виде отдельной аминокислоты или в виде аминокислотного компонента пептида, относится к аминокислоте лейцину ($C_6H_{13}NO_2$), который может представлять собой рацемическую смесь или находиться в D- или L-форм, а также модифицированные формы лейцина (т.е. где один или более атомов лейцина замещены другим атомом или функциональной группой). Химическая структура лейцина представлена ниже:



Количества лейцина и трилейцина, представленные в данном документе, если не указано иное, приведены в массовых процентах (масс.% или масс./масс.%) составов. Поскольку сухие порошкообразные составы содержат по сути мало воды, если вообще содержат ее, массовые компоненты сухих порошкообразных составов, таким образом, представляют собой проценты сухой массы конечных составов.

В иллюстративных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит от около 10% до около 45% лейцина по массе (масс./масс.%) или от около 20% до около 45% лейцина по массе (масс./масс.%). В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит около 40% лейцина по массе (масс./масс.%).

В иллюстративных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит от около 2% до около 20% трилейцина по массе (масс./масс.%). В некоторых вариантах

осуществления сухой порошкообразный состав содержит около 20% трилейцина по массе (масс./масс.%).

В вариантах осуществления состава, содержащего лейцин, трилейцин и активное средство, лейцин и трилейцин поддерживаются в требуемом диапазоне соотношений, который обеспечивает улучшенные характеристики объемной плотности при сжатии, описанные в данном документе, а также обеспечивает требуемые характеристики микрочастиц, которые позволяют улучшить хранение и доставку. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение лейцина и трилейцина в микрочастицах, т.е. соотношение лейцин:трилейцин, составляет от около 0,01:1 до около 20:1. В предпочтительных вариантах осуществления массовое соотношение лейцин:трилейцин в микрочастицах составляет менее около 4:1. Дополнительное повышение количества трилейцина, присутствующего в составе, вероятно, будет иметь положительный эффект в отношении устойчивости к влаге и сохранения морфологии частиц при масштабировании.

Если не указано иное, соотношения, описанные в данном документе, выражены в виде массовых % (масс./масс. – также упоминается как «массовое соотношение» или масс./масс.%), т.е. масса лейцина:масса трилейцина в составах, описанных в данном документе. Соотношения достигаются путем обеспечения требуемой концентрации лейцина и трилейцина в мг/мл в исходном сырье, а затем высушивания с удалением растворителя исходного сырья с получением распыленных микрочастиц, где начальное соотношение концентраций (выраженное в мг/мл) поддерживается в виде конечного соотношения лейцин:трилейцин по массе.

Иллюстративные массовые проценты лейцина и трилейцина, которые можно применять в сухих порошкообразных составах для достижения этих соотношений, описаны в данном документе. Соответственно, сухие порошкообразные составы содержат от около 5% до около 15% лейцина по массе (масс./масс.%) и от около 1% до около 5% трилейцина по массе (масс./масс.%). В некоторых вариантах осуществления сухие порошкообразные составы содержат от около 8% до около 11% лейцина по массе (масс./масс.%) и от около 2% до около 4% трилейцина по массе (масс./масс.%), а в некоторых предпочтительных вариантах осуществления сухие порошкообразные составы содержат около 10% лейцина и около 2,6% трилейцина по массе (масс./масс.%).

Применение комбинации лейцина и трилейцина в сухом порошкообразном составе позволяет снизить общее количество лейцина и/или трилейцина, необходимое для получения микрочастиц, по сравнению с сухими порошкообразными составами, которые

содержат только один из этих компонентов, при этом обеспечивая требуемую стабильность. Это способствует преодолению ограничений растворимости трилейцина и лейцина и обеспечивает более высокую производительность.

Иллюстративный способ получения сухого порошкообразного состава в соответствии с вариантами осуществления данного документа может осуществляться следующим образом. Жидкое исходное сырье, содержащее требуемые конечные компоненты сухого порошкообразного состава, распыляют с использованием распылителя до мелкодисперсного миста. Затем мист сушат, как описано в данном документе. Распыленные капли содержат растворенные компоненты, первоначально в виде капель жидкости. По мере высыхания капли различные компоненты состава начинают насыщаться и осаждаться с разными скоростями. Как описано в данном документе, вокруг внешней поверхности микрочастиц сухих порошкообразных составов начинает образовываться оболочка. Данная оболочка соответствующим образом содержит компоненты лейцина и трилейцина на внешней поверхности оболочки. Следует отметить, что лейцин и трилейцин становятся преимущественно локализованными на внешней поверхности микрочастиц, в то время как лейцин и трилейцин в меньших количествах могут также обнаруживаться во всех микрочастицах. В вариантах осуществления более высокие концентрации лейцина и трилейцина обычно обнаруживаются на поверхности микрочастиц или вблизи ее, а не вблизи центра микрочастиц. Присутствие лейцина и трилейцина на поверхности микрочастиц можно проанализировать с помощью времяпролетной масс-спектрометрии вторичных ионов (ToF-SIMS). В некоторых вариантах осуществления центр микрочастиц содержит значительное количество активного средства вместе с другими вспомогательными компонентами, описанными в данном документе, соответственно в аморфной форме. Используемый в данном документе термин «значительное количество» активного средства означает, что по меньшей мере около 60% активного средства (т.е. всего активного средства в составе) находится в центре микрочастиц или вблизи его, предпочтительно по меньшей мере около 70% и более предпочтительно по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, и в вариантах осуществления около 95-100% активного средства находится в центре микрочастиц или вблизи его.

Буферное средство

Иллюстративные буферные средства, которые могут быть включены в сухие

порошкообразные составы, включают различные фосфатные буферы, цитратные буферы (такие как цитрат натрия), гистидиновый буфер, глициновый буфер, ацетатный буфер и тартратный буфер, а также комбинации таких буферов. Предпочтительно буферное средство представляет собой фосфатный буфер. Наиболее предпочтительно сухой порошкообразный состав содержит дигидрофосфат калия и безводный динатрийфосфат. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав может содержать от около 0,01% до 5% масс./масс. буферной соли. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав может содержать от около 0,01% до 3% масс./масс. буферной соли.

Буферы также обеспечивают контроль значения рН сухих порошкообразных составов, соответственно поддерживая значение рН от около рН 5 до около 8, например, от около рН 5 до около рН 6, от около рН 5,5 до около рН 6,5, от около рН 6 до около рН 7, от около рН 6,5 до около рН 7,5 или от около рН 7 до около рН 8.

В композициях и составах, которые «состоят по сути» из перечисленных ингредиентов, такие композиции и составы содержат указанные компоненты и те, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявленных составов. Компоненты, которые существенно не влияют на основные и новые характеристики заявляемых составов, представляют собой те, которые не ограничивают способность лейцина и трилейцина стабилизировать сухие порошкообразные составы. Соответственно, композиции и составы, которые состоят в основном из перечисленных ингредиентов, конкретно исключают другие аминокислоты или трипептидные аминокислоты, но могут включать дополнительные сахара, буферы и т.д.

Средство, регулирующее тоничность

В некоторых вариантах осуществления сухие порошкообразные составы, описанные в данном документе, содержат средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия. В некоторых вариантах осуществления сухие порошкообразные составы содержат 0-15 масс./масс.% хлорида натрия. Соответственно, сухие порошкообразные составы содержат около 0,4-15 масс./масс.% хлорида натрия.

Размер микрочастиц

Микрочастицы, которые составляют сухие порошкообразные составы, описанные в данном документе, соответственно имеют указанный массовый медианный

аэродинамический диаметр (MMAD), когда они представлены в аэрозольной форме.

Используемый в данном документе термин «массовый медианный аэродинамический диаметр» или «MMAD» представляет собой меру аэродинамического размера диспергированной микрочастицы. Аэродинамический диаметр используется для описания аэрозольного порошка с точки зрения его осаждения и представляет собой диаметр сферы единичной плотности, имеющей ту же скорость осаждения в воздухе, что и микрочастица. Аэродинамический диаметр охватывает форму частицы, плотность и физический размер микрочастицы. Используемый в данном документе термин MMAD относится к средней точке или медиане аэродинамического распределения размеров частиц аэрозольного порошка, определяемых с помощью метода каскадного удара, если не указано иное. Соответственно, микрочастицы сухих порошкообразных составов, представленных в данном документе, имеют массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD), составляющий по меньшей мере 1 мкм или больше, более предпочтительно от около 1 мкм до около 10 мкм, от около 2 мкм до около 8 мкм, от около 2 мкм до около 7 мкм, от около 2 мкм до около 6 мкм, от около 2 мкм до около 5 мкм, от около 2 мкм до около 4 мкм, от около 2 мкм до около 3 мкм, от около 3 мкм до около 4 мкм, около 2 мкм или около 3 мкм.

Соответственно, фракция мелкодисперсных частиц (фракция частиц, выбрасываемых из ингаляционного устройства, имеющих аэродинамический диаметр частиц сухих порошкообразных составов, составляющий менее 5 мкм), описанная в данном документе, составляет $\geq 50\%$, более предпочтительно $\geq 60\%$. Данная фракция мелкодисперсных частиц (FPF) может способствовать низкому удерживанию в устройстве сухих порошкообразных составов, составляющему менее 20%, соответственно менее 15%, менее 10% или менее 5%, остающихся в устройстве после доставки пациенту.

Иллюстративные сухие порошкообразные составы

Некоторые иллюстративные составы показаны в таблицах ниже:

Таблица 1: Композиция на основе лекарственного препарата для ингаляционного порошка AZD1402, твердая капсула 12 мг/MD, 10 мг/DD

Компоненты	Количество (мг/г)	Количество (мг/MD) ^a	Количество (мг/DD) ^b	Функция	Стандарт
------------	----------------------	------------------------------------	------------------------------------	---------	----------

AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	600	12	10	Активный ингредиент	AstraZeneca
Дигидрофосфат калия ^c	1,5	0,03	0,025	Буферное средство	Европейская фармакопея (Ph Eur) или Национальный формуляр (NF)
Безводный двуназрийфосфат ^c	4,5	0,09	0,075	Буферное средство	Ph Eur или Фармакопея США (USP)
Хлорид натрия ^c	99	1,9	1,7	Средство, регулирующее тоничность	Ph Eur или USP
Стерильная вода для инъекций ^{c, d}	q.s	q.s	q.s	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP
Трегалоза ^e	95	1,9	1,6	Стабилизатор	Ph Eur или NF
Лейцин	200	4	3,3	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZeneca, Ph Eur или USP
Азот ^d	q.s	q.s	q.s	Эмульгатор ^f	Ph Eur или NF
Очищенная вода ^d	q.s	q.s	q.s	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP

Капсула из НРМС размера 3	н.п.	1 шт.	1 шт.	Сосуд для предварительного отмеривания	Ph Eur или USP
---------------------------	------	-------	-------	--	----------------

^a MD = отмеренная доза, экстраполированная на основе данных диапазона дозы препарата

^b DD = доставляемая доза, измеренное значение для AZD1402 и теоретические значения для других компонентов.

^c На основе раствора лекарственного вещества (AZD1402). Количество компонентов будет варьироваться вследствие вариации в концентрации белка между партиями лекарственного вещества.

^d Удалено во время обработки.

^e Трегалоза загружается в виде дигидрата трегалозы в процессе производства, вода удаляется во время обработки. 95 мг трегалозы соответствует 105 мг дигидрата трегалозы. Количество трегалозы будет варьироваться в зависимости от количества буферной соли, поступающей из раствора лекарственного вещества.

^f Средство, используемое для приготовления композиции, которое отсутствует в конечной композиции или удаляется во время обработки композиции.

q.s. *quantum satis*

н.п. не применимо.

Таблица 2: Композиция на основе лекарственного препарата для ингаляционного порошка AZD1402, твердая капсула 1,1 мг/MD, 1 мг/DD

Компоненты	Количество (мг/г)	Количество (мг/MD) ^a	Количество (мг/DD) ^b	Функция	Стандарт
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	110	1,1	1,0	Активный ингредиент	AstraZeneca
Дигидрофосфат калия ^c	0,29	0,0029	0,0026	Буферное средство	Ph Eur или NF

Безводный динатрийфосфат ^c	0,86	0,0086	0,0077	Буферное средство	Ph Eur или USP
Хлорид натрия ^c	18	0,18	0,16	Средство, регулирующее тоничность	Ph Eur или USP
Вода для инъекций/ вода для инъекций ^{c, d}	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP
Трегалоза ^e	745	7,45	6,70	Стабилизатор	Ph Eur или NF
Лейцин	100	1,0	0,90	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZeneca, Ph Eur или USP
Трилейцин	26	0,26	0,23	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZeneca
Азот ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или NF
Очищенная вода ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP
Капсула из НРМС размера 3	н.п.	1 единица	1 единица	Сосуд для предварительного отмеривания	Ph Eur или USP

^a MD = отмеренная доза, экстраполированная на основе данных диапазона дозы препарата

^b DD = доставляемая доза, измеренное значение для AZD1402 и теоретические значения

для других компонентов.

^c На основе раствора лекарственного вещества (AZD1402). Количество компонентов будет варьироваться вследствие вариации в концентрации белка между партиями лекарственного вещества.

^d Удалено во время обработки.

^e Трегалоза загружается в виде дигидрата трегалозы в процессе производства, вода удаляется во время обработки. 745 мг трегалозы соответствует 822 мг дигидрата трегалозы. Количество трегалозы будет варьироваться в зависимости от количества буферной соли, поступающей из раствора лекарственного вещества.

^f Средство, используемое для приготовления композиции, которое отсутствует в конечной композиции или удаляется во время обработки композиции.

q.s. *quantum satis*.

н.п. не применимо.

Таблица 3: Композиция на основе лекарственного препарата для ингаляционного порошка AZD1402, твердая капсула 3,3 мг/MD, 3 мг/DD

Компоненты	Количество (мг/г)	Количество (мг/MD) ^a	Количество (мг/DD) ^b	Функция	Стандарт
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	330	3,3	3	Активный ингредиент	AstraZeneca
Дигидрофосфат калия ^c	0,88	0,0088	0,0079	Буферное средство	Ph Eur или NF
Безводный динатрийфосфат ^c	2,6	0,026	0,026	Буферное средство	Ph Eur или USP
Хлорид натрия ^c	55	0,55	0,50	Средство, регулирующее тоничность	Ph Eur или USP
Вода для инъекций/ вода для инъекций ^{c, d}	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP

Трегалоза ^e	486	4,86	4,37	Стабилизатор	Ph Eur или NF
Лейцин	100	0,10	0,90	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZene ca, Ph Eur или USP
Трилейцин	26	0,26	0,23	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZene ca
Азот ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или NF
Очищенная вода ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP
Капсула из НПМС размера 3	н.п.	1 единица	1 единица	Сосуд для предваритель ного отмеривания	Ph Eur или USP

^a MD = отмеренная доза, экстраполированная на основе данных диапазона дозы препарата

^b DD = доставляемая доза, измеренное значение для AZD1402 и теоретические значения для других компонентов.

^c На основе раствора лекарственного вещества (AZD1402). Количество компонентов будет варьироваться вследствие вариации в концентрации белка между партиями лекарственного вещества.

^d Удалено во время обработки.

^e Трегалоза загружается в виде дигидрата трегалозы в процессе производства, вода удаляется во время обработки. 486 мг трегалозы соответствует 536 мг дигидрата трегалозы. Количество трегалозы будет варьироваться в зависимости от количества буферной соли, поступающей из раствора лекарственного вещества.

^f Средство, используемое для приготовления композиции, которое отсутствует в конечной композиции или удаляется во время обработки композиции.

q.s. *quantum satis*.

н.п. не применимо.

Таблица 4: Композиция на основе лекарственного препарата для ингаляционного порошка AZD1402, твердая капсула 11,1 мг/MD, 10 мг/DD

Компоненты	Количество (мг/г)	Количество (мг/MD) ^a	Количество (мг/DD) ^b	Функция	Стандарт
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	600	11,1	10	Активный ингредиент	AstraZeneca
Дигидрофосфат калия ^c	1,6	0,030	0,026	Буферное средство	Ph Eur или NF
Безводный динатрийфосфат ^c	4,7	0,087	0,078	Буферное средство	Ph Eur или USP
Хлорид натрия ^c	100	1,85	1,67	Средство, регулирующее тоничность	Ph Eur или USP
Вода для инъекций/ вода для инъекций ^{c, d}	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP
Трегалоза ^e	168	2,94	2,79	Стабилизатор	Ph Eur или NF
Лейцин	100	1,85	1,67	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZeneca, Ph Eur или USP
Трилейцин	26	0,48	0,43	Усилитель аэрозольных характеристик	AstraZeneca
Азот ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или NF
Очищенная вода ^d	qs	qs	qs	Эмульгатор ^f	Ph Eur или USP

Капсула из НРМС размера 3	н.п.	1 единица	1 единица	Сосуд для предварительного отмеривания	Ph Eur или USP
---------------------------	------	-----------	-----------	--	----------------

^a MD = отмеренная доза, экстраполированная на основе данных диапазона дозы препарата

^b DD = доставляемая доза, измеренное значение для AZD1402 и теоретические значения для других компонентов.

^c На основе раствора лекарственного вещества. Количество компонентов будет варьироваться вследствие вариации в концентрации белка между партиями лекарственного вещества.

^d Удалено во время обработки.

^e Трегалоза загружается в виде дигидрата трегалозы в процессе производства, вода удаляется во время обработки. 168 мг трегалозы соответствует 185 мг дигидрата трегалозы. Количество трегалозы будет варьироваться в зависимости от количества буферной соли, поступающей из раствора лекарственного вещества.

qs quantum satis.

н.п. не применимо.

Таким образом, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, трегалозу, лейцин и трилейцин. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу, лейцин и трилейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина

липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу, лейцин и трилейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина, или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу, лейцин и трилейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

В других предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу или лейцин. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит

буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу и лейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу и лейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина, или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу и лейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное

средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

В других предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу или трилейцин. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или средство, регулирующее тоничность, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу и трилейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина, или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее средство, такое как хлорид натрия.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу и трилейцин, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции, где состав может дополнительно содержать буферное средство, такое как фосфатный буфер, т.е. дигидрофосфат калия и/или безводный динатрийфосфат в качестве буферного средства, и/или тонизирующее

средство, такое как хлорид натрия.

Каждый из отдельных компонентов может присутствовать в количествах и/или соотношениях, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению может быть таким, как показано в одной из таблиц 5-16 ниже, где AZD1402 представляет собой мутеин липокалина, связывающий альфа-рецептор IL-4 (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1 или его фрагмент или вариант.

Таблица 5: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	60
PBS pH = 7,4	10,7
Лейцин	20
Трегалоза	9,3

Таблица 6: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	11
PBS pH = 7,4	1,9
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	74,5

Таблица 7: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	33
PBS pH = 7,4	5,8
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	48,6

Таблица 8: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	60
PBS pH = 7,4	11,1
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	16,3

Таблица 9: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	60,00
PBS pH = 7,4	10,43
Компоненты PBS -	
NaCl	9,82
Na ₂ HPO ₄	0,46
KH ₂ PO ₄	0,16
Лейцин	20,00

Трегалоза	9,13
-----------	------

Таблица 10: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	11,00
PBS pH = 7,4	1,91
Компоненты PBS -	
NaCl	1,85
Na ₂ HPO ₄	0,08
KH ₂ PO ₄	0,03
Лейцин	10,00
Трилейцин	2,60
Трегалоза	74,49

Таблица 11: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	33,00
PBS pH = 7,4	5,74
Компоненты PBS -	
NaCl	5,04
Na ₂ HPO ₄	0,25
KH ₂ PO ₄	0,09
Лейцин	10,00
Трилейцин	2,60
Трегалоза	48,66

Таблица 12: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	60,00
PBS pH = 7,4	10,43
Компоненты PBS	
-	9,82
NaCl	0,46
Na ₂ HPO ₄	0,16
KH ₂ PO ₄	
Лейцин	10,00
Трилейцин	2,60
Трегалоза	16,97

Таблица 13: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	10,0
Буфер	0,11
Средство, регулирующее тоничность	1,8
Лейцин	40,0
Трегалоза	48,1

Таблица 14: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402	10,0
Буфер	0,11
Средство, регулирующее тоничность	1,8
Трилейцин	20,0
Трегалоza	68,1

Таблица 15: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	50
Гистидин pH = 5,5	2,95
NaCl	8,63
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоza	25,82

Таблица 16: Композиция иллюстративного состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
-----------	------------------------------

AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	10
Гистидин pH = 5,5	0,59
NaCl	1,73
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	75,08

Таким образом, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав по настоящему изобретению содержит: мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, трегалозу, лейцин и трилейцин. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер.

В других предпочтительных вариантах осуществления сухой порошкообразный состав содержит мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант или фрагмент, трегалозу или лейцин. В некоторых вариантах осуществления сухой порошкообразный состав дополнительно содержит буферное средство, такое как фосфатный буфер.

Сухой порошкообразный состав, содержащий мутеин липокалина, можно вводить отдельно или в комбинации с другими средствами лечения либо одновременно, либо последовательно. Например, мутеин липокалина можно вводить в комбинации с кортикостероидами, такими как ингаляционные кортикостероиды (ICS), бета-2-агонисты длительного действия (LABA) и/или мускариновые антагонисты длительного действия (LAMA). В некоторых вариантах осуществления мутеин липокалина можно вводить в комбинации с низкими или средними дозами ICS, ингаляционными LABA и/или ингаляционными LAMA. Низкие, средние и высокие суточные дозы ICS описаны в Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, с изменениями

2020 г.

Системное воздействие

Используемый в данном документе термин «системное воздействие» означает, что значительная часть вдыхаемого мутеина липокалина попадает в систему кровообращения и, необязательно, что мутеин липокалина может воздействовать на весь организм. Системное воздействие может означать, что количество мутеина липокалина, попадающего в систему кровообращения, поддается количественному определению. Системное воздействие может быть приравнено к концентрации мутеина липокалина, который поступает в кровоток, которая поддается количественному определению. Это воздействие может быть представлено концентрацией мутеина липокалина в крови (сыворотке крови, плазме крови или цельной крови), которую можно измерить с течением времени и записать с помощью ряда параметров, включая площадь под кривой (AUC). Системное воздействие мутеина липокалина также может влиять на биомаркеры, уровни которых могут напрямую коррелировать с концентрацией мутеина липокалина и, следовательно, с системным воздействием. Термин «поддающийся количественному определению» или «обнаруживаемый» при его использовании в связи с системным воздействием, относится к воздействию, представленному концентрацией мутеина липокалина в крови (сыворотке крови, плазме крови или цельной крови) или уровнями биомаркеров, измеряемых с помощью одного или нескольких аналитических методов, известных в области техники. Такие аналитические методы включают без ограничения ELISA, конкурентный ELISA, флуоресцентное титрование, калориметрические методы, масс-спектрометрию (MS) и хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC). Также понятно, что измерения, выполняемые с использованием таких аналитических методов, связаны с пределами обнаружения, такими как предел обнаружения прибора, пределы обнаружения метода и предел количественного определения.

Фармакокинетические свойства

Результаты, представленные в данном документе, демонстрируют, что введение в легкие номинальной доставляемой дозы, составляющей 10 мг мутеина липокалина, путем ингаляции сухого порошкообразного состава приводит к сопоставимому системному воздействию мутеина липокалина по сравнению с введением номинальной доставляемой дозы, составляющей 18 мг мутеина липокалина, путем ингаляции распыленного состава. Системное воздействие в данном контексте измеряли с помощью C_{max} , AUC и AUC_{last} , как

указано в таблице 69. Таким образом, введение мутеина липокалина путем ингаляции сухого порошкообразного состава позволяет достичь того же уровня системного воздействия, что и почти удвоенная доза, вводимая путем ингаляции распыляемого состава. Аналогично, системное воздействие мутеина липокалина, измеренное с помощью C_{max} , AUC и AUC_{last} , было на примерно 73-78% ниже после введения номинальной доставляемой дозы, составляющей 18 мг мутеина липокалина, путем ингаляции распыляемого состава или введения в легкие номинальной доставляемой дозы, составляющей 10 мг мутеина липокалина, путем ингаляции сухого порошкообразного состава, чем после введения в легкие номинальной доставляемой дозы, составляющей 30 мг мутеина липокалина, путем ингаляции сухого порошкообразного состава.

Во всем настоящем описании, включая следующую формулу изобретения, если контекст не требует иного, слова «содержать» и «включать», а также такие варианты, как «содержит», «содержащий» и «включающий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа, или стадии, или группы целых чисел, или стадий, но не исключение любого другого целого числа, или стадии, или группы целых чисел, или стадий.

Следует отметить, что, как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают в себя ссылки на формы множественного числа, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на «мутеин липокалина» включает один или несколько мутеинов липокалина.

Термин «и/или», где бы он ни использовался в данном документе, включает значения «и», «или» и «все или любую другую комбинацию элементов, связанных указанным термином».

Используемый в данном документе термин «около» или «примерно» означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от заданного значения или диапазона. Однако этот термин также включает конкретное число, например, «около 20» включает 20.

Используемый в данном документе термин «по меньшей мере около» включает конкретное число, например «по меньшей мере около 6» включает 6.

Признаки, раскрытые в предшествующем описании, или в следующей формуле изобретения, или в прилагаемых графических материалах, выраженные в их конкретных

формах или в терминах средств для выполнения раскрытой функции, или способа или процесса получения раскрытых результатов, в зависимости от ситуации, могут по отдельности или в любой комбинации таких признаков использоваться для осуществления настоящего изобретения в различных его формах.

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в связи с описанными выше иллюстративными вариантами осуществления, многие эквивалентные модификации и изменения будут очевидны специалистам в данной области техники при ознакомлении с настоящим изобретением. Соответственно, иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения, изложенные выше, считаются иллюстративными, а не ограничивающими. В описанные варианты осуществления могут быть внесены различные изменения без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Во избежание каких-либо сомнений, любые теоретические пояснения, представленные в данном документе, предназначены для улучшения понимания читателя. Авторы настоящего изобретения не желают быть связанными каким-либо из этих теоретических объяснений.

Любые заголовки разделов, используемые в данном документе, предназначены только для организационных целей и не должны рассматриваться как ограничение описываемого предмета.

Примеры

Таблица 17. Номинальные отмеренные и доставляемые дозы

Пример	Состав	Лекарственная нагрузка (масс./масс.%)	Масса наполнения (мг)	Номинальная отмеренная доза (мг)	Номинальная доставляемая доза (мг)
1	T	85	20	17	
2	T	2	20	0,4	
3	T	60	20	12	
4	TL	2	10	0,4	
5	TL	60	20	12	10

6	TL	60	40	12	
7	TLT	2	10	0,2	0,15
8	TLT	60	40	24	22
9	TLT	11	10	1,1	1
10	TLT	33	10	3,3	3
11	TLT	60	18,5	11,1	10
12	ТТ (3 масс./мас с. % трилейци на)	5	10	0,5	
13	ТТ (5 масс./мас с. % трилейци на)	5	10	0,5	
16	TLTH	10	10	1,0	0,9
17	TLTH	50	18,5	9,3	8,4

API: активный фармацевтический ингредиент; Т: трегалоза; TL: трегалоза и лейцин; TLT: трегалоза, лейцин и трилейцин; ТТ: трегалоза и трилейцин

ПРИМЕР 1 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 85 МАСС./МАСС.% И СОСТАВОМ С БУФЕРНЫМИ СОЛЯМИ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего AZD1402 и буферные соли, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 19, испытывали на составе с соотношением AZD1402:PBS, составляющим не менее (NLT) 5,2:1. Во всех примерах 1-15 все функциональные характеристики препарата изучали с использованием однодозового устройства RS01 с капсулами размера 3. Анализ на основе импактора нового поколения (NGI) выполняли при расходе воздуха 60 л/мин.

Таблица 18: Композиция состава

Компонент	Количество
-----------	------------

	(масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	85
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	14,1
Трегалоза	0,9

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, путем разбавления раствора AZD1402 водой. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 1,85 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 19.

Таблица 19: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 85 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	3,3%
Первичное распределение размеров частиц	Mastersizer 3000	d.50: 2,02 мкм

Температура стеклования (Tg)	DSC	67°C
------------------------------	-----	------

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с главой 601 Фармакопеи США (USP <601>) для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из HPMC размера 3, содержащую 20 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Во всех примерах 1-15 для демонстрации активности связывания AZD1402 с указанным рецептором-мишенью IL-4 используют твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Этот метод представляет собой захват антител, анализ избытка антигена и основан на том факте, что AZD1402 можно иммобилизовать на 96-луночном планшете, покрытом антигеном, рекомбинантным человеческим рецептором sIL-4 альфа. Иммобилизованный AZD1402 выявляют путем добавления первичного антитела к AZD1402, а затем добавляют вторичное антитело, меченное ферментом HRP. Фермент HRP катализирует реакцию субстрата с образованием окрашенного продукта. Количество окрашенного продукта прямо пропорционально количеству присутствующих вторичных антител, которое, в свою очередь, прямо пропорционально количеству AZD1402, захваченного антигеном. Стандарты различных известных концентраций AZD1402 инкубируют с избытком антигена и строят калибровочную кривую. Результирующей логарифм концентрации в зависимости от ответа на поглощение нанесен на график с помощью 4-параметрической логистической кривой (4PL).

Результаты, включая стабильность в течение 12 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 20.

Таблица 20: Результаты характеристики

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 12 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 12 месяцев при 40°C/75% RH
--------	--------------------------	---	---

MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,3 мкм	3,5 мкм	3,5 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	9,9 мг	9,6 мг	9,7 мг
% удержания в капсуле и устройстве	8,8%	8,7%	8,0%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	73,1%	70,3%	70,9%
Доставляемая доза (мг)	Не проанализировано	Не проанализировано	Не проанализировано
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	Не проанализировано	96%	90%

^a Биоактивность измеряется относительно эталонного образца.

ПРИМЕР 2 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 2 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 22, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 2 масс./масс.% и соотношением AZD1402:PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 21: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)

AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	2
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	0,4
Трегалоза	97,6

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 40-50 мг/мл, сначала растворяя трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 22.

Таблица 22: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственной нагрузка, составляющая 2 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,7%
Первичное распределение размеров частиц	Mastersizer 3000	d.50: 1,69 мкм
Температура	DSC	93°C

стеклования (Tg)		
------------------	--	--

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 20 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля представлены в таблице 23. Стабильность этого состава не изучали вследствие первоначальных результатов, указывающих на неадекватные свойства.

Таблица 23: Результаты характеристики

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность 25°C/60% RH	Стабильность 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,6 мкм	Не проанализировано	Не проанализировано
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	174 мкг	Не проанализировано	Не проанализировано
% удержания в капсуле и устройстве	29,6%	Не проанализировано	Не проанализировано
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм	70,3%	Не проанализировано	Не проанализировано

Доставляемая доза (мг)	Не проанализировано	Не проанализировано	Не проанализировано
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	87%	Не проанализировано	Не проанализировано

^a Биоактивность измеряется относительно эталонного образца.

ПРИМЕР 3 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 60 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 25, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 60 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 24: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	60
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	10,6
Трегалоза	29,4

AZD1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 40-50 мг/мл, сначала растворяя трегалозу в воде, а затем добавляя

ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 25.

Таблица 25: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Результат
Остаточное содержание влаги	Печь KF	2,4%
Первичное распределение размеров частиц	Лазерная дифракция	d.50: 2,03 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	84°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 20 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 26.

Таблица 26: Результаты характеристики

Анализ	Первоначальный	Стабильность	в	Стабильность	в

	результат	течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,2 мкм	3,2 мкм	3,1 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	7,1 мг	7,6 мг	7,4 мг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	8,4%	8,4%	8,3%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	73,8%	75,0%	75,5%
Доставляемая доза (мг)	Не проанализировано	Не проанализировано	Не проанализировано
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	80%	87%	89%

^a Биоактивность измеряется относительно эталонного образца.

ПРИМЕР 4 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 2 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ И ЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу и лейцин, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 28, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 2 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 27: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	2
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	0,4
Лейцин	20
Трегалоза	77,6

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 28.

Таблица 28: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 2 масс./масс.%
Остаточное содержание	Печь KF	0,9%

влаги		
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 1,63 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	95,5°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импиджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 29.

Таблица 29: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 6 месяцев при	Стабильность в течение 6 месяцев при
--------	--------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

		25°C/60% RH	40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,9 мкм	3,0 мкм	3,1 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	113 мкг	108 мкг	98 мкг
% удержания в капсуле и устройстве (% TD)	12,6%	10,7%	23,2%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	83,9%	73,7%	61,9%
Доставляемая доза (мг)	145 мкг	144 мкг	127 мкг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	98%	93%	103%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 5 – ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 60 МАСС.% В СОСТАВЕ С ЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 31, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 60 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 30: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	60
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	10,7
Лейцин	20
Трегалоза	9,3

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 40- 50 мг/мл, сначала растворяя трилейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель воздуха, 6,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав имел достаточную химическую и физическую стабильность, включая биологическую активность, и характеристики аэрозоля на протяжении всего периода хранения, в то время, когда источник трилейцина представлял собой проблему.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 31.

Таблица 31: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственной нагрузки, составляющая 60 масс./масс.%
--------	--------	--

Остаточное содержание влаги	Печь KF	2,0%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern	d.50: 2,29 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	Не проанализировано

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 20 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 20 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импиджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 12 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 32.

Таблица 32: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 12 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 12 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,2 мкм	2,8 мкм	Не проанализировано
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	6,75 мг	7,34 мг	Не проанализировано
% удержания в капсуле и устройстве	9,1%	7,2%	Не проанализировано
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	69,3%	73,0%	Не проанализировано
Доставляемая доза (мг)	10,4 мг	10,9 мг	Не проанализировано
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	94%	108%	Не проанализировано

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 6 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 60 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ И ЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 34, исследовали в

отношении состава с лекарственной нагрузкой 60 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 33: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	60
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	10,6
Лейцин	20
Трегалоза	9,4

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 40 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 34.

Таблица 34: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 60 масс./масс.%
Остаточное	Печь KF	1,1/1,4%

содержание влаги		
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 2,09 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	92,5°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 40 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из одноступенчатого устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 40 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импиджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 35.

Таблица 35: Результаты характеристики

Анализ	Первоначальный	Стабильность	в	Стабильность	в
--------	----------------	--------------	---	--------------	---

	результат	течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,4 мкм	3,5 мкм	3,6 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	14,2 мг	13,4 мг	13,9 мг
% удержания в капсуле и устройстве (% TD)	7,5%	8,9%	8,4%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	70,9%	67,9%	68,0%
Доставляемая доза (мг)	22,3 мг	22,8 мг	22,8 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	91%	104%	110%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 7 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 2 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ И ТРИЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 37, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 2 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 36: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	2
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	0,4
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	85

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды, свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 37.

Таблица 37: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 2 масс./масс.%
Остаточное	Печь KF	1,1%

содержание влаги		
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 1,95 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	96,0°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из одноступенчатого устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импиджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 38.

Таблица 38: Результаты характеристики

Анализ	Первоначальный	Стабильность	в	Стабильность
--------	----------------	--------------	---	--------------

	результат	течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,7 мкм	2,8 мкм	2,7 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	112 мкг	108 мкг	114 мкг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	9,7%	8,9%	8,5%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	71,8%	81,3%	80,2%
Доставляемая доза (мг)	0,15 мг	0,16 мг	0,15 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона)	78%	Не проанализировано	90%

ПРИМЕР 8 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 60 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ И ТРИЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные

функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 40, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 60 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 39: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	60
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	10,6
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	16,8

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 40 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды, свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 40.

Таблица 40: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная

		нагрузка, составляющая 60 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,4%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 1,94
Температура стеклования (Tg)	DSC	88°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 40 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импинджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 40 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импинджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 41.

Таблица 41: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	3,2 мкм	3,3 мкм	3,5 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	13,9 мг	13,6 мг	12,6 мг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	6,8%	8,2%	8,0%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	67,9%	67,6%	62,0%
Доставляемая доза (мг)	22,0 мг	22,6 мг	22,7 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	90%	Не проанализировано	109%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 9 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 11 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ И ТРИЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 43, исследовали в

отношении состава с лекарственной нагрузкой 11 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 42: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	11
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	2,0
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	74,4

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель газа, 9,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемых свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав продемонстрировал надлежащие характеристики аэрозоля, улучшенную физическую устойчивость, такую как влагостойкость, биологическую активность, и был физически и химически стабилен в течение всего периода хранения.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 43.

Таблица 43: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственной нагрузка, составляющая 11 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,1%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000n	d.50: 2,00 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	91,3°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однократного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импинджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импинджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 44.

Таблица 44: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,5 мкм	2,7 мкм	2,8 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	704 мкг	668 мкг	646 мкг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	10,2%	10,2%	11,0%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	75,7%	71,7%	70,9%
Доставляемая доза (мг)	1,04 мг	1,02 мг	1,00 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	105%	82%	86%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 10 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 33 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ И ТРИЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава,

содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 46, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 33 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 45: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	33
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	6,1
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	48,3

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель газа, 9,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды и свойств частиц, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав продемонстрировал надлежащие характеристики аэрозоля, улучшенную физическую устойчивость, такую как влагостойкость, биологическую активность, и был физически и химически стабилен в течение всего периода хранения.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 46.

Таблица 46: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственной нагрузка, составляющая 33 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,5%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 2,16 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	89,0°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однократного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импинджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импинджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 47.

Таблица 47: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,6 мкм	2,8 мкм	2,8 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	2230 мкг	2002 мкг	2065 мкг
% удержания в капсуле и устройстве	9,5%	12,1%	10,8%
FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	77,0%	72,4%	72,4%
Доставляемая доза (мг)	2,95 мг	3,01 мг	3,04 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	101%	74%	83%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 11 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 60 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ И ТРИЛЕЙЦИНОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава,

содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 49, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 60 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 48: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	60
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	11,1
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	16,3

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин, трилейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель газа, 9,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды, свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав продемонстрировал надлежащие характеристики аэрозоля, улучшенную физическую устойчивость, такую как влагостойкость, биологическую активность, и был физически и химически стабилен в течение всего периода хранения.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 49.

Таблица 49: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 60 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	2,0%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	2,13 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	76,8°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 18,5 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однократного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 18,5 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что

соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 6 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 50.

Таблица 50: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 6 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,7 мкм	2,9 мкм	3,0 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	6,98 мг	6,71 мг	7,06 мг
% удержания в капсуле и устройстве	10,2%	9,5%	9,0%
FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	76,3%	73,0%	73,1%
Доставляемая доза (мг)	10,11 мг	9,91 мг	9,85 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	111%	117%	119%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 12 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С

КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 5 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРИЛЕЙЦИНОМ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 3 МАСС./МАСС.%

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 52, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 5 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 51: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	5
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	0,9
Трилейцин	3,0
Трегалоза	91,1

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя трилейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды, свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 52.

Таблица 52: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 5 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,1%
Первичное распределение размеров частиц	Лазерная дифракция	d.50: 1,87 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	97,4°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из

импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 2 месяцев для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 53.

Таблица 53: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 2 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 2 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,6 мкм	Не проанализировано	2,6 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	310 мкг	Не проанализировано	316 мкг
% удержания в капсуле и устройстве	9,7%	Не проанализировано	8,2%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	77,3%	Не проанализировано	77,1%
Доставляемая доза (мг)	455 мкг	Не проанализировано	435 мкг
Биоактивность (ELISA) (% эталона)	Не проанализировано	Не проанализировано	Не проанализировано

ПРИМЕР 13 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 5 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРИЛЕЙЦИНОМ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 5 МАСС./МАСС.%

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 55, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 5 масс./масс.% и соотношением AZD1402: PBS, составляющим NLT 5,2:1.

Таблица 54: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	5
PBS pH = 7,4 (4 mM Na/K фосфата, 155 mM NaCl, pH 7,4)	0,9
Трилейцин	5
Трегалоза	89,1

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя трилейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 2,0 мл/мин; распылитель воздуха, 2150 л/час; расход газа-осушителя 23 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемого содержания воды, свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 55.

Таблица 55: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная результате	В

		лекарственная нагрузка, составляющая 5 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,1%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000	d.50: 1,99 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	94,8°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из импиджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля, включая стабильность в течение 2 месяцев для капсул,

хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 56.

Таблица 56: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат	Стабильность в течение 2 месяцев при 25°C/60% RH	Стабильность в течение 2 месяцев при 40°C/75% RH
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,6 мкм	Не проанализировано	2,6 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	323 мкг	Не проанализировано	314 мкг
% удержания в капсуле и устройстве	7,8%	Не проанализировано	7,5%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм (% DD)	85,7%	Не проанализировано	79,8%
Доставляемая доза (мг)	433 мкг	Не проанализировано	435 мкг
Биоактивность (ELISA) (% эталона ^a)	Не проанализировано	Не проанализировано	Не проанализировано

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 14 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 10 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ, ТРИЛЕЙЦИНОМ И ГИСТИДИНОВЫМ БУФЕРОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, лейцин и трилейцин, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 58, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 10 масс./масс.% и соотношением AZD1402: гистидин, составляющим NLT 4,1:1.

Таблица 57: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	10
Гистидин pH = 5,5	0,59
NaCl	1,73
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	75,08

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель газа, 9,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемых свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав продемонстрировал надлежащие характеристики аэрозоля, улучшенную физическую устойчивость, такую как влагостойкость, биологическую активность, и был физически и химически стабилен в течение всего периода хранения.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 58.

Таблица 58: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственная нагрузка, составляющая 10 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	0,6%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000n	d.50: 1,93 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	84,2°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 10 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP. Образец из

импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 59.

Таблица 59: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,64 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	730 мкг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	8%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	77%
Доставляемая доза (мг)	0,993 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона) ^a	112%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

ПРИМЕР 15 – ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АЭРОЗОЛЯ AZD1402 С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 50 МАСС./МАСС.% В СОСТАВЕ С ТРЕГАЛОЗОЙ, ЛЕЙЦИНОМ, ТРИЛЕЙЦИНОМ И ГИСТИДИНОВЫМ БУФЕРОМ

В следующем примере оценивают функциональные характеристики аэрозоля состава, содержащего трегалозу, лейцин и трилейцин, в устройстве для ингаляции сухого порошка. Выходные функциональные характеристики аэрозоля, перечисленные в таблице 61, исследовали в отношении состава с лекарственной нагрузкой 50 масс./масс.% и соотношением AZD1402: гистидин, составляющим NLT 4,1:1.

Таблица 60: Композиция состава

Компонент	Количество (масс./масс.%)
AZD1402 (SEQ ID NO: 1)	50
Гистидин pH = 5,5	2,95
NaCl	8,63
Лейцин	10
Трилейцин	2,6
Трегалоза	25,82

AZD 1402 первоначально находился в жидком составе с концентрацией NLT, составляющей 50 мг/мл. Исходный раствор готовили с общей концентрацией твердых веществ, составляющей 50 мг/мл, сначала растворяя лейцин и трегалозу в воде, а затем добавляя ее в раствор AZD1402. Исходный раствор сушили распылением при температуре на выходе 65°C, скорости подачи исходного сырья 6,0 мл/мин; распылитель газа, 9,5 кг/час; расход газа-осушителя 40 кг/час. Параметры выбирали для достижения приемлемых свойств частиц и улучшенной физической прочности, такой как влагостойкость, а также для сохранения биологической активности сухого порошкообразного состава, предназначенного для ингаляции. Этот состав продемонстрировал надлежащие характеристики аэрозоля, улучшенную физическую устойчивость, такую как влагостойкость, биологическую активность, и был физически и химически стабилен в течение всего периода хранения.

Данные на основе характеристик физических характеристик порошка приведены в таблице 61.

Таблица 61: Анализируемые параметры частиц

Анализ	Прибор	Полученная в результате лекарственной нагрузка, составляющая 50 масс./масс.%
Остаточное содержание влаги	Печь KF	1,1%
Первичное распределение размеров частиц	Malvern 3000n	d.50: 2,16 мкм
Температура стеклования (Tg)	DSC	76,8°C

Каскадное импрессионное испытание проводили в соответствии с USP <601> для измерения характеристик аэрозоля высушенных распылением составов при доставке из устройства для ингаляции сухого порошка. Используемым каскадным импактором был импактор следующего поколения (NGI; USP41, глава <601>). Для измерений аэрозоля, проведенных в этом примере, одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 18,5 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в NGI со скоростью воздушного потока 60 л/мин в соответствии с методологией USP. Образцы с каждой стадии NGI извлекали и анализировали в отношении содержания AZD1402.

Исследование доставляемой дозы высушенных распылением составов при подаче из однодозного устройства для ингаляции сухого порошка проводили в соответствии с USP <601> с использованием другого устройства для сбора дозы. Порошковый аэрозоль собирают в стеклянный аппарат, импиджер, снабженный раздуваемым впускным отверстием для герметичности и фильтром из спеченного стекла (размер пор от 40 до 100 мкм) (также описанный в Hugosson S, et al, Pharm Forum 1993;19(№ 3):5458-5466.). В этом примере одну капсулу из НРМС размера 3, содержащую 18,5 мг высушенного распылением порошкового состава, диспергировали из устройства для ингаляции сухого порошка и доставляли в импиджер со скоростью воздушного потока 60 л/мин (что соответствует падению давления на 4 кПа над ингалятором) согласно методологии USP.

Образец из импинджера извлекают и анализируют в отношении содержания AZD1402.

Результаты анализа аэрозоля для капсул, хранящихся по отдельности в герметичном алюминиевом пакете, обобщены в таблице 62.

Таблица 62: Результаты характеристики аэрозоля

Анализ	Первоначальный результат
MMAD (массовый медианный аэродинамический диаметр)	2,86 мкм
FPD (доза мелкодисперсных частиц)	6,7 мкг
% удержания в капсуле и устройстве, % TD	7%
% FPF (фракция мелкодисперсных частиц) < 5 мкм % DD	75%
Доставляемая доза (мг)	10,12 мг
Биоактивность (ELISA) (% эталона) ^a	111%

^a Биоактивность измеряется по отношению к эталонному образцу, и в методе может иметь место вариабельность.

Пример 16 – Рандомизированное открытое, включающее 3 периода, включающее 3 вида лечения, перекрестное исследование для оценки влияния ингаляционного устройства и состава на фармакокинетику после однократной ингаляционной дозы

AZD1402 у здоровых субъектов

2.1 Исследование и обоснование дозы

Это исследование было предназначено для оценки влияния ингаляционного порошка (доставляемого через однодозный ингалятор Plastiare) на фармакокинетические характеристики AZD1402 и для сравнения его с раствором для небулайзера (доставляемым через InnoSpire Go), который вводили в исследованиях, проведенных до настоящего времени. Результаты исследования предоставляют информацию о фармакокинетическом профиле исследуемого материала для применения в дальнейшей клинической разработке. Поскольку основной целью были PK оценки, выбрали открытый дизайн. Исследование проводили на здоровых субъектах, чтобы свести к минимуму влияние сопутствующих заболеваний или лекарственных препаратов на измерения исследования. Субъекты получали все 3 исследуемых препарата в случайном порядке.

Выбирали номинальную доставляемую дозу небулайзера InnoSpire Go 18 мг (исследуемый препарат А), поскольку она была безопасной и хорошо переносимой в исследованиях, проведенных к настоящему времени, клинически значимой для будущей программы разработки и обеспечивала измеряемые концентрации в сыворотке крови до 18 часов.

Номинальную доставляемую дозу однодозного ингалятора сухого порошка Plastiare (DPI) 10 мг (лечение В) выбирали для доставки эквивалентной дозы в легкие для лечения А, равную 9 мг (на основе рассчитанных эффективностей небулайзера и ингаляционного устройства DPI). Номинальную доставляемую дозу однодозного ингалятора Plastiare, равную 30 мг (исследуемый препарат С), выбирали для оценки пропорциональности дозы ингаляционного состава и ингаляционного однодозного устройства Plastiare.

Выбранные дозы были значительно ниже номинальных доставляемых доз небулайзера InnoSpire Go (до 160 мг), которые вводили здоровым субъектам в исследовании однократной возрастающей дозы и которые были безопасными и хорошо переносимыми (NCT03384290).

2.2 Общий дизайн и план исследования: описание

Это исследование представляло собой рандомизированное, открытое, включающее 3 периода, 3 вида лечения, с применением одной дозы, одноцентровое, перекрестное исследование. В этом исследовании должны были быть рандомизированы восемнадцать здоровых субъектов мужского и женского пола, чтобы гарантировать, что по меньшей

мере 12 субъектов являются пригодными для оценки. Субъект считался пригодным для оценки, если субъект прошел все 3 периода лечения без существенных отклонений от протокола. Каждый субъект получил все 3 дозы IMP; в данном исследовании не использовали плацебо.

Субъектов рандомизировали в 1 из 6 последовательностей лечения и они получали 3 исследуемых препарата в AZD1402 однократной дозе, перечисленных ниже.

- Исследуемый препарат А: номинальная доставляемая доза, составляющая 18 мг раствора для распыления AZD1402, вводимая посредством небулайзера InnoSpire Go.
- Исследуемый препарат В: номинальная доставляемая доза, составляющая 10 мг порошка для ингаляций AZD1402, вводимая посредством однодозового ингалятора Plastiare.
- Исследуемый препарат С: номинальная доставляемая доза, составляющая 30 мг порошка для ингаляций AZD1402, вводимая посредством однодозового ингалятора Plastiare.

Исследование включало:

- скрининговый период до 28 дней до первого введения AZD1402.
- Три периода лечения, в течение которых субъекты находились в клиническом отделении со дня перед введением дозы AZD1402 (день -1) и по меньшей мере до 48 часов после введения дозы и выписывались в день 3.
- Последующий визит через 10-12 дней после последнего введения AZD1402 в период лечения 3.

Каждый период лечения отделялся минимальным периодом вымывания продолжительностью 5 дней между введением доз. Все субъекты подписывали ICF до участия в каких-либо конкретных процедурах, связанных с исследованием. Субъекты осуществили скрининговый визит в течение 28 дней до получения первой дозы AZD1402. Если они были пригодными для участия, они возвращались на период лечения 1, когда у них имелись исходные оценки и они получали 1 из 3 исследуемых препаратов в рандомизированном порядке. В течение каждого периода лечения субъекты получали однократную дозу IMP утром в день 1 и проводили дальнейшие оценки в течение 48 часов

после введения дозы.

Блок-схема исследования показана на фигуре 1.

Таблица 63: Идентификация исследуемых лекарственных препаратов

	Исследуемый препарат А	Исследуемый препарат В	Исследуемый препарат С
Поставщик:	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca.
Состав:	раствор для распыления AZD1402	порошок для ингаляций AZD1402	порошок для ингаляций AZD1402
Дозировка/концентрация:	10 мг/мл, 5 мл	12 мг (1 капсула по 12 мг)	36 мг (3 капсулы по 12 мг)
Расчетная доставляемая доза:	18 мг	10 мг	30 мг
Путь введения:	Пероральная ингаляция	Пероральная ингаляция	Пероральная ингаляция
Специальное устройство для введения лекарственных средств:	небулайзер InnoSpire Go	однодозовый ингалятор Plastiapе	однодозовый ингалятор Plastiapе
Дозирование:	Разовая доза	Разовая доза	Разовая доза

Примеры компонентов, используемых для изготовления капсул по 12 мг для данного исследования (12 мг/MD), перечислены в таблице 1 выше.

2.3 Выбор и время введения дозы для каждого субъекта

В каждый период лечения субъект получал одну ингаляционную дозу AZD1402. AZD1402 вводили в виде раствора для распыления посредством небулайзера InnoSpire Go для исследуемого препарата А (лечение А) и в виде порошка для ингаляций посредством однодозного ингалятора Plastiapе для исследуемого препарата В (лечение В) и исследуемого препарата С (лечение С).

Дозу вводили после ночного голодания продолжительностью по меньшей мере 10 часов. Субъектам разрешалось пить воду для предупреждения обезвоживания за 1 час до введения IMP. Воду предоставляли *ad libitum* через 1 час после введения IMP, а легкий завтрак предоставляли через 2 часа после введения IMP. Все субъекты получали исследуемые препараты в рандомизированной последовательности.

2.4 Распределение субъектов

В общей сложности 18 субъектов случайным образом распределяли в 1 из 6 групп лечения, как и планировали. Все рандомизированные субъекты получали однократные дозы всех 3 исследуемых лекарственных препаратов (IMP) (т.е. виды лечения А, В и С AZD1402) в течение 3 периодов лечения. Каждый период лечения отделялся

минимальным периодом вымывания продолжительностью 5 дней между введением доз, как и планировали.

Каждый из 18 рандомизированных субъектов завершил все 3 периода лечения. Ни один субъект не был исключен из исследования или не прекратил лечение.

2.5 *Демографические данные*

Все субъекты, включенные в исследование, были мужчинами. Большинство субъектов были белыми (77,8%).

Значимых различий в демографических характеристиках субъектов в разных странах не наблюдалось.

6 последовательностей лечения на исходном уровне. Различия в среднем возрасте между последовательностями лечения не считались значимыми вследствие небольшого числа субъектов в исследовании и, в свою очередь, в каждой последовательности лечения.

2.6 *Анализ фармакокинетических данных*

2.6.1 *Концентрации в сыворотке крови*

Сводная статистика концентраций AZD1402 в сыворотке крови после однократной ингаляционной дозы посредством небулайзера InnoSpire Go (доставляемая доза 18 мг) или однодозного ингалятора Plastiare (доставляемая доза 10 мг или 30 мг) для каждого субъекта и временная точка представлены на фигурах 2 и 3.

Профили зависимости средней геометрической концентрации AZD1402 в сыворотке крови от времени представлены на фигуре 2 (линейная шкала) и фигуре 3 (полулогарифмическая шкала). В тех случаях, когда фактическое время сбора образца отклонялось более чем на 10% от номинального времени, результат исключался из сводной статистики и графиков среднего геометрического.

2.6.2 *Фармакокинетические параметры AZD1402 в сыворотке крови*

Сводная статистика фармакокинетических параметров AZD1402 в сыворотке крови представлена в таблице 64. Статистический анализ ключевых PK параметров представлен в таблицах 65 и 66.

Один профиль на основе периода 1, E0001133, лечение C, имел положительную концентрацию перед введением дозы, составляющей 1,54 нг/мл. Эта концентрация составляла <5% C_{max} и была исключена из PK анализа.

Для двух профилей невозможно было рассчитать РК параметры или их количество было ограничено: E0001133, лечение А характеризовалось результатами, которые были полностью ниже предела количественного определения (BLQ) на протяжении всего интервала отбора образцов, и, следовательно, РК параметры не поддавались расчету, и E0001143, лечение А характеризовалось только одной измеримой концентрацией и, следовательно, только C_{max} и t_{max} поддавались вычислению.

Для 6 профилей значения AUC, AUC/D, CL/F, Vz/F и MRT исключали из сводной статистики вследствие экстраполяции >20% AUC: E0001110, лечение В; E0001114, виды лечения А и В; E0001116, виды лечения В и С, и E0001118, лечение В. Один профиль (E0001135, лечение С) имел скорректированный R-квадрат < 0,8, $t_{1/2\lambda z}$ и зависимые от $t_{1/2\lambda z}$ параметры исключали из сводной статистики.

После ингаляции AZD1402 посредством небулайзера (лечение А, доставляемая доза 18 мг) или однодозного ингалятора Plastiare (лечение В, доставляемая доза 10 мг, или лечение С, доставляемая доза 30 мг) наблюдали устойчивую и относительно продолжительную абсорбцию с аналогичным медианным значением t_{max} от 3,00 до 3,50 ч. Индивидуальное значение t_{max} варьировалось от 1,98 до 8,27 ч, и диапазоны были одинаковыми для всех трех видов лечения.

После достижения C_{max} концентрации AZD1402 в сыворотке крови снижались по сути монофазно с одинаковыми средними значениями $t_{1/2\lambda z}$ во всех трех группах: 6,919 ч, 7,457 ч и 6,912 ч для видов лечения А, В и С соответственно. Регрессионный анализ, примененный к данным, в целом являлся подходящим (скорректированный R-квадрат > 0,8) и считался адекватным отражением снижения концентраций.

$t_{1/2\lambda z}$ для большинства профилей после лечения А и В и для 3 профилей после лечения С рассчитывали для периода, который менее чем в 3 раза превышает полученный период полужизни. Поскольку профили, как правило, были монофазными, а $t_{1/2\lambda z}$ во всех 3 группах были одинаковыми, никакие данные не исключали вследствие периода полужизни.

Средние значения CL/F и Vz/F были одинаковыми для лечения В и С с помощью однодозного ингалятора Plastiare, но были выше после введения посредством небулайзера InnoSpire Go (лечение А). Эти данные в комбинации с более высокими нормализованными дозами воздействия после лечения В и С согласуются с более низкой биодоступностью AZD1402 при введении в виде состава InnoSpire Go.

Вариабельность данных по AZD1402 между субъектами была от умеренной до высокой в отношении AUC (48,79%, 35,84% и 62,74% для видов лечения А, В и С соответственно), высокой для AUClast (51,86%, 57,71% и 68,69% для видов лечения А, В и С соответственно) и высокий для Cmax (101,1%, 47,76% и 67,82% для видов лечения А, В и С соответственно).

Воздействие AZD1402, судя по Cmax и AUC, было сходным между видами лечения А и В, а среднее значение AUClast для лечения А было немного выше, чем для лечения В. Интерференциальный статистический анализ показал, что при сравнении между видами лечения А и В соотношения средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, для Cmax и AUC составляли 105,45%, 102,39%, а соотношения средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, для AUClast составляло 122,21% соответственно. Для всех 3 параметров 90% доверительные интервалы средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, включали 100%.

Воздействие (Cmax, AUC и AUClast) после лечения А составляло примерно 27% от воздействия после лечения С: соотношение средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов (90% CI), составляло 27,47% (18,90, 39,94), 27,09% (20,25, 36,24) и 26,50% (19,40, 36,20) для Cmax, AUC и AUClast соответственно.

Воздействие (Cmax, AUC и AUClast) после лечения В составляло примерно 22-26% от воздействия после лечения С: соотношение средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов (90%), составляло 26,05% (18,03, 37,64), 26,46% (19,72, 35,50) и 21,68% (16,04, 29,32) для Cmax, AUC и AUClast соответственно.

Оценка пропорциональности дозы для двух видов лечения сухим порошком В и С дала оценки наклона для Cmax и AUC, равные 1,196 и 1,259 соответственно, а соответствующие 90% CI включали единицу, равную 1, что предполагает примерно пропорциональное дозе повышение. Однако оценка наклона для AUClast была немного выше 1 со значением 1,368 (90% CI: 1,222, 1,614).

Таблица 64: Сводные фармакокинетические параметры AZD1402 для каждого лечения (набор для фармакокинетического анализа)

Параметр (единица измерения)	Сводная статистика	А небулайзер InnoSpire Go 18 мг	В одноразовый ингалятор Plastiare 10 мг	С одноразовый ингалятор Plastiare 30 мг
AUC (нг·ч/мл)	n	15	14	16
	Среднее геометрическое (CV%)	186,5 (48,79)	186,4 (35,84)	715,3 (62,74)
AUC/D (нг·ч/мл/мг)	n	15	14	16
	Среднее геометрическое (CV%)	10,36 (48,79)	18,64 (35,84)	23,84 (62,74)
AUClast (нг·ч/мл)	n	16	18	18
	Среднее геометрическое (CV%)	172,0 (51,86)	142,0 (57,71)	654,6 (68,69)
AUClast/D (нг·ч/мл/мг)	n	16	18	18
	Среднее геометрическое (CV%)	9,558 (51,86)	14,20 (57,71)	21,82 (68,69)
Сmax (нг/мл)	n	17	18	18
	Среднее геометрическое (CV%)	14,50 (101,1)	14,02 (47,76)	53,81 (67,82)
Сmax/D (нг/мл/мг)	n	17	18	18
	Среднее геометрическое (CV%)	0,8054 (101,1)	1,402 (47,76)	1,794 (67,82)
tmax (ч)	n	17	18	18
	Медиана (Мин., Макс.)	3,03 (1,98, 6,05)	3,50 (1,98, 7,98)	3,00 (1,98, 8,27)
t ^{1/2} _{λz} (ч)	n	16	18	17
	Среднее арифметическое (SD)	6,919 (4,169)	7,457 (5,016)	6,912 (1,964)
λz (1/ч)	n	16	18	17
	Среднее арифметическое (SD)	0,12086 (0,045113)	0,11748 (0,047808)	0,10940 (0,036362)
MRT (ч)	n	15	14	16
	Среднее арифметическое (SD)	10,21 (2,730)	10,50 (2,818)	11,65 (3,584)
CL/F (л/ч)	n	15	14	16
	Среднее арифметическое (SD)	106,0 (48,15)	56,78 (20,95)	50,36 (39,95)
Vz/F (л)	n	15	14	16
	Среднее арифметическое (SD)	888,8 (392,5)	477,6 (145,3)	461,1 (236,2)

AUC = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени «нуль», экстраполированного до бесконечности; AUC/D = площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени «нуль», экстраполированного до бесконечности, деленной на дозу; AUClast = площадь под кривой концентрации в сыворотке крови от времени «нуль» до времени последней определяемой количественно концентрации; AUClast/D = площадь под кривой концентрации в сыворотке крови от времени «нуль» до времени последней определяемой количественно концентрации, деленной на дозу; Сmax = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови; Сmax/D = максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови, деленная на дозу; tmax = время достижения максимальной наблюдаемой концентрации; t^{1/2}_{λz} = терминальный период полувыведения, связанный с конечным наклоном (λz) полулогарифмической кривой зависимости концентрации от времени; λz = конечная

скорость элиминации; MRT = среднее время пребывания неизмененного лекарственного средства в системном кровотоке от времени «нуль» до бесконечности; CL/F = кажущийся общий клиренс лекарственного средства из сыворотки крови организма после внесосудистого введения; Vz/F = кажущийся объем распределения в терминальной фазе после внесосудистого введения.

Таблица 65: Статистическое сравнение ключевых фармакокинетических параметров AZD1402 (набор для фармакокинетического анализа)

Параметр (Единица)	Лечение	N	n	Среднее геометрическое LS	90%CI	Пара	Соотношение (%)	Поларные сравнения 90%CI
C _{max} (нг/мл)	A	18		14,78	[11,30, 19,35]			
	B	18	17	14,02	[10,81, 18,19]	A/B	105,45	[72,53, 153,32]
AUC (нг·ч/мл)	A	18		188,77	[153,32, 232,42]			
	B	18	12	184,37	[148,63, 228,69]	A/B	102,39	[75,89, 138,15]
AUC _{last} (нг·ч/мл)	A	18		173,48	[138,15, 217,83]			
	B	18	16	141,95	[114,69, 175,70]	A/B	122,21	[89,45, 166,95]
C _{max} (нг/мл)	A	18		14,78	[11,30, 19,35]			
	C	18	17	53,81	[41,48, 69,81]	A/C	27,47	[18,90, 39,94]
AUC (нг·ч/мл)	A	18		188,77	[153,32, 232,42]			
	C	18	13	696,83	[569,68, 852,37]	A/C	27,09	[20,25, 36,24]
AUC _{last} (нг·ч/мл)	A	18		173,48	[138,15, 217,83]			
	C	18	16	654,64	[528,89, 810,28]	A/C	26,50	[19,40, 36,20]
C _{max} (нг/мл):	B	18		14,02	[10,81, 18,19]			
	C	18	18	53,81	[41,48, 69,81]	B/C	26,05	[18,03, 37,64]
AUC (нг·ч/мл)	B	18		184,37	[148,63, 228,69]			
	C	18	13	696,83	[569,68, 852,37]	B/C	26,46	[19,72, 35,50]
AUC _{last} (нг·ч/мл)	B	18		141,95	[114,69, 175,70]			
	C	18	18	654,64	[528,89, 810,28]	B/C	21,68	[16,04, 29,32]

A: раствор для небулайзера, вводимый посредством небулайзера InnoSpire Go (предполагаемая доставляемая доза, составляющая 18 мг);
 B: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (предполагаемая доставляемая доза, составляющая 10 мг);
 C: ингаляционный порошок, вводимый посредством однодозового ингалятора Plastiare (предполагаемая доставляемая доза, составляющая 30 мг);
 CI: доверительный интервал; LS: значение наименьших квадратов; n: все субъекты, включенные в анализ статистического сравнения; N: все субъекты в наборе для фармакокинетического анализа. В статистический анализ включаются только данные для исследуемого сравнения. Результат основан на дисперсионном анализе (ANOVA) логарифмически преобразованного параметра PK с лечением, последовательностью, периодом и субъектом в последовательности в качестве фиксированных эффектов. Отношение среднего геометрического и соответствующий доверительный интервал преобразуются обратно и представляются в процентах. Среднее геометрическое LS и соответствующий 90% CI также подвергаются обратному преобразованию.

Таблица 66: Статистический анализ пропорциональности дозы для введения сухого

порошка AZD1402 при лечении В и С посредством однодозного ингалятора Plastiare (набор для фармакокинетического анализа)

Параметр (Единица)	n	Наклон			Отсекаемый отрезок			Коэффициент детерминации
		Оценка	СП	90%CI	Оценка	СП	90%CI	
C _{max} (нг/мл)	18	1,196	0,202	(0,855, 1,538)	-0,319	0,590	(-1,314, 0,677)	74,8546
AUC (нг·ч/мл)	18	1,259	0,172	(0,966, 1,552)	2,060	0,510	(1,194, 2,926)	53,9994
AUC _{last} (нг·ч/мл)	18	1,368	0,145	(1,122, 1,614)	1,635	0,432	(0,907, 2,363)	50,8133

CI: доверительный интервал. SE: стандартная ошибка, n: количество точек данных, используемых в регрессии. Модель: Использовалась линейная модель: $\log(Y) = \text{точка пересечения} + \text{наклон} * \log(\text{доза})$, где Y — оценка параметра, использовался натуральный логарифм. Возведение в степень обеих частей этого уравнения дает обычную форму модели мощности: $Y = \exp(\text{отрезок}) * (\text{доза})^{\text{наклон}}$. Параметр наклона получается с помощью линейного метода наименьших квадратов.

2.6.3 Фармакокинетические выводы

- После однократных доз раствора для распыления AZD1402 посредством небулайзера InnoSpire Go или ингаляционного порошка посредством однодозного ингалятора Plastiare наблюдалась устойчивая абсорбция; медиана t_{max} колебалась от 3,00 до 3,50 часов, а среднее значение t_{1/2λz} составляло примерно 7 часов, что было одинаковым для разных видов лечения.
- Системное воздействие AZD1402, судя по C_{max}, AUC и AUC_{last}, было сопоставимым для небулайзера InnoSpire Go с номинальной доставляемой дозой, составляющей 18 мг, и однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 10 мг.
- Системное воздействие AZD1402, судя по C_{max}, AUC и AUC_{last}, после введения посредством небулайзера InnoSpire Go с номинальной доставляемой дозой, составляющей 18 мг, или посредством однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 10 мг, было примерно на 73-78 % ниже, чем после введения посредством однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 30 мг.
- C_{max} и AUC AZD1402 после однократной ингаляции сухого порошка посредством однодозного ингалятора Plastiare повышалась в целом пропорционально дозе по сравнению с номинальной доставляемой дозой от 10 до 30 мг.

2.7 Выводы в отношении безопасности

В таблице 67 обобщены АЕ, зарегистрированные для 3 видов лечения однократной дозой: А (18 мг один раз в сутки), В (10 мг один раз в сутки) и С (30 мг один раз в сутки), а также в целом.

В общей сложности у 13 субъектов (72,2% из 18 пролеченных субъектов) во время исследования возникло по меньшей мере 1 ТЕАЕ. Наиболее часто сообщаемыми ТЕАЕ (> 2 субъектов) по предпочтительному термину были кашель (2 субъекта с эпизодами, о которых сообщалось во время лечения А, 1 во время лечения В и 4 во время лечения С) и головная боль (2 субъекта, у каждого из которых были зарегистрированы эпизоды во время лечения А и лечения В, и 1 во время лечения С).

У большинства субъектов (72,2%) наблюдались легкие ТЕАЕ. У остальных субъектов наблюдались ТЕАЕ, которые были умеренными: 2 (11,1%) субъекта во время лечения А, 3 (16,7%) субъекта во время лечения В и 4 (22,2%) субъекта во время лечения С.

У одного субъекта, здорового добровольца, у которого в прошлом имела место детская астма и постоянная аллергия на пылевых клещей, кошек и кору деревьев, имелось подозрение на непредвиденную серьезную побочную реакцию (SUSAR) в виде воспаления дыхательных путей во время периода лечения 3 после ингаляции в виде лечения С (порошок для ингаляций AZD1402 с номинальной дозой доставки 30 мг). Прогнозируемое снижение FEV1 субъекта и уровни С-реактивного белка были повышены за пределами нормального диапазона, оба из которых восстановились до уровней до введения дозы, когда субъект выздоровел через 21 день после начала SUSAR. Эта SUSAR имела умеренную интенсивность и, по мнению исследователя, была связана с IMP.

В целом, результаты этого исследования показывают, что AZD1402, вводимый путем ингаляции в форме DPI, безопасен для здоровых добровольцев и заслуживает дальнейшего исследования у пациентов с заболеваниями легких, т.е. астмой.

Таблица 67: Обобщение о АЕ, о которых сообщалось при 3 видах лечения однократными дозами

Класс систем органов Предпочтительный термин	А Небулайзер Innospire Go 18 мг (N=18) n (%)	В Однодозный ингалятор Plastiare 10 мг (N=18) n (%)	С Однодозный ингалятор Plastiare 30 мг (N=18) n (%)	Всего (N=18) n (%)
В целом	8 (44,4)	7 (38,9)	7 (38,9)	13 (72,2)
Респираторные, торакальные и медиастинальные расстройства	4 (22,2)	2 (11,1)	5 (27,8)	9 (50,0)
Кашель	2 (11,1)	1 (5,6)	4 (22,2)	6 (33,3)
Боль в ротоглотке	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)	2 (11,1)
Раздражение горла	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (11,1)
Одышка	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Воспаление дыхательных путей	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	3 (16,7)	1 (5,6)	2 (11,1)	5 (27,8)
Лихорадка	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (11,1)
Астения	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Дискомфорт в груди	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Озноб	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Утомляемость	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Ощущение холода	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Боль в месте прокола сосуда	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Нарушения со стороны нервной системы	3 (16,7)	2 (11,1)	1 (5,6)	5 (27,8)

Класс систем органов Предпочтительный термин	А Небулайзер Innospire Go 18 мг (N=18) n (%)	В Однодозный ингалятор Plastiare 10 мг (N=18) n (%)	С Однодозный ингалятор Plastiare 30 мг (N=18) n (%)	Всего (N=18) n (%)
Головная боль	2 (11,1)	2 (11,1)	1 (5,6)	5 (27,8)
Головокружение	2 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)
Постуральное головокружение	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	3 (16,7)	0 (0,0)	1 (5,6)	4 (22,2)
Диарея	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)	2 (11,1)
Изъязвление слизистой полости рта	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Тошнота	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)
Рвота	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Нарушения со стороны иммунной системы	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)
Сезонная аллергия	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)
Травмы, отравления и процедурные осложнения	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)
Контузия	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	2 (11,1)
Артралгия	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Боль в спине	1 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)

Класс систем органов Предпочтительный термин	А Небулайзер InnoSpire Go 18 мг (N=18) n (%)	В Однодозный ингалятор Plastiare 10 мг (N=18) n (%)	С Однодозный ингалятор Plastiare 30 мг (N=18) n (%)	Всего (N=18) n (%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)	2 (11,1)
Сухость кожи	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Ночная потливость	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Исследования	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Повышенные уровни трансаминаз	0 (0,0)	1 (5,6)	0 (0,0)	1 (5,6)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)
Императивные позывы к мочеиспусканию	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6)	1 (5,6)

2.8 Обсуждение

AZD1402 представляет собой рекомбинантный, моноспецифический белок Anticalin® (модифицированный липокалин), нацеленный на рецептор интерлейкина 4 альфа (IL-4Rα), и разрабатывается в качестве ингаляционной терапии для лечения персистирующей астмы средней и тяжелой степени у пациентов, которые не контролируются стандартными средствами лечения. Это было рандомизированное открытое перекрестное исследование с 3 периодами и 3 видами лечения для оценки влияния ингаляционного устройства и состава на РК после однократной ингаляционной дозы AZD1402 у здоровых субъектов. Это исследование было предназначено для оценки влияния ингаляционного порошка в 2 разных дозах (доставляемого через однодозный ингалятор Plastiare) на фармакокинетические характеристики AZD1402 и для сравнения его с раствором для небулайзера (доставляемым через InnoSpire Go), который вводили в клинических

исследованиях, проведенных до настоящего времени.

Воздействие AZD1402, судя по C_{max} и AUC, было сходным между видами лечения А и В, а среднее значение AUClast для лечения А было немного выше, чем для лечения В. Интерференциальный статистический анализ показал, что при сравнении между видами лечения А и В соотношения средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, для C_{max} и AUC составляли 105,45%, 102,39%, а соотношения средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, для AUClast составляло 122,21% соответственно. Для всех 3 параметров 90% доверительные интервалы средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов, включали 100%.

Лекарственное воздействие (C_{max} , AUC и AUClast) после лечения А составляло примерно 27% от воздействия после лечения С: соотношение средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов (90% CI), составляло 27,47% (18,90, 39,94), 27,09% (20,25, 36,24) и 26,50% (19,40, 36,20) для C_{max} , AUC и AUClast соответственно.

Лекарственное воздействие (C_{max} , AUC и AUClast) после лечения В составляло примерно 22-26% от воздействия после лечения С: соотношение средних геометрических, полученных методом наименьших квадратов (90%), составляло 26,05% (18,03, 37,64), 26,46% (19,72, 35,50) и 21,68% (16,04, 29,32) для C_{max} , AUC и AUClast соответственно.

Оценка пропорциональности дозы для двух видов лечения сухим порошком В и С дала оценки наклона для C_{max} и AUC, равные 1,196 и 1,259 соответственно, а соответствующие 90% CI включали единицу, равную 1, что предполагает примерно пропорциональное дозе повышение. Однако оценка наклона для AUClast была немного выше 1 со значением 1,368 (90% CI: 1,222, 1,614).

Выбранные дозы (номинальная доставляемая доза небулайзера InnoSpire Go, составляющая 18 мг [лечение А], номинальная доставляемая доза однодозного ингалятора Plastiare, составляющая 10 мг [лечение В], и номинальная доставляемая доза однодозного ингалятора Plastiare, составляющая 30 мг [лечение С]), были значительно ниже номинальных доз небулайзера InnoSpire Go, составляющих до 160 мг, которые вводили здоровым субъектам в исследовании SAD (PRS-060-PCS_06_17), были безопасными и хорошо переносимыми.

2.10 Выводы

- AZD1402 устойчиво абсорбировался после однократной дозы раствора для распыления посредством небулайзера InnoSpire Go или ингаляционного порошка

посредством однодозного ингалятора Plastiare; медиана T_{max} колебалась от 3,00 до 3,50 часов, а среднее значение $t_{1/2\lambda z}$ составляло примерно 7 часов, что было одинаковым для разных видов лечения.

- Системное воздействие AZD1402 было сопоставимым для небулайзера InnoSpire Go с номинальной доставляемой дозой, составляющей 18 мг, и однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 10 мг.
- Системное воздействие AZD1402 посредством небулайзера InnoSpire Go с номинальной доставляемой дозой, составляющей 18 мг, или посредством однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 10 мг, было ниже, чем воздействие посредством однодозного ингалятора Plastiare с номинальной доставляемой дозой, составляющей 30 мг. C_{max} и AUC AZD1402 после однократной ингаляции сухого порошка посредством однодозного ингалятора Plastiare повышалась в целом пропорционально дозе по сравнению с номинальной доставляемой дозой от 10 до 30 мг.
- В целом, безопасность AZD1402, вводимого путем ингаляции в форме DPI, заслуживает дальнейшего исследования у пациентов с заболеваниями легких, т.е. астмой.

Пример 17 –Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы IIa, состоящее из двух частей, для оценки эффективности и безопасности трех уровней ингаляционных доз AZD1402, вводимых в виде сухого порошка два раза в день в течение четырех недель у взрослых с астмой, получающих умеренную дозу ингаляционных кортикостероидов

Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование, состоящее из 2 частей, для оценки эффективности и безопасности ингаляционного AZD1402. Часть 1 будет выполняться в вводной группе для каждого уровня дозы для оценки безопасности и фармакокинетики (ПК) в популяции с астмой, контролируемой с помощью умеренных доз ингаляционных кортикостероидов (ICS) и бета-агонистов длительного действия (LABA) перед переходом к введению у взрослых с астмой, которые не контролируются умеренными дозами ICS-LABA, в части 2. Часть 2 будет начата для каждого уровня дозы после оценки безопасности и ПК при соответствующем уровне дозы в части 1. Весь период исследования для каждого участника как в части 1, так и в части 2, составляет примерно 3,5 месяцев; 2-недельный скрининговый период, 4-недельный подготовительный период, 4-недельный период лечения и 4-недельный период последующего наблюдения.

Часть 1 исследования будет рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой и будет проводиться параллельно для 2 более низких уровней доз (часть 1a), после чего проведут расслепленный анализ безопасности и повышение до максимальной дозы (часть 1b) в зависимости от результата обзора безопасности.

Часть 1a будет состоять из 30 участников, которых будут рандомизировать 1:1:1 для получения 1 из 2 более низких доз ингалятора сухого порошка (DPI) AZD1402 (номинально доставляемые дозы 1 или 3 мг) или плацебо параллельно. Часть 1b будет состоять из 15 участников, которые будут рандомизированы 2:1 для получения максимальной дозы AZD1402 DPI (номинально доставляемая доза 10 мг) или плацебо.

Примеры компонентов, которые можно использовать для изготовления капсул 1 мг, 3 мг и 10 мг для данного исследования, перечислены в таблицах 2, 3 и 4 выше.

Вводная когорта части 1a

- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 1 мг, два раза в день (BID) путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 3 мг, BID путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Плацебо два раза в день путем пероральной ингаляции посредством DPI

Вводная когорта части 1b

- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 10 мг, BID путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Плацебо два раза в день путем пероральной ингаляции посредством DPI

Часть 2 будет рандомизированной, двойной слепой, плацебо-контролируемой и будет включать 360 участников для оценки 3 уровней ингаляционной дозы AZD1402 по сравнению с плацебо.

Помимо запланированных визитов в клинику, 4 недели введения в части 2 исследования будут проедены дома. Часть 2a, которая включает 2 более низких уровня доз (номинальные доставляемые дозы 1 и 3 мг), будет начата параллельно после расслепленного анализа безопасности части 1a. Более высокая доза номинальной доставляемой дозы, составляющей 10 мг (часть 2b), будет включена в часть 2 после открытого обзора части 1b, в зависимости от результатов обзора безопасности. Как только

начнется часть 2b, все 3 уровня доз (и плацебо) будут вводиться параллельно.

Часть 2 будет включать в себя:

- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 1 мг, BID путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 3 мг, BID путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Номинальная доставляемая доза AZD1402, составляющая 10 мг, BID путем пероральной ингаляции посредством DPI
- Плацебо два раза в день путем пероральной ингаляции посредством DPI

Пример 18 – Профиль воздействия после введения AZD1402 один раз в день

Чтобы спрогнозировать профиль воздействия после введения AZD1402 один раз в день, данные о внутривенном (i.v.) воздействии из исследования однократной дозы NCT03384290 (описанного в примере 2 WO 2020/200960) адаптировали к 2-компарментальной фармакокинетической модели с использованием Nonmem (версия 7.3.0). Скорость всасывания вдыхаемого AZD1402 из легких впоследствии моделировали на основе данных о вдыхании из исследований NCT03384290 (исследование однократной возрастающей дозы (SAD), описанное в примере 2 WO 2020/200960), NCT03574805 (исследование многократной возрастающей дозы (MAD), описанное в примерах 3 и 4 WO 2020/200960) и NCT03921268, который описан в примере 16 выше. Окончательную модель использовали для имитации воздействия PK на сыворотку крови после однократного и двукратного введения в течение дня в диапазоне доз. На фигуре 4 показано, что доза, превышающая в 5 раз номинальную доставляемую дозу один раз в день (5 мг), необходима для достижения той же минимальной суточной концентрации в сыворотке крови, что и номинальная доставляемая доза два раза в день, составляющая 1 мг. Доза для введения один раз в день в 5 раз выше (или в 2,5 раза выше суммарной суточной дозы), чем доза для введения два раза в день, также прогнозируется для других доз, как указано в таблице ниже.

Таблица 68:

Доставляемая дважды в день доза	Доставляемая один раз в день доза
------------------------------------	--------------------------------------

посредством DPI (суммарная суточная доза, мг)	посредством DPI (мг)
0,5 (1)	2,5
1 (2)	5
2 (4)	10
3 (6)	15
4 (8)	20
5 (10)	25

Таблица 69: Перечень сокращения и определений терминов

Сокращение или специальный термин	Объяснение
АЕ	Нежелательное явление
АТS	Американское торакальное общество
AUC	Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени от времени «нуль», экстраполированного до бесконечности
AUC/D	Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени от времени «нуль», экстраполированного до бесконечности, деленная на дозу
AUClast	Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени от времени «нуль» до времени последней определяемой концентрации
AUClast/D	Площадь под кривой зависимости концентрации в сыворотке крови от времени от времени «нуль» до времени последней определяемой

Сокращение или специальный термин	Объяснение
	концентрации, деленная на дозу
BLQ	Ниже предела количественного определения
BMI	Индекс массы тела
BP	Кровяное давление
CI	Доверительный интервал
CL/F	Кажущийся общий клиренс лекарственного средства из сыворотки крови организма после внесосудистого введения
C _{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови
C _{max} /D	Максимальная наблюдаемая концентрация в сыворотке крови, деленная на дозу
CRF	Индивидуальная регистрационная форма
CSA	Соглашение о клиническом исследовании
CSP	Протокол клинического исследования
CSR	Отчет о клиническом исследовании
DAE	Нежелательные явления, приведшие к прекращению применения исследуемого препарата
EC	Комитет по этике, синоним Институционального наблюдательного совета (IRB) и Независимого комитета по этике (IEC)
ЭКГ	Электрокардиограмма
EDV	Визит раннего прекращения исследования
ERS	Европейское респираторное общество

Сокращение или специальный термин	Объяснение
FeNO	Выдыхаемый оксид азота
FEV1	Объем форсированного выдоха за первую секунду
FIN	Впервые на человеке
FSH	Фолликулостимулирующего гормона
FVC	Форсированная жизненная емкость легких
GCP	Надлежащая клиническая практика
GLP	Надлежащая лабораторная практика
GMP	Надлежащая производственная практика
HIV	Вирус иммунодефицита человека
HPC	Высокий положительный контроль
λ_z	Константа скорости терминального выведения
IB	Брошюра исследователя
ICD	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
ICS	Ингаляционный кортикостероид
IgE	Иммуноглобулин E
IGRA	Анализ высвобождения гамма-интерферона
IL-4R α	Субъединица рецептора интерлейкина альфа 4
IL	Интерлейкин
IMP	Исследуемый лекарственный препарат (активные виды лечения и

Сокращение или специальный термин	Объяснение
	плацебо)
INF	Интерферон
ISRB	Совет по обзору безопасности инновационных лекарственных препаратов
LABA	Бета-2 агонист длительного действия
LLOQ	Нижний предел количественного определения
LPC	Низкий положительный контроль
MedDRA	Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности
MRD	Минимальное требуемое разведение
MRT	Среднее время пребывания неизмененного лекарственного средства в системном кровотоке от времени «нуль»
мс	Миллисекунды
MSD	Открытие мезомасштаба
NIMP	Неисследуемые лекарственные препараты
PD	Фармакодинамика
pECG	Распечатка ЭКГ в бумажной форме
PI	Главный исследователь
PK	Фармакокинетика
PR (PQ)	Интервал ЭКГ, измеряемый от начала зубца Р до начала комплекса
	QRS

Сокращение или специальный термин	Объяснение
QRS	Интервал ЭКГ, измеряемый от начала комплекса QRS до точки J
QT	Интервал ЭКГ, измеряемый от начала комплекса QRS до окончания зубца T.
QTcB	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по формуле Базетта
QTcF	Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений по формуле Фридеричии
RR	Время между соответствующими точками на 2 последовательных зубцах R на ЭКГ
SAD	Однократная возрастающая доза
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SD	Среднеквадратичное отклонение
SOC	Класс систем органов
SRC	Комитет по проверке безопасности
SS	Документ с кратким описанием исследования
SUSAR	Подозрение на неожиданную серьезную побочную реакцию
TA	Терапевтический участок
TB	Туберкулез
$t_{1/2\lambda z}$	Период полужизни $t_{1/2\lambda z}$, связанный с конечным наклоном (λz) полулогарифмической кривой зависимости концентрации от времени

Сокращение или специальный термин	Объяснение
TEAE	Нежелательное явление, возникающее при лечении, TEAE
T _c	Липокалин слезы T _c
t _{max}	Время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в сыворотке крови t _{max}
ULN	Верхний предел нормы ULN
V _z /F	Кажущийся объем распределения в терминальной фазе V _z /F (внесосудистое введение)
WAD	Документ о разрешении окна

Список литературных источников

Ряд публикаций цитируется выше для более полного описания и раскрытия настоящего изобретения и уровня техники, к которому относится настоящее изобретение. Полные ссылки на эти литературные источники приведены ниже. Каждый из этих литературных источников включен в данный документ в полном объеме.

Pervaiz, S., & Brew, K. (1987) *FASEB J.* 1, 209-214

Flower, D.R. (1996) *Biochem. J.* 318, 1-14

Flower, D.R. et al. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 9-24

Skerra, A. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482, 337-350

You, J., et al. (2010) *Electrophoresis* 31, 1853-1861

Skerra, A. (2001) *Rev. Mol. Biotechnol.* 74, 257-275

Schlehuber, S., and Skerra, A. (2002) *Biophys. Chem.* 96, 213-228

Redl, B. (2000) *Biochim. Biophys. Acta* 1482; 241-248

Glasgow, B.J. et al. (1995) *Curr. Eye Res.* 14, 363-372

Gasymov, O.K. et al. (1999) *Biochim. Biophys. Acta* 1433, 307-320

Breustedt, D.A. et al. (2005) *J. Biol. Chem.* 280, 1, 484-493

Altschul, et al. (1997) *Nucleic Acids Res.* 25, 3389-3402

Altschul, et al. (1990) *J. Mol. Biol.* 215, 403-410

Smith, et al. (1981) *J. Mol. Biol.* 147, 195-197

Pearson and Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85(8):2444-2448

Raundhal, *et al.*, 2016, Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 126, 2394–2403

The Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma, Updated 2020

Последовательности

Таблица 70

SEQ NO:	ID	Описание	Белок/ДНК	Последовательность
1		Аминокислотная последовательность мутеина липокалина слезы человека PRS-060/AZD1402	Белок	ASDEEIQDVSGTWYLKAMTVDSRCPR AVYNSVTPMTLTTLEGGNLEAKFTAQ RKGRWQKYKL VLEKTDEPGKYTASGG RHVAYIIRSHVKDHYIFHSEGLCPGQPV PGVWLVGRDPKNNLEALEDFEKAAGA RGLSTESILIPRQSETSSPGSD
2		Липокалин слезы человека	Белок	MKPLLLAVSLGLIAALQANHLLASDEE IQDVSGTWYLKAMTVDREFPEMNLES VTPMTLTTLEGGNLEAKVTMLISGRCQ EVKAVLEKTDEPGKYTADGGKHVAYII RSHVKDHYIFYCEGELHGKPV RGVKL

			VGRDPKNNLEALEDFEKAAGARGLST ESILIPRQSETCSPGSD
3	Зрелая форма липокалина слезы человека	Белок	HHLLASDEEIQDVSGTWYLKAMTVDR EFPEMNLESVTPMTLTTLEGGNLEAKV TMLISGRQCQEVKAVLEKTDEPGKYTAD GGKHVAYIIRSHVKDHYIFYCEGELHG KPVRGVKLVGRDPKNNLEALEDFEKA AGARGLSTESILIPRQSETCSPGSD
4	Аминокислотн ая последователь ность цепи рецептора интерлейкина- 4 альфа человека	Белок	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMN TNCSTELRLLYQLVFLLEAHTCIPENN GGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLW AGQQLLWKGSKPSEHVKPRAPGNLT VHTNVSDTLL LTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSE NDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSG ISYRAR VRAWAQCYNNTWSEWSPSTKWHNSY REPFEQHLLLVSVSCIVILAVCLLCYV SITKIKKEWWDQIPNPARSRLVAIIQDA QGSQWEKRSRGQEPKCPHWKNCLTK LLPCFLEHNMKRDEDPHKA AKEMPFQ GSGKSAWCPVEISKTVLWPESISVVRC VELFEAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPE SSRDDFQEGREGIVARL TESLFLDLLGE ENGGFCQQDMGESCLLPPSGSTSAHMP WDEFPSAGPKEAPPWGKEQPLHLEPSP PASPTQSPDNLCTETPLVIAGNPAYRS FSNSLSQSPCPRELGPDP LLARHLEEVE PEMPCVPQLSEPTVPQPEPETWEQILR RNVLQHGAAAAPVSAPTSGYQEFVH AVEQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAF SSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYKPF QDLIPGCPGDPAPVPVPLFTFGLDREPP

			RSPQSSHLPSSSPEHLGLEPGEKVEDMP KPPLPQEQATDPLVDSLGSIVYSALTC HLCGHLKQCHGQEDGGQTPVMASPC GCCCCGDRSSPPTPLRAPDPSPGGVPLE ASLCPASLAPSGISEKSKSSSSSFHPAPGN AQSSSQTPKIVNFVSVGPTYMRVS
5	Аминокислотная последовательность цепи внеклеточного домена рецептора интерлейкина-4 альфа человека	Белок	MKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMN TNCSTELRLLYQLVLLSEANTCIPENN GGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLW AGQQLLWKGSFKPSEHVKPRAPGNLT VHTNVSDTLL LTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSE NDPADFRIYNVITYLEPSLRIAASTLKSG ISYRAR VRAWAQCYNTTWSEWSPSTKWHNSY REPFEQH

Следующие пронумерованные положения, описывающие аспекты настоящего изобретения, являются частью настоящего описания.

1. Способ лечения астмы у человека, где способ включает введение указанному субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, где номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
2. Способ по положению 1, где номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
3. Способ лечения астмы у человека, где способ включает введение указанному

субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант или фрагмент, где номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

4. Способ по положению 3, где указанному субъекту вводят номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента.

5. Способ по любому из предыдущих положений, где указанный мутеин липокалина, его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту по меньшей мере один раз в день.

6. Способ по положению 5, где указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту два раза в день.

7. Способ по положению 6, где номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг.

8. Способ по положению 5 или положению 6, где номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день.

9. Способ по положению 6, где номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг.

10. Способ по положению 5 или положению 6, где указанному субъекту вводят общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента в день.

11. Способ по любому из предыдущих положений, где указанный состав содержит множество микрочастиц, где микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или

его вариант или фрагмент.

12. Способ по любому из предыдущих положений, где сухой порошкообразный состав содержит трегалозу.

13. Способ по любому из предыдущих положений, где сухой порошкообразный состав содержит лейцин.

14. Способ по положению 12 или положению 13, где сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.

15. Способ по положению 14, где сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.

16. Сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта, или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, причем способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, при этом номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и при этом мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.

17. Сухой порошкообразный состав, для применения по положению 16, где номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

18. Сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта, или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, причем способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, при этом номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и при этом мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.

19. Сухой порошкообразный состав по положению 18, где указанному субъекту вводят номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента.
20. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из положений 16-19, где указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту по меньшей мере один раз в день.
21. Сухой порошкообразный состав для применения по положению 20, где указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент вводят указанному субъекту два раза в день.
22. Сухой порошкообразный состав для применения по положению 21, где номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг.
23. Сухой порошкообразный состав, для применения по положению 20 или положению 21, где общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 6 мг, около 20 мг или около 60 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводят указанному субъекту в день.
24. Сухой порошкообразный состав для применения по положению 21, где номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день.
25. Сухой порошкообразный состав по положению 20 или положению 21, где указанному субъекту вводят общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 6,6 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента в день.
26. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из положений 16-25, где указанный состав содержит множество микрочастиц, где микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент.

27. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из положений 16-26, где сухой порошкообразный состав содержит трегалозу.
28. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из положений 16-27, где сухой порошкообразный состав содержит лейцин.
29. Сухой порошкообразный состав для применения по положению 27 или положению 28, где сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.
30. Сухой порошкообразный состав для применения по положению 29, где сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.
31. Сухой порошкообразный состав, причем указанный состав содержит мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.
32. Сухой порошкообразный состав по положению 31, где указанный состав содержит трегалозу.
33. Сухой порошкообразный состав по положению 31 или положению 32, где сухой порошкообразный состав содержит лейцин.
34. Сухой порошкообразный состав по положению 32 или положению 33, где сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.
35. Сухой порошкообразный состав по положению 34, где сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.
36. Сухой порошкообразный состав по любому из положений 31-35, где указанный сухой порошкообразный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
37. Сухой порошкообразный состав по положению 36, где указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 3 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
38. Сухой порошкообразный состав по любому из положений 31-37, где указанный сухой порошкообразный состав содержит номинальную отмеренную дозу от около 0,2 мг

до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

39. Сухой порошкообразный состав по положению 38, где указанный состав содержит номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 3,3 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

40. Сухой порошкообразный состав по любому из положений 31-39, где указанный состав содержит множество микрочастиц, где микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант или фрагмент.

41. Способ лечения астмы у человека, включающий введение путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава по любому из положений 31-40.

42. Сухой порошкообразный состав по любому из положений 31-40 для применения в способе лечения астмы у человека, где указанный способ включает введение сухого порошкообразного состава указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

43. Применение сухого порошкообразного состава по любому из положений 31-40 для производства лекарственного препарата для терапевтического и/или профилактического лечения астмы у человека-субъекта, где лечение включает введение сухого порошкообразного состава путем пероральной ингаляции.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения астмы у человека, причем способ включает введение указанному субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант, или фрагмент, при этом номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
2. Способ по п. 1, в котором номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
3. Способ лечения астмы у человека, причем способ включает введение указанному субъекту путем ингаляции сухого порошкообразного состава, содержащего терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или ее вариант, или фрагмент, при этом номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
4. Способ по п. 3, в котором указанному субъекту вводят номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента.
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент вводят указанному субъекту по меньшей мере один раз в день.
6. Способ по п. 5, в котором указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент вводят указанному субъекту два раза в день.
7. Способ по п. 6, в котором номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг.

8. Способ по п. 5 или п. 6, в котором указанному субъекту вводят общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 8 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента в день.
9. Способ по п. 6, в котором номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг.
10. Способ по п. 5 или п. 6, в котором указанному субъекту вводят общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента в день.
11. Способ по п. 1, в котором номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводят указанному субъекту один раз в день.
12. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором указанный состав содержит множество микрочастиц, в котором микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором сухой порошкообразный состав содержит трегалозу.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором сухой порошкообразный состав содержит лейцин.
15. Способ по п. 13 или п. 14, в котором сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.
16. Способ по п. 15, в котором сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.
17. Сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его

варианта, или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, причем способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, при этом номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и при этом мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.

18. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 17, причем номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

19. Сухой порошкообразный состав, содержащий терапевтически эффективное количество мутеина липокалина, связывающего рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), или его варианта, или фрагмента, для применения в способе лечения астмы у субъекта-человека, причем способ включает введение сухого порошкообразного состава путем ингаляции, при этом номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента вводят субъекту путем пероральной ингаляции, и при этом мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.

20. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 19, причем указанному субъекту вводят номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента.

21. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из пп. 17-20, причем указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент вводят указанному субъекту по меньшей мере один раз в день.

22. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 21, причем указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент вводят указанному субъекту два раза в день.

23. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 22, причем номинальная доставляемая доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг.
24. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 21 или п. 22, причем указанному субъекту вводят общую номинальную доставляемую дозу, составляющую около 1 мг, около 2 мг, около 4 мг, около 6 мг, около 10 мг, около 12 мг, около 20 мг или около 60 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента в день.
25. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 22, причем номинальная отмеренная доза для каждой дозы указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день, составляет около 0,55 мг, около 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, вводимого указанному субъекту два раза в день.
26. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 21 или п. 22, причем указанному субъекту вводят общую номинальную отмеренную дозу, составляющую около 1,1 мг, около 1,2 мг, около 2,2 мг, около 4,4 мг, около 6,6 мг, около 8,8 мг, около 11 мг, около 13,2 мг, около 22,2 мг, около 24 мг или около 72 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента в день.
27. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 17, причем указанному субъекту вводят номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента в день.
28. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из пп. 17-27, причем указанный состав содержит множество микрочастиц, при этом микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент.
29. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из пп. 17-28, причем сухой порошкообразный состав содержит трегалозу.
30. Сухой порошкообразный состав для применения по любому из пп. 17-29, причем сухой порошкообразный состав содержит лейцин.

31. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 29 или п. 30, причем сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.
32. Сухой порошкообразный состав для применения по п. 31, причем сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.
33. Сухой порошкообразный состав, причем указанный состав содержит мутеин липокалина, связывающий рецептор IL-4 альфа (IL-4R α), содержащий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, или его вариант, или фрагмент.
34. Сухой порошкообразный состав по п. 33, причем указанный состав содержит трегалозу.
35. Сухой порошкообразный состав по п. 33 или п. 34, причем сухой порошкообразный состав содержит лейцин.
36. Сухой порошкообразный состав по п. 34 или п. 35, причем сухой порошкообразный состав содержит трилейцин.
37. Сухой порошкообразный состав по п. 36, причем сухой порошкообразный состав содержит трегалозу, лейцин и трилейцин.
38. Сухой порошкообразный состав по любому из пп. 33-37, причем указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую от около 0,1 мг до около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
39. Сухой порошкообразный состав по п. 38, причем указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 0,5 мг, около 1 мг, около 2 мг, около 3 мг, около 4 мг, около 5 мг, около 6 мг, около 10 мг или около 30 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
40. Сухой порошкообразный состав по п. 38, в котором указанный состав обеспечивает номинальную доставляемую дозу, составляющую около 2,5 мг, около 5 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг или около 25 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента, когда указанный состав вводят указанному субъекту путем пероральной ингаляции.
41. Сухой порошкообразный состав по любому из пп. 33-40, причем указанный сухой

порошкообразный состав содержит номинальную отмеренную дозу, составляющую от около 0,2 мг до около 40 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

42. Сухой порошкообразный состав по п. 41, причем указанный состав содержит номинальную отмеренную дозу, составляющую около 0,55 мг, 0,6 мг, около 1,1 мг, около 2,2 мг, около 3,3 мг, около 4,4 мг, около 5,5 мг, около 6,6 мг, около 11,1 мг, около 12 мг или около 36 мг указанного мутеина липокалина или его варианта, или фрагмента для введения указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

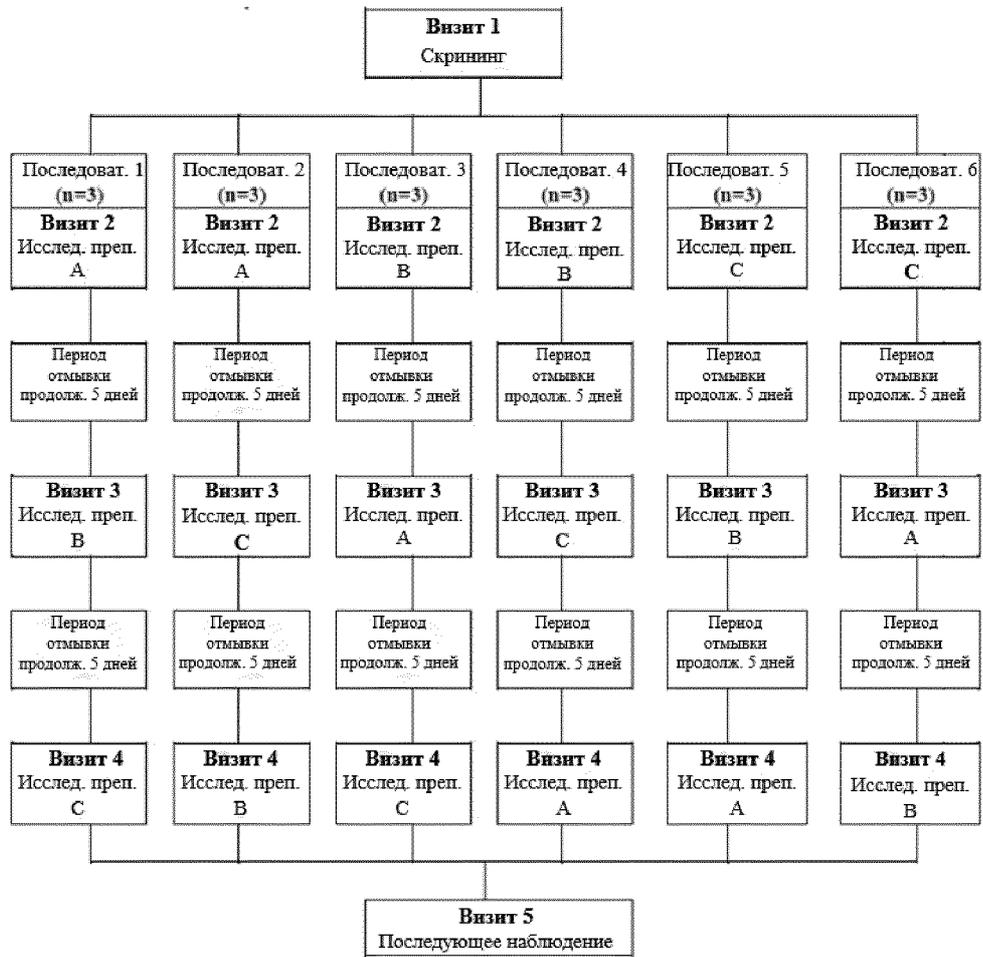
43. Сухой порошкообразный состав по любому из пп. 33-42, причем указанный состав содержит множество микрочастиц, при этом микрочастицы содержат указанный мутеин липокалина или его вариант, или фрагмент.

44. Способ лечения астмы у человека, причем способ включает введение путем пероральной ингаляции сухого порошкообразного состава по любому из пп. 33-43.

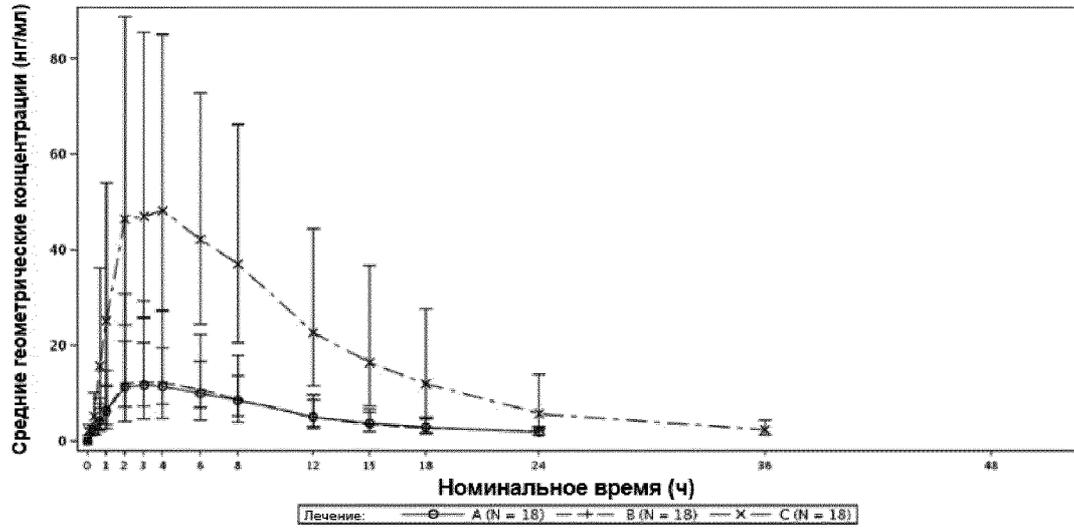
45. Сухой порошкообразный состав по любому из пп. 33-43 для применения в способе лечения астмы у человека, причем указанный способ включает введение сухого порошкообразного состава указанному субъекту путем пероральной ингаляции.

46. Применение сухого порошкообразного состава по любому из пп. 33-43 для производства лекарственного препарата для терапевтического и/или профилактического лечения астмы у человека-субъекта, причем лечение включает введение сухого порошкообразного состава путем пероральной ингаляции.

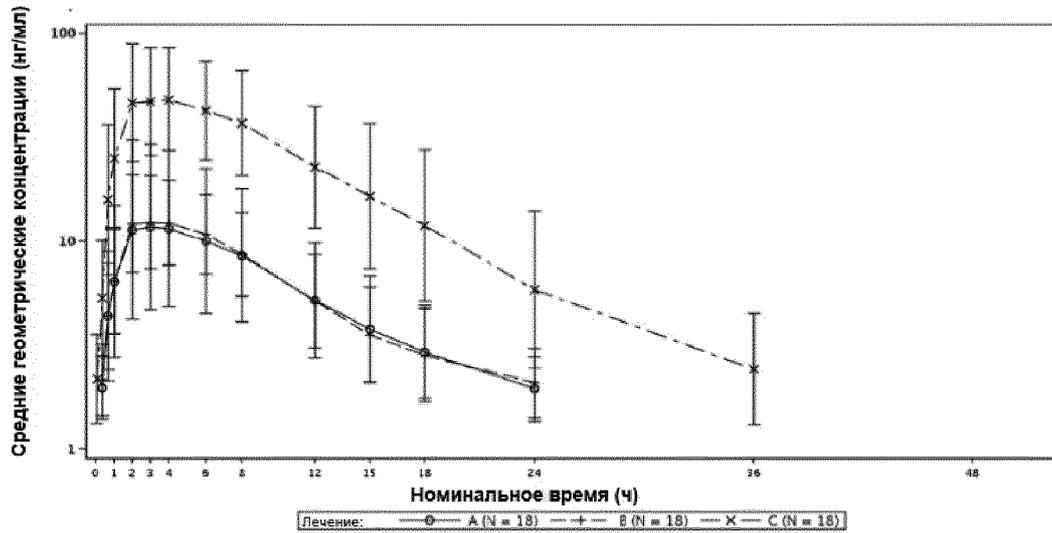
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

