



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125900** (13) **C2**

(51) МПК (2022.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 38/12 (2006.01)

A61K 9/00

C07K 7/64 (2006.01)

A61P 11/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2018 12930</p> <p>(22) Дата подання заявки: 31.05.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 07.07.2022</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16020210.7</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.05.2016</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 11.03.2019, Бюл.№ 5</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 06.07.2022, Бюл.№ 27</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2017/025156, 31.05.2017</p>	<p>(72) Винахідник(и): Лудін Крістіан (CH), Келлер Манфред (DE)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ПОЛІФОР АГ, Hegenheimermattweg 125, 4123 Allschwil, Switzerland (CH)</p> <p>(74) Представник: Марченко Віталій Омелянович, реєстр. №10</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006/087001 A1, 24.08.2006; WO 2015/096872 A1, 02.07.2015; WO 2015/096873 A1, 02.07.2015; WO 2007/091266 A2, 16.08.2007; WO 98/19694 A1, 14.05.1998; WO 2007/090646 A1, 16.08.2007; WO 2006/079019 A2, 27.07.2006; WO 2008/025560 A1, 06.03.2008; EP 2 567 691 A1, 13.03.2013.</p>
---	---

(54) БЕТА-ШПИЛЬКОВІ ПЕПТИДОМІМЕТИКИ, ЩО МАЮТЬ ІНГІБУЮЧУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО ЕЛАСТАЗИ, ТА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ, ЩО МІСТЯТЬ ЇХ, У ВИГЛЯДІ АЕРОЗОЛЮ

(57) Реферат:

Даний винахід належить до фармацевтичних аерозолів, які містять β-шпильковий пептидоміметик формули цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або його фармацевтично прийнятну сіль, що має інгібуючу активність у відношенні нейтрофільної еластази людини. Винахід додатково належить до твердих або рідких фармацевтичних композицій та наборів для одержання та введення зазначених аерозолів. Винахід можна застосовувати для попередження, стримування або лікування захворювань легенів, таких як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекцій, або захворювань, або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

UA 125900 C2

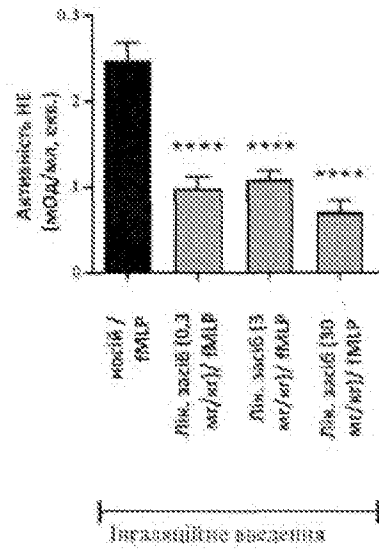


Fig. 1

Винахід відноситься до фармацевтичних аерозолів, що містять β - шпильковий пептидоміметик формули цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або його фармацевтично прийнятну сіль, який конкретно описаний у WO2006/087001 A1, і має інгібуючу активність у відношенні нейтрофільної еластази людини. Винахід додатково відноситься до твердих або рідких фармацевтичних композицій та наборів для одержання та введення зазначених аерозолів. Винахід можна застосовувати для попередження, стримування або лікування захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, наприклад, захворювань легенів, таких як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекцій легенів, що викликають захворювання або стани легенів, опосередковані активністю нейтрофільної еластази людини. Таким чином, винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолу, що містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку його фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Рівень техніки

Нейтрофільна еластаза людини (НЕ людини), член сімейства серинових протеаз, є важливою терапевтичною мішенню. Разом з катепсином G і протеїназою 3 вона безпосередньо задіяна при модуляції активності цитокінів і їх рецепторів. Зокрема, в ділянках запалення НЕ людини вивільняється у високих концентраціях з інфільтруючих поліморфонуклеарних клітин при сильній тимчасовій кореляції з підвищенням рівня запальних цитокінів, що явно вказує на те, що дана протеаза задіяна в регулюванні біоактивності та доступності цитокінів (U. Bank, S. Ansorge, J. Leukoc. Biol. 2001, 69, 177-90). Як відомо, НЕ людини відповідає, головним чином, за позаклітинний протеоліз і бере участь в ушкодженні тканини за рахунок каталізу гідролізу різноманітних макромолекул матриксу, білків плазми, медіаторів запалення та рецепторів клітинної поверхні, викликаючи важливі місцеві та системні наслідки (C. A. Oven; E. J. Campbell; J. Leukoc. Biol. 1999, 65, 137-150). Таким чином, інгібітори НЕ людини є цінними новими потенційними лікарськими засобами при інфекційних запальних захворюваннях, включаючи захворювання легенів, такі як хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), кістозний фіброз (КФ) й ішемічне реперфузійне ушкодження (H. Ohbayashi, Expert Opin. Investig. Drugs 2002, 11, 965-980; B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier, Biochimie 2008, 90, 227). Вони можуть задовольнити істотну потребу в нових способах терапії для ефективного попередження або лікування й/або ослаблення зазначених захворювань або станів.

Способи введення можуть бути класифіковані за тим ефектом, який виявляє лікарський засіб, на місцеві (місцеве введення) або системні (ентеральне або парентеральне введення). Доставку фармацевтичних засобів у бронхи та легені (внутрішньо легенева доставка лікарських засобів) використовують для місцевого лікування захворювань та станів дихальної системи. Проте, також була продемонстрована можливість застосування інгаляції як альтернативного способу введення для лікування системних захворювань, при якому для всмоктування доступна більша поверхня легенів (J. S. Pattern, P. R. Byron, Nat. Rev. Drug Discov. 2007, 6, 61-1 A; M. Hohenegger, Curr. Pharm. Des. 2010, 16, 2484-2492).

Зокрема, лікарські речовини можна доставляти в дихальну систему у вигляді аерозолів сухих порошків або аерозолів рідких частинок, причому останні можуть являти собою розчини або дисперсії, такі як суспензії лікарської речовини. Для перетворення твердої або рідкої композиції в аерозоль для інгаляції були розроблені різноманітні пристрої. Для перетворення розчинів або суспензій лікарських речовин на водній основі в інгаляційні аерозолі зазвичай використовують небулайзери. Вони особливо підходять для захворювань, при яких потрібне введення високих доз у легені, наприклад, КФ, і для пацієнтів, наприклад, дітей, які не можуть регулювати або підтримувати швидкість витрати аерозолу, що може потребуватися при використанні інших інгаляційних пристроїв (M. Knoch, M. Keller, Expert Opin. Drug Del. 2005, 2, 377-390).

Інгаляція лікарських речовин може бути сприятливою для профілактики та/або лікування інфекцій дихальних шляхів і/або захворювань, пов'язаних з активністю нейтрофільної еластази. Відомі докази того, що інфільтрація дихальних шляхів нейтрофілами призводить до збільшення рівня нейтрофільної еластази у позаклітинному просторі й, тим самим, індукує її негативні ефекти. В мишачій моделі провокації алергеном нейтрофілів можна показати, що інгібування нейтрофільної еластази сивелестатом послаблює гіперчутливість та запалення дихальних шляхів (H. Koga, N. Miyahara et al., Respir. Res. 2013, 14:8). В іншій моделі було показано, що

доставка неглікозильованого r α lphaPI, рекомбінантної форми інгібітора еластази, інгібітора альфа-1-протеїнази (alphaPI), на поверхню дихальних шляхів у мишей CD-1 шляхом інтраназальної інстиляції забезпечувала високий захист від ушкодження, опосередкованого еластазою, навіть більше виражену у порівнянні з глікозильованим alphaPI, виділеним з крові.

5 Отримані результати дозволяють припустити, що доставка r α lphaPI у вигляді аерозолю може бути ефективною стратегією для боротьби з опосередкованою еластазою патофізіологією, пов'язаною з кістозним фіброзом легенів. Нещодавно Р. Сікмайер (R. Siekmeier) узагальнив результати завершених на момент подання заявки клінічних досліджень, в яких вивчали осадження alphaPI, що інгалюється, в легенях пацієнтів з вродженим дефіцитом alphaPI або кістозним фіброзом (Eur. J. Med. Res. 2010, 75 [Suppl. II], 164). Для обох терапевтичних показань у більшості досліджень було показано, що інгаляційне введення alphaPI може являти собою високоактивний спосіб терапії для нейтралізації надлишку запальних білків і нейтрофільної еластази. Незважаючи на те, що зазначені останніми ефекти самі по собі не призводять до поліпшення функції легенів у пацієнта, значне зменшення запалення дихальних шляхів після введення alphaPI може попереджати структурні зміни легенів (M. Griesse, P. Latzin et al., Eur. Respir. J. 2007, 29, 240).

У загальному випадку, перевага доставки лікарської речовини шляхом інгаляції полягає в тому, що вона дозволяє доставляти достатні терапевтичні дози лікарської речовини безпосередньо в основну ділянку дії, наприклад, у випадку респіраторних захворювань, і при цьому мінімізує ризики системної токсичності. Крім того, можна уникнути появи неоптимальної фармакокінетики та/або фармакодинаміки, пов'язаної із системною дією лікарського засобу. Крім цього, інгаляція (вдома) є більше зручним способом введення у порівнянні з внутрішньовенною ін'єкцією (у терапевтичних відділеннях).

20 При цьому ефективність терапії на основі інгаляційної доставки лікарської речовини залежить, головним чином, від вибраної лікарської речовини, фармацевтичної композиції, що підходить для інгаляції, і застосовуваного пристрою. Таким чином, існує висока потреба у додаткових фармацевтичних композиціях, аерозолях і терапевтичних наборах, які підходять для попередження, стримування або лікування захворювань або станів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, які могли би забезпечувати поліпшені результати у порівнянні з відомими в даний час способами терапії й/або усувати недоліки відомих в даний час способів терапії.

Короткий опис винаходу

У винаході запропонований фармацевтичний аерозоль для внутрішньо легеневого введення, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу. Дисперсна рідка фаза містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-pro-pro-gln-lys-tyr-dpro-pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль. Краплі дисперсної фази мають масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм, причому розподіл крапель за розмірами має стандартне геометричне відхилення від приблизно 1,2 до приблизно 1,7. Крім того, у винаході запропонований фармацевтичний аерозоль для внутрішньо легеневого введення, що містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза містить водні краплі, що містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

45 Згідно з іншим аспектом у винаході запропоновані рідкі та тверді фармацевтичні композиції, з яких може бути отриманий аерозоль, описаний вище. Рідка композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, переважно в діапазоні від приблизно 17мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, і більше переважно в діапазоні від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл.

50 Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований набір, який містить небулайзер і рідку або тверду композицію, де небулайзер виконаний з можливістю розпилення рідкої композиції у вигляді аерозолю, як описано вище. Крім того, у винаході запропонований набір, що містить небулайзер і рідку або тверду композицію, де небулайзер виконаний з можливістю розпилення рідкої композиції у вигляді аерозолю, як описано вище, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

60 Згідно з іншим аспектом у винаході додатково описаний спосіб одержання та доставки аерозолю для внутрішньо легеневого введення. Спосіб включає стадію забезпечення рідкої

фармацевтичної композиції, що містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, переважно в діапазоні від приблизно 17 мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, і більше

5 переважно в діапазоні від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, або забезпечення твердої фармацевтичної композиції для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, причому тверда композиція розчинна або диспергується у водному рідкому розчиннику, і рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її

10 фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, переважно в діапазоні від приблизно 17 мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, і більше переважно в діапазоні від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, і стадію забезпечення небулайзера, який може розпорошувати зазначену рідку фармацевтичну композицію із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину, де небулайзер

15 додатково виконаний з можливістю розпилення аерозолі, який містить дисперсну рідку фазу, що має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм і розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до

20 приблизно 1,7. На наступній стадії забезпечують роботу небулайзера із забезпеченням розпилення рідкої фармацевтичної композиції, яку в остаточному підсумку можуть вдихати ссавці, більше переважно, суб'єкт-людини.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонована фармацевтична композиція, яка містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль та необов'язково один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів, допоміжних речовин або носіїв, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

25

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований набір, який містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль та вкладиш, де вкладиш містить інструкції з лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, із застосуванням активної сполуки.

30

На фіг. 1 і 2 показана дія цикло(-OctG-glu-Thr-Ala--Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що вводиться шляхом інгаляції, в моделі LPS/fMLP активації нейтрофілів у пацюків. Проводили аналіз активності нейтрофільної еластази в над осадовій рідині БАЛ із трахеї мертвих пацюків. Наведене порівняння отриманих даних з контрольним дослідженням, де використовували носій. Дані зображені у вигляді середніх значень (фіг. 1) й окремих значень, зазначених спільно із середніми значеннями та СОС (фіг. 2).

35

На фіг. 3 показані криві залежності середньої концентрації у плазмі від часу при однократному інгаляційному введенні доз, що збільшуються (80 мг, 160 мг і 320 мг в групі) цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) пацієнтам з кістозним фіброзом. На зазначених кривих показані типові профілі, схожі з профілями кривих, отриманих при інгаляційному введенні порівнянних доз активної сполуки здоровим суб'єктам.

40

На фіг. 4 показані середні концентрації в мокротинні цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що вводиться шляхом інгаляції пацієнтам з кістозним фіброзом після однократного введення доз, що збільшуються (80 мг, 160 мг і 320 мг в групі). Показана залежність отриманих даних від часу. При порівнянні концентрацій активної сполуки в мокротинні (фіг. 4) та плазмі (фіг. 3) показано, що концентрації активної сполуки в мокротинні приблизно в 10³ разів вище у порівнянні з концентрацією у плазмі.

45

На фіг. 5 показана дія у відношенні активної нейтрофільної еластази в мокротинні пацієнтів з кістозним фіброзом, індукована цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що вводиться шляхом інгаляції пацієнтам з кістозним фіброзом після однократного введення доз, що збільшуються (80 мг, 160 мг і 320 мг в групі). Показана залежність отриманих даних від часу, зазначені середні значення. Крім того, зображені дані у відношенні плацебо.

50

Можна зробити висновок про значне інгібування (> 90 %) активної еластази в мокротинні через декілька годин після введення однієї дози активної сполуки у всіх групах, де це введення проводили.

Докладний опис винаходу

Згідно з першим аспектом у винаході запропонований фармацевтичний аерозоль для внутрішньолегеневого введення, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу. Дисперсна рідка фаза містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль.

5 Краплі дисперсної фази мають масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм, причому розподіл крапель за розмірами має стандартне геометричне відхилення від приблизно 1,2 до приблизно 1,7.

Аерозоль згідно з даним винаходом призначений для внутрішньої легеневої доставки, яку переважно проводять шляхом пероральної інгаляції аерозолі. При використанні в даному описі та формулі винаходу внутрішньої легеневої доставка означає доставку аерозолі у будь-яку частину або специфічну область в легенях, включаючи так звані глибокі легені, периферичні легені, альвеоли, бронхи та бронхіоли.

Стан специфічних ділянок легенів, попередження, стримування або лікування яких у свавців, більше переважно в суб'єкта-людини, може бути ефективним, включають захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, наприклад, зокрема, захворювання легенів, такі як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекції легенів, що викликають захворювання, або стани легенів, опосередковані активністю нейтрофільної еластази людини.

При використанні в даному описі та формулі винаходу аерозоль являє собою дисперсію твердої та/або рідкої фази у газовій фазі. Дисперсна фаза, яка також називається дискретною фазою, містить сукупність твердих і/або рідких частинок. Обидва основних фізичних типи аерозолів, тобто тверді та рідкі дисперсії у газовій фазі, можна застосовувати в якості фармацевтичних аерозолів.

Згідно з даним винаходом аерозоль містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу. Зазначені аерозолі іноді називають "аерозолями рідких частинок" або розпиленими рідинами. Слід зазначити, що вимога наявності дисперсної рідкої фази не виключає присутності твердої фази. Зокрема, дисперсна рідка фаза як така може являти собою дисперсію, таку як суспензія твердих частинок у рідині.

Безперервна газова фаза може бути вибрана з будь-якого газу або суміші газів, який(-а) є фармацевтично прийнятним(-ою). Наприклад, повітря найчастіше використовується в якості газової фази при інгаляційній терапії із застосуванням небулайзерів у якості генераторів аерозолів. У якості альтернативи можна застосовувати інші гази та газові суміші, такі як повітря, збагачене киснем, або суміші азоту та кисню. Застосування повітря в якості безперервної газової фази є найбільше переважним.

Активна сполука являє собою цикло(-OctG-glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що має інгібуючу активність у відношенні нейтрофільної еластази людини. Структурно активна сполука являє собою гомодетний циклічний тридекапептид, де OctG являє собою (S)-2-амінодеканову кислоту, і ^DPro являє собою D-пролін. Скорочення (3-буквений код) інших амінокислотних залишків є загальноприйнятими. Всі амінокислотні залишки мають L- конфігурацію за винятком залишку D-проліну.

Слід розуміти, що при використанні в даному описі та формулі винаходу активна сполука цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) включає відповідні сольвати.

Сольвати, а також солі, відносяться до тих форм, у яких активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) можна застосовувати в якості активного інгредієнта у фармацевтичній композиції.

Солі являють собою нейтральні сполуки, що складаються з іонів, тобто катіонів й аніонів. Якщо активна сполука може діяти як кислота, то потенційні підходящі солі можуть бути отримані з використанням неорганічних катіонів, таких як натрій, калій, кальцій, магній і/або амоній, або органічних катіонів, таких як ті, що отримані з аргініну, лізину, гліцину й/або етилендіаміну. Якщо активна сполука (або її фрагмент) може діяти як основа, наприклад, як у випадку залишку Lys, який є одним з амінокислотних залишків у цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), то потенційні підходящі солі можуть бути отримані з використанням неорганічних аніонів, таких як хлорид, бромід, йодид, фосфат (одно- або двохосновний), сульфат, нітрат, ацетат, трифторацетат, пропіонат, бутират, малеат, фумарат, метансульфонат, етансульфонат, 2-гідроксіетилсульфонат, n-пропілсульфонат, ізопропілсульфонат, лактат, малат і/або цитрат.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" або "фармацевтична сіль" використовують для опису здатного до іонізації лікарського засобу або активної сполуки, об'єднаної з протиіоном з одержанням нейтрального комплексу. Перетворення лікарського засобу або активної сполуки в

сіль зазначеним способом, наприклад, може збільшувати його хімічну стабільність, спрощувати введення комплексу та/або дозволяє регулювати фармакокінетичний профіль агента.

У переважному варіанті реалізації винаходу протиіон активної сполуки являє собою ацетатний іон.

5 Аерозоль додатково характеризується тим, що краплі дисперсної рідкої фази мають масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм, де розподіл крапель за розмірами має стандартне геометричне відхилення від приблизно 1,2 до приблизно 1,7. Масовий медіанний діаметр (ММД) при використанні в даному описі та формулі винаходу
10 означає масовий медіанний діаметр дисперсної рідкої фази, вимірний шляхом лазерної дифракції. Відомі різні комерційно доступні аналітичні прилади, що підходять для визначення ММД, такі як Malvern MasterSizer X або Malvern Spray Tec. Геометричний розподіл, що має стандартне геометричне відхилення (GSD), розпилених рідких частинок або крапель може бути визначений одночасно з ММД. GSD описує розкид множини числових значень, де переважне середнє значення є середнім геометричним.

15 У переважному варіанті реалізації аерозоль призначений для внутрішньо легеневої доставки, і дисперсна рідка фаза зазначеного аерозолу має ММД в діапазоні від приблизно 2,0 мкм до приблизно 4,5 мкм і GSD в діапазоні від приблизно 1,2 до приблизно 1,7. Більше переважно аерозоль згідно з даним винаходом має ММД в діапазоні від приблизно 2,5 мкм до
20 приблизно 3,5 мкм і GSD в діапазоні від приблизно 1,4 до приблизно 1,6. Кожна із зазначеної сукупності комбінацій особливо підходить для забезпечення високої локальної концентрації активної сполуки в легенях, включаючи бронхи та бронхіоли, у порівнянні з кількістю розпиленої активної сполуки.

В іншому переважному варіанті реалізації забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу зі швидкістю щонайменше приблизно 0,1 мл/хв. В іншому варіанті реалізації
25 (загальна) витрата, що являє собою швидкість, з якою забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу, становить щонайменше приблизно 0,150 мл/хв., або щонайменше приблизно 150 мг/хв., для аерозолів рідких частинок, щільність яких - у практичних цілях - близька до 1 г/мл, тобто знаходиться в діапазоні від приблизно 0,95 г/мл до приблизно 1,05 г/мл. У додаткових варіантах реалізації витрата знаходиться в діапазоні від приблизно 200
30 мг/хв., до приблизно 700 мг/хв., або від приблизно 250 мг/хв., до приблизно 650 мг/хв., відповідно.

В іншому переважному варіанті реалізації забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки
35 цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину. (Середня) швидкість доставки лікарського засобу або активної сполуки являє собою один із двох дискретних кількісних показників або параметрів, визначених і вимірних згідно з Євр. фарм. (Європейська фармакопея) 2.9.44 й/або USP (Фармакопея США) 1601, які дозволяють визначити кількість лікарського засобу або активної сполуки, яку
40 планується вводити пацієнту у період лікування. У додаткових варіантах реалізації середня швидкість доставки активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі знаходиться в діапазоні від приблизно 3 мг до приблизно 25 мг за хвилину або в діапазоні від приблизно 5 мг до приблизно 18 мг за хвилину, відповідно.

Підходящі генератори аерозолів, зокрема небулайзери, які підходять для одержання аерозолу(-ів), описані у даному документі та формулі винаходу, більше докладно обговорюються нижче.

Згідно з іншим аспектом даний винахід відноситься до рідкої фармацевтичної композиції для одержання аерозолу, як описано вище, яка містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в
50 концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл.

Рідка фармацевтична композиція, як визначено в даному описі та формулі винаходу, являє собою рідкий матеріал, який містить щонайменше одну активну сполуку та щонайменше одну фармацевтично прийнятну, по суті фармакологічно інертну допоміжну речовину. Слід
55 зазначити, що термін "рідка композиція" не обов'язково означає, що в ній відсутній твердий матеріал. Наприклад, рідка суспензія, що являє собою дисперсію твердих частинок у безперервній рідкій фазі, також включена у визначення наведеного вище терміна.

Переважно рідка композиція, з якої одержують аерозоль, являє собою водну композицію; отже, вода є основним рідким компонентом зазначеної композиції. Слід уникати використання розчинників і спів розчинників, які відрізняються від води. В іншому варіанті реалізації

композиція містить щонайменше приблизно 80 мас. % води. В іншому варіанті реалізації щонайменше приблизно 90 мас. % рідких компонентів композиції становить вода.

5 Якщо використання неводних розчинників, таких як етанол, гліцерин, пропіленгліколь або поліетиленгліколь, неможливо виключити, то допоміжну речовину слід вибирати з обережністю, враховуючи її фізіологічну прийнятність та терапевтичне застосування композиції. Згідно з переважним варіантом реалізації композиція по суті не містить неводні розчинники.

10 Концентрація активної сполуки цикло(-OctG-glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі в рідкій композиції знаходиться в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл. Переважно концентрація зазначеної вище активної сполуки або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі знаходиться в діапазоні від приблизно 17 мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, або більше переважно від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл. Висока концентрація активної сполуки в композиції, що підходить для розпилення, підвищує зручність використання та сприяє дотриманню пацієнтом схеми лікування: Чим вище зазначена концентрація, тим менше загальний об'єм рідкої композиції, яка містить ефективну дозу активної сполуки для інгаляції, і тим менше період часу, необхідний для інгаляції зазначеної ефективної дози.

20 Динамічна в'язкість рідкої композиції впливає на ефективність розпилення та розподіл за розмірами частинок аерозолі, що одержується розпиленням. Динамічну в'язкість переважно слід регулювати в діапазоні від приблизно 0,8 мПа·с до приблизно 1,7 мПа·с. В інших варіантах реалізації динамічна в'язкість знаходиться в діапазоні від приблизно 1,0 мПа·с до приблизно 1,7 мПа·с або в діапазоні від приблизно 1,2 мПа·с до приблизно 1,6 мПа·с, відповідно.

25 Для одержання аерозолі, найбільш ефективного для внутрішньо легеневого введення, поверхневий натяг рідкої композиції згідно з даним винаходом переважно слід регулювати в діапазоні від приблизно 25 мН/м до приблизно 80 мН/м, більше переважно в діапазоні від приблизно 30 мН/м до приблизно 70 мН/м або ще більше переважно в діапазоні від приблизно 45 мН/м до приблизно 55 мН/м.

30 У загальному випадку якість аерозолі й ефективність розпилення можуть бути погіршені в області нижньої межі діапазонів наведених вище варіантів реалізації; проте, результати досліджень, описаних нижче, показують, що цей аспект не змінює в значній мірі характеристики рідких композицій згідно з даним винаходом.

У даній галузі техніки добре відомо, що додавання поверхнево-активної речовини у рідку водну композицію може призводити до значного зменшення поверхневого натягу у порівнянні з водою або фізіологічним буферним розчином. Таким чином, у кожному випадку потрібно шукати компроміс залежно від передбачуваного застосування.

35 Для гарної переносимості аерозоль повинен - наскільки це можливо - мати фізіологічну тонічність або осмолярність. Таким чином, до складу бажано включати осмотично активну допоміжну речовину для контролювання осмолярності аерозолі. Зазначена допоміжна речовина або допоміжні речовини, наприклад, при використанні комбінації речовин, слід вибирати таким чином, щоб досягати ідеальної осмолярності аерозолі, яка не відрізняється в значній мірі від фізіологічних рідин, тобто становить приблизно 150 мОсмоль/кг. Проте, знову потрібно знаходити компроміс між фізико-хімічними та/або фармацевтичними вимогами з однієї сторони та фізіологічними вимогами з іншої. У загальному випадку осмолярність приблизно до 800 мОсмоль/кг може бути прийнятною. Зокрема, осмолярність в діапазоні від приблизно 200 мОсмоль/кг до приблизно 600 мОсмоль/кг є переважною. У додаткових варіантах реалізації осмолярність знаходиться в діапазоні від приблизно 250 мОсмоль/кг до приблизно 500 мОсмоль/кг або в діапазоні від приблизно 300 мОсмоль/кг до приблизно 450 мОсмоль/кг, відповідно.

50 Одним із підходів для збільшення ефективності й/або активності композиції може бути збільшення часу локального втримання композиції після осадження аерозолі в цільових ділянках. Наприклад, продовжений час утримання осадженої композиції в легенях може збільшувати тривалість безперервного впливу активної сполуки в місці дії. У той самий час, це може знижувати потрібну частоту введення та, тим самим, підвищує зручність використання та сприяє дотриманню пацієнтом схеми лікування.

55 Для забезпечення тривалого втримання активної сполуки у загальному випадку можна слідувати різним стратегіям одержання складів, наприклад, перетворювати активну сполуку з високою розчинністю у воді в менше розчинну тверду форму, таку як слабозрозчинна сіль. Отже, сполука буде присутньою в аерозолі у нерозчиненій формі, такий як форма мікро- або наносупензії. При осадженні крапель аерозолі рідка фаза композиції поєднується з фізіологічною рідиною, наприклад, зі слизом, після чого лікарський засіб починає розчинятися.

Інша стратегія одержання складу заснована на тому факті, що полімерна(-і) допоміжна(-і) речовина(-и), така(-і), як описано нижче, може(-уть) впливати на вивільнення активної сполуки зі складу та/або на тривалість локального втримання композиції після осадження в цільовій тканині. Таким чином, зазначені допоміжні речовини також впливають і на локальну

5 біодоступність активної сполуки в місці дії.

В одному з переважних варіантів реалізації активна сполука цикло(-OCTG-GLU-THR-ALA-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль включають до складу разом із полімерною допоміжною речовиною, що забезпечує вповільнене вивільнення та продовжене локальне втримання. Потенційно підходящі полімери включають,

10 зокрема, фармацевтично прийнятні водорозчинні або дисперговані у воді полімери, такі як метилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, альгінат, галактоманан, декстран, агар, гуарова камедь, трагакант і їх суміші.

Якщо в рідкій композиції згідно з даним винаходом містяться одна або декілька полімерних допоміжних речовин, то слід уважно стежити за динамічною в'язкістю такої композиції для забезпечення ефективного розпилення. Таким чином, динамічна в'язкість не повинна

15 перевищувати приблизно 1,7 мПа·с. У загальному випадку для визначення вмісту полімеру(-ів) в зазначеній рідкій композиції слід враховувати фактичний клас полімеру(-ів) та наявність інших допоміжних речовин.

Як відомо, інші допоміжні речовини, а саме комплексоутворюючі агенти, такі як циклодекстрини, солі двох - або багатовалентних металів, такі як солі кальцію, магнію або

20 алюмінію, хелатоутворюючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота, включаючи її солі, або амфіфільні агенти, такі як фосфоліпіди або лецитини, можуть продовжувати вивільнення активної сполуки приблизно в такий самий спосіб, що і, наприклад, полімерні допоміжні речовини.

Рідка композиція згідно з даним винаходом може містити додаткові фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, осмотичні агенти, такі як неорганічні солі; допоміжні речовини для регулювання та/або буферизації рН, такі як органічні або неорганічні солі, кислоти й основи, об'ємоутворюючі агенти та ліофілізуючі добавки, такі як сахароза та лактоза, цукрові

25 спирти, такі як маніт, сорбіт і ксиліт, стабілізатори й антиоксиданти, такі як вітамін Е, включаючи його похідні, лікопен, включаючи його похідні, й аскорбінова кислота, іонні та неіонні поверхнево-активні речовини, такі як фосфоліпіди та полісорбати, агенти, що модифікують смак, розпушувачі, барвники, підсолоджувачі та/або смакоароматичні добавки.

В одному з переважних варіантів реалізації один або більше осмотичних агентів, таких як хлорид натрію, вводять в композицію для регулювання осмолярності до значення у

35 переважному діапазоні, такому як відзначено вище у даному документі. У більше переважному варіанті реалізації осмотичний агент являє собою хлорид натрію.

Для забезпечення добре переносимого аерозолі препарат згідно з даним винаходом слід регулювати до досягнення допустимого значення рН. Термін "допустимий" вказує на те, що

40 можуть існувати відмінності між фармацевтичними та фізіологічними вимогами, і необхідно знайти компроміс, щоб, наприклад, з одного боку, препарат мав достатню стабільність при зберіганні, але з іншого боку зберігав гарну переносимість. Переважне значення рН перебуває в слабо кислій або нейтральній області, тобто становить від приблизно 4 до приблизно 8. У загальному випадку зміни до слабо кислих умов переносяться краще у порівнянні зі зміщенням в лужну область. Особливо переважною є композиція, що має рН в діапазоні від приблизно 4,5

45 до приблизно 7,5.

Для регулювання рН композиції згідно з даним винаходом і/або буферизації зазначеної композиції можна застосовувати фізіологічно прийнятні кислоти, основи, солі та їх комбінації. Допоміжні речовини, які підходять для зменшення рН і/або в якості кислотних компонентів

50 буферної системи, являють собою сильні мінеральні кислоти, такі як сірчана кислота та хлористоводнева кислота. Крім того, можна застосовувати неорганічні й органічні кислоти середньої сили, такі як фосфорна кислота, лимонна кислота, винна кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, метіонін, молочна кислота, оцтова кислота, глюкуронова кислота, а також кислі солі, такі як гідро фосфати натрію або калію. Допоміжні речовини, що підходять для збільшення рН і/або в якості основних компонентів буферної системи, являють собою

55 мінеральні основи, такі як гідроксид натрію, або інші гідроксиди й оксиди лужних і лужноземельних металів, такі як гідроксид магнію, гідроксид кальцію, або основні солі амонію, такі як гідроксид амонію, ацетат амонію, або основні амінокислоти, такі як лізин, або карбонати, такі як карбонат натрію або магнію, гідрокарбонат натрію, або цитрати, такі як цитрат натрію.

У переважному варіанті реалізації композиція згідно з даним винаходом містить щонайменше одну допоміжну речовину для регулювання рН. У більше переважному варіанті реалізації зазначена допоміжна речовина являє собою гідроксид натрію.

5 Головним чином, з фармацевтичних причин може потребуватися хімічна стабілізація композиції згідно з даним винаходом із застосуванням додаткових добавок. Найпоширеніші реакції розкладання активної сполуки з відомою хімічною структурою у водних препаратах включають, зокрема, реакції гідролізу, проходження яких може бути обмежене, головним чином, при виборі оптимального рН, а також реакції окиснення. Так як активна сполука цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) містить залишок лізину, що має первинну аміногрупу, то останній, наприклад, може бути сприйнятливий до впливу окиснювачів. Таким чином, додавання антиоксиданту або антиоксиданту в комбінації з синергічним агентом може бути доцільним або необхідним.

15 Антиоксиданти являють собою натуральні або синтетичні речовини, які можуть запобігати або інгібувати окиснення активної сполуки. Антиоксиданти, головним чином, являють собою ад'юванти, які окислюються та/або діють в якості відновлювачів, такі як токоферолу ацетат, лікопен, відновлений глутатіон, каталаза, пероксиддисмутаза. Додатковими підходящими антиоксидантами є, наприклад, аскорбінова кислота, аскорбат натрію й інші солі та похідні аскорбінової кислоти, наприклад, аскорбілпальмітат, фумарова кислота й її солі, яблучна кислота й її солі.

20 Синергічні речовини являють собою речовини, які не беруть участь в окислювальних процесах безпосередньо в якості реагентів, але ускладнюють зазначені процеси за допомогою непрямих механізмів, наприклад, за рахунок комплексоутворення з іонами металів, які, як відомо, мають каталітичну дію в окислювальних процесах. Етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА) й її солі та похідні, яблучна кислота й її солі являють собою зазначені синергічні речовини, які можуть діяти в якості хелатоутворюючих агентів.

25 В одному з варіантів реалізації композиція згідно з даним винаходом містить щонайменше один антиоксидант. У додатковому варіанті реалізації композиція містить одночасно антиоксидант і хелатоутворюючий агент.

30 Як відзначалося вище, композиція згідно з даним винаходом може містити допоміжну речовину, що впливає на смак. Поганий смак є винятково неприємним і подразливим, особливо при інгаляційному введенні, і може призводити до недотримання схеми лікування й, відповідно, ефективності терапії. Пацієнт відчуває поганий смак при осадженні частини аерозолу у порожнині рота та глотці під час інгаляції. Навіть якщо оптимізувати розмір частинок аерозолу таким чином, щоб тільки невелика фракція препарату осаджувалася у зазначених вище областях (причому зазначена фракція стає недоступною для терапії, якщо тільки слизова оболонка порожнини рота, глотки або носа не є цільовою тканиною), у даний час практично неможливо зменшити зазначену фракцію препарату настільки, щоб поганий смак активної сполуки перестав відчуватися. Таким чином, поліпшення смаку композиції або маскування смаку активної сполуки можуть бути критично важливими.

40 Для поліпшення смаку композиції до складу можна включати одну або більше потенційно ефективних допоміжних речовин з групи цукрів, цукрових спиртів, солей, смакоароматичних добавок, комплексоутворюючих агентів, полімерів, підсолоджувачів, таких як сахарин натрію, аспартам, поверхнево-активних речовин.

45 У переважному варіанті реалізації композиція згідно з даним винаходом містить щонайменше одну допоміжну речовину, що модифікує смак. У більше переважному варіанті реалізації зазначена допоміжна речовина, що модифікує смак, являє собою сахарин натрію.

В іншому варіанті реалізації композиція містить додаткову активну сполуку, комбінація якої з активною сполукою цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) має комбінований або, в ідеальному випадку, синергічний, терапевтичний ефект.

50 У тому випадку, якщо рідкий склад для розпилення не має досить тривалий строк зберігання, щоб його можна було реалізовувати на ринку, то замість цього він може бути забезпечений у вигляді твердої композиції. Зазначена тверда композиція у загальному випадку може мати збільшений строк зберігання у порівнянні з рідкою композицією.

55 Тверда композиція згідно з даним винаходом містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше одну допоміжну речовину. У загальному випадку можна вибирати такі самі допоміжні речовини, що вже були описані вище. Залежно від способу/процесу одержання твердої композиції можна застосовувати одну або більше додаткових допоміжних речовин. Якщо тверду композицію, наприклад, одержують шляхом сушіння заморожуванням (ліофілізація), яка є одним із переважних способів одержання зазначених твердих композицій, то

можна ефективно включати щонайменше один об'ємоутворюючий агент і/або ліофілізуючу добавку, наприклад, цукор, такий як сахароза, фруктоза, глюкоза, трегалоза, або цукровий спирт, такий як маніт, сорбіт, ксиліт, ізомальт.

5 Тверда композиція додатково характеризується тим, що вона розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику. Згідно з визначенням, даним в даному описі та формулі винаходу, термін "розчинний" означає, що тверду композицію можна поєднувати з рідким водним розчинником з одержанням розчину або колоїдного розчину, при цьому термін "що диспергується" включає утворення рідких дисперсій, зокрема, емульсій та мікросуспензій. Термін "водний" означає, що основним рідким компонентом розчинника є вода. Слід уникати використання розчинників і співрозчинників, відмінних від води. В іншому варіанті реалізації рідкий водний розчинник містить щонайменше приблизно 80 мас. % води. В ще одному варіанті реалізації щонайменше приблизно 90 мас. % рідких компонентів розчинника становить вода. Якщо використання неводних розчинників, таких як етанол, гліцерин, пропіленгліколь або поліетиленгліколь, неможливо виключити, то допоміжну речовину слід вибирати з обережністю, враховуючи її фізіологічну прийнятність та терапевтичне застосування композиції. Згідно з переважним варіантом реалізації композиція по суті не містить неводні розчинники. Якщо використання неводних розчинників, таких як етанол, гліцерин, пропіленгліколь або поліетиленгліколь, неможливо виключити, то слід приймати запобіжні заходи, такі як описано вище. Згідно з іншим переважним варіантом реалізації водний розчинник для розчинення або диспергування твердої композиції по суті не містить неводні розчинники.

20 Кількість активної сполуки цикло(-OctG-Glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі в твердій композиції повинна відповідати концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл після розчинення або диспергування у рідкому водному розчиннику. Більше переважна кількість зазначеної вище активної сполуки або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі повинна відповідати концентрації в діапазоні від приблизно 17 мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, або ще більше переважно від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, після розчинення або диспергування у рідкому водному розчиннику.

25 У додатковому варіанті реалізації протиіон активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) в твердій композиції являє собою ацетатний іон.

30 Тверда композиція згідно з даним винаходом для перерозчинення може бути частиною фармацевтичного набору. Зазначений набір переважно містить тверду композицію у стерильній формі. При використанні в даному описі та формулі винаходу терміни "стерильний" або "стерильність" визначені відповідно до звичайного значення в області фармацевтики й, таким чином, означають відсутність мікроорганізмів, здатних до відтворення. Стерильність визначають у підходящих дослідженнях, які зазначені у відповідних фармакопеях. Відповідно до існуючих наукових стандартів гарантований рівень стерильності (ГПС) 10^{-6} , тобто підтвердження того, що у стерилізованому виробі життєздатні мікроорганізми присутні з імовірністю менше ніж один на мільйон, розглядають як прийнятний для стерильних препаратів. На практиці рівень забруднення може бути більше високим, і рівень забруднення препаратів, отриманих в асептичних умовах, може становити приблизно до 10^{-3} . З практичних причин важко вимагати забезпечення стерильності в абсолютному значенні цього слова. Таким чином, слід розуміти, що в даному описі та формулі винаходу стерильність композиції згідно з даним винаходом означає, що зазначена композиція задовольняє вимогам відповідної фармакопеї в тій частині, яка стосується стерильності.

45 Тверду композицію згідно з даним винаходом можна одержувати шляхом забезпечення рідкої композиції, схожої з рідкою композицією, готовою для розпилення, і наступного її сушіння, наприклад, шляхом ліофілізації. "Схожої" означає, що рідка композиція, з якої одержують тверду композицію шляхом сушіння, може не містити всі тверді інгредієнти готової до використання рідкої композиції, наприклад, у випадку якщо рідкий носій для перерозчинення підібраний таким чином, що містить одну або більше допоміжних речовин. При цьому зовсім необов'язково, щоб концентрації інгредієнтів у двох зазначених рідких композиціях були однаковими. Тверду композицію згідно з даним винаходом можна одержувати навіть шляхом, наприклад, забезпечення активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі та необов'язково щонайменше однієї допоміжної речовини у порошковій формі та наступного змішування зазначеного порошку з порошком, що містить інші допоміжні речовини, для одержання кінцевої порошкової суміші.

50 Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований фармацевтичний набір для одержання та доставки фармацевтичного аерозолю для внутрішньо легеневого введення, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза містить водні

краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм і має розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7. Набір додатково характеризується наявністю

5 небулайзера для аерозолі та композиції, яка містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл; або наявністю небулайзера та твердої фармацевтичної композиції для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, причому тверда

10 композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, і при цьому рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл.

Небулайзери являють собою пристрої, які можуть розпорошувати рідини. Переважно небулайзер, що входить в набір згідно з даним винаходом, вибраний зі струминних небулайзерів, ультразвукових небулайзерів, п'єзоелектричних небулайзерів, струминних небулайзерів Колісона, електрогідродинамічних небулайзерів, капілярних небулайзерів, небулайзерів з перфорованими мембранами та небулайзерів з перфорованими вібруючими мембранами (M. Knoch, M. Keller, Expert Opin. Drug Deliv., 2005, 2, 377). Особливо переважними є п'єзоелектричні, електрогідродинамічні небулайзери та/або небулайзери з перфорованими мембранами, наприклад, небулайзери з платформ доставки лікарських засобів Mystic™ (Battelle Pharma [Battelle Memorial Institute], United States), eFlow™ (Pari GmbH, Germany), Aeroneb™, Aeroneb Pro™, Aero Dose (Aerogen Inc, United States). Зазначені типи небулайзерів особливо ефективні, якщо аерозоль потрібно доставляти у бронхи та/або легені.

Переважно небулайзер слід вибирати або налаштовувати таким чином, щоб він міг розпорошувати рідку композицію зі швидкістю щонайменше приблизно 0,1 мл/хв. Більше переважно небулайзер може забезпечувати (загальну) витрату (швидкість, з якою аерозоль розпорошується з генератора аерозолі) щонайменше приблизно 0,150 мл/хв., або щонайменше приблизно 150 мг/хв., у випадку рідких композицій, щільність яких - у практичних цілях - близька до 1 г/мл, тобто знаходиться в діапазоні від приблизно 0,95 г/мл до приблизно 1,05 г/мл. У додаткових варіантах реалізації витрата небулайзера знаходиться в діапазоні від приблизно 200 мг/хв., до приблизно 700 мг/хв., або від приблизно 250 мг/хв., до приблизно 650 мг/хв., відповідно.

Небулайзер також переважно слід вибирати або налаштовувати таким чином, щоб він міг забезпечувати розпилення та вивільнення рідкої композиції із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину. (Середня) швидкість доставки лікарського засобу або активної сполуки є параметром, який визначає кількість лікарського засобу або активної сполуки, яку планується вводити пацієнту у період лікування. У додаткових варіантах реалізації небулайзер вибраний або налаштований таким

40 чином, щоб забезпечувати середню швидкість доставки активної сполуки цикло((-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі в діапазоні від приблизно 3 мг за хвилину до приблизно 25 мг за хвилину або в діапазоні від приблизно 5 мг за хвилину до приблизно 18 мг за хвилину, відповідно.

Відповідно до додаткового переважного варіанта небулайзер слід вибирати або налаштовувати таким чином, щоб він міг забезпечувати розпилення та вивільнення щонайменше приблизно 70 мас. % дози активної сполуки, що міститься, цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^dPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі, якщо зазначена фракція дози, що міститься, складається з крапель, що мають масовий медіанний діаметр не більше ніж приблизно 5 мкм. Фракцію дисперсної фази, що має розмір крапель не більше ніж приблизно 5 мкм, часто називають вдихуваною фракцією, тому що краплі зазначеного розміру - на відміну від більших крапель - мають підвищений шанс осадження в легенях, а не в трахеї та глотці. Більше переважно, щонайменше приблизно 80 мас. % дози, введеної в небулайзер, розпорошується у вигляді крапель з розміром не більше ніж приблизно 5 мкм і вивільняється з пристрою. Зазначений пристрій переважно слід вибирати з

55 необов'язково спеціально налаштованого електронного небулайзера, що працює за схемою з вібруючою перфорованою мембраною, такого як небулайзер із платформи доставки лікарських засобів eFlow™ (Pari GmbH, Germany). Відповідно до ще більше переважних варіантів реалізації щонайменше приблизно 85 мас. % і приблизно 90 мас. %, відповідно, дози, що міститься, розпорошується у вигляді крапель з розміром не більше ніж приблизно 5 мкм і вивільняється з

60 пристрою.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований спосіб одержання та доставки аерозолі для внутрішнього легеневого введення, який включає стадії забезпечення рідкої фармацевтичної композиції, що містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, або забезпечення твердої фармацевтичної композиції для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-dPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, причому тверда композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, і при цьому рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл. і забезпечення небулайзера, який може розпорошувати зазначену рідку фармацевтичну композицію із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину, де небулайзер додатково виконаний з можливістю забезпечувати вивільнення аерозолі, який містить дисперсну рідку фазу, що має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм і розподіл крапель за розміром зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7, і забезпечення роботи небулайзера із забезпеченням розпилення рідкої фармацевтичної композиції.

Композицію згідно з даним винаходом, яка може мати рідку, вихідну тверду або кінцеву розпилену форму, або фармацевтичний набір, який містить композицію, можна застосовувати для попередження, стримування або лікування захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, наприклад, захворювань легенів, таких як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекцій легенів, що викликають захворювання або стани легенів, опосередковані активністю нейтрофільної еластази людини.

При використанні в даному описі термін "попередження"/«попереджати», наприклад, "превентивне лікування" включає профілактичне лікування. У випадку превентивного застосування фармацевтичну композицію або фармацевтичний аерозоль згідно з даним винаходом вводять суб'єкту, в якого підозрюють наявність або що має ризик розвитку захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

При використанні в даному описі термін "стримування" означає збільшення періоду часу до появи симптому захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, або маркерів, пов'язаних із захворюваннями або станами легенів, опосередкованими або викликаними активністю нейтрофільної еластази людини, або вповільнення збільшення тяжкості симптому захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини. Крім того, "стримування" при використанні в даному описі включає повернення назад або придушення прогресування захворювання. "Придушення" прогресування захворювання або ускладнень захворювання в суб'єкта означає попередження або зменшення прогресування захворювання й/або ускладнень захворювання в суб'єкта.

Терміни "лікування"/«спосіб лікування" при використанні в даному описі включають: (1) затримку появи клінічних симптомів порушення, захворювання або стану, що розвивається в тварини, зокрема в ссавця, й особливо в людини, яка може бути уражена або схильна до порушення, захворювання або стану, але яка ще не відчуває клінічні або субклінічні симптоми порушення, захворювання або стану, або в якій вони ще не виявилися; (2) придушення захворювання або стану (наприклад, блокування, зменшення або затримку розвитку захворювання або його рецидивів у випадку підтримуючого лікування), щонайменше одного його клінічного або субклінічного симптому; та/або (3) полегшення стану (тобто повернення назад порушення, захворювання або стану, або щонайменше одного з його клінічних або субклінічних симптомів). Сприятлива дія у пацієнта, якого лікують, може бути статистично значимою або щонайменше відчувається пацієнтом або відзначається лікарем. Проте, повинно бути очевидним, що при введенні лікарського засобу пацієнту для лікування захворювання кінцевим результатом не завжди буде ефективне лікування.

При терапевтичному застосуванні фармацевтичну композицію зазвичай вводять суб'єкту, такому як пацієнт, який вже страждає від захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, в кількості, яка є достатньою для лікування або щонайменше часткового блокування симптомів захворювання або стану. Ефективна кількість для зазначеного застосування залежить від тяжкості та протікання

захворювання, що передує терапії, стану здоров'я суб'єкта та відповіді на лікарські засоби та рішення лікаря.

У тому випадку, якщо стан суб'єкта не покращується, фармацевтичну композицію або фармацевтичний аерозоль згідно з даним винаходом можна вводити постійно, тобто протягом 5 тривалого періоду часу, включаючи все життя суб'єкта, що залишилося, для полегшення або контролювання іншим чином, або обмеження симптомів захворювання або стану в суб'єкта.

У тому випадку, якщо стан суб'єкта покращився, фармацевтичну композицію або фармацевтичний аерозоль згідно з даним винаходом можна вводити безперервно; в якості 10 альтернативи можна тимчасово зменшувати дозу лікарських засобів, що вводяться, або тимчасово припиняти введення на певний період часу (тобто на "лікарські канікули").

Після покращення стану пацієнта при необхідності вводять підтримуючу дозу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю згідно з даним винаходом.

Потім дозування або частоту введення, або обидва зазначених параметра не обов'язково зменшують залежно від симптомів до рівня, при якому покращення стану зберігається.

15 Таким чином, згідно з іншим аспектом у винаході запропонована фармацевтична композиція, яка містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де OctG являє собою (5)-2-амінодеканову кислоту; ^DPro являє собою D- пролін; і не обов'язково один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів, допоміжних речовин або носіїв, для застосування в 20 способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для застосування в способі лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

25 Також запропоноване застосування фармацевтичної композиції, такої як описано у даному документі, для одержання лікарського засобу для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для одержання лікарського засобу для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

30 Також запропоноване застосування фармацевтичної композиції, такої як описано у даному документі, для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

35 Також запропонований спосіб попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно спосіб лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичної композиції, такої як описано у даному 40 документі, наприклад, введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, такої як описано у даному документі.

45 Термін "фармацевтично прийнятний розріджувач, допоміжна речовина або носій" при використанні в даному описі відноситься до носія або допоміжної речовини, або розріджувача, який підходить для застосування в людини та/або тварин і не викликає надмірні небажані побічні ефекти (такі як токсичність, подразнення й алергічна відповідь) при прийнятному відношенні користь/ризик. Він може являти собою фармацевтично прийнятний розчинник, суспендуючий агент або наповнювач для доставки запропонованих сполук суб'єкту.

Визначення терапевтично ефективної кількості входить в рамки компетенції фахівців у даній галузі техніки, особливо з урахуванням докладного опису, наведеного у даному документі. У 50 деяких варіантах реалізації терапевтично ефективна кількість активної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі може (i) знижувати концентрацію активної еластази в мокротинні суб'єкта, ii) інгібувати активність нейтрофільної еластази людини в мокротинні суб'єкта. У різних варіантах реалізації кількість є достатньою для полегшення, ослаблення, зменшення та/або затримки в суб'єкта одного або більше симптомів захворювань або станів 55 легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Терапевтично ефективна кількість може бути різною залежно від суб'єкта та захворювання або стану, що піддається лікуванню, маси тіла та віку суб'єкта, тяжкості захворювання або стану та режиму введення, і може бути легко визначене фахівцями у даній галузі техніки.

60 В одному з варіантів реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів,

такі як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекції легенів, що викликають захворювання або стани легенів, опосередковані активністю нейтрофільної еластази людини.

5 У переважному варіанті реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів, де захворювання легенів являє собою не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або кістозний фіброз (КФ).

10 У більше переважному варіанті реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів, де захворювання легенів являє собою кістозний фіброз (КФ).

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту у вигляді фармацевтичного аерозолу для внутрішньо легеневої доставки, яка містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза (а) містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; причому

OctG являє собою (S) - 2-амінодеканову кислоту;

^DPro являє собою D- пролін;

20 (b) має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і

(c) має розподіл крапель за розмірами із стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7.

Переважно забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу зі швидкістю щонайменше приблизно 0,1 мл дисперсної рідкої фази за хвилину.

25 Також, переважно забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або її фармацевтично прийнятної солі за хвилину.

Переважно забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу зі швидкістю та при середній швидкості доставки, такими як описано вище у переважних варіантах реалізації.

В одному з варіантів реалізації фармацевтична композиція для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, являє собою рідку фармацевтичну композицію для одержання аерозолу, такого як описано у даному документі, де рідка фармацевтична композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, переважно в діапазоні від приблизно 17 мг/мл до приблизно 95 мг/мл або від приблизно 35 мг/мл до приблизно 95 мг/мл, відповідно, і більше переважно в діапазоні від приблизно 70 мг/мл до приблизно 95 мг/мл.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований фармацевтичний аерозоль для внутрішньолегеневої доставки, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза

45 (а) містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де

OctG являє собою (S) - 2-амінодеканову кислоту;

^DPro являє собою D- пролін;

(b) має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і

50 (c) має розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Переважно забезпечують вивільнення аерозолу з генератора аерозолу зі швидкістю та при середній швидкості доставки, такими як описано вище у переважних варіантах реалізації.

55 Також запропоноване застосування фармацевтичного аерозолу, такого як описано у даному документі, для одержання лікарського засобу для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для одержання лікарського засобу для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Також запропоноване застосування фармацевтичного аерозолю, такого як описано у даному документі, для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Також запропонований спосіб попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно спосіб лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичного аерозолю, такого як описано у даному документі, наприклад, введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичного аерозолю, такого як описано у даному документі.

В одному з варіантів реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів, такі як дефіцит альфа-1 антитрипсину (ДААТ), кістозний фіброз (КФ), не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОХЛ), або інфекції легенів, що викликають захворювання або стани легенів, опосередковані активністю нейтрофільної еластази людини.

У переважному варіанті реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів, де захворювання легенів являє собою не кістозний фіброзний бронхоектаз (NCFB) або кістозний фіброз (КФ).

У більше переважному варіанті реалізації захворювання або стани легенів, опосередковані або викликані активністю нейтрофільної еластази людини, являють собою захворювання легенів, де захворювання легенів являє собою кістозний фіброз (КФ).

Протиіон активної сполуки в складі фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, такий, як вище описано для активної сполуки, і переважно являє собою ацетатний іон.

Фармацевтичну композицію або фармацевтичний аерозоль для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, зазвичай вводять суб'єкту шляхом пероральної інгаляції або внутрішньотрахеально, переважно шляхом пероральної інгаляції.

Режим введення активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі, яка міститься у фармацевтичній композиції або фармацевтичному аерозолі, в способах, запропонованих в даному описі, може бути різним, наприклад, залежно від показання, способу введення та тяжкості стану. Залежно від способу введення можна обчислювати підходящу дозу відповідно до маси тіла, площі поверхні тіла або розміру органа. Додаткові фактори, які слід враховувати, включають тривалість та частоту введення, комбінації лікарських засобів, алергійні реакції та переносимість/ відповідь на терапію. Кількість, наприклад, терапевтично ефективна кількість, активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або її фармацевтично прийнятної солі може бути забезпечена у вигляді однієї дози або декількох доз для досягнення цільового кінцевого результату лікування.

Частота введення залежить від фармакокінетичних параметрів активної сполуки, що вводиться, цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі, способу введення та конкретного захворювання, яке лікують. Доза та частота введення також можуть залежати від даних фармакокінетики та фармакодинаміки, а також токсичності та терапевтичної ефективності. Наприклад, інформацію про фармакокінетику та фармакодинаміку активної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі можна збирати під час доклінічних досліджень *in vitro* й *in vivo* та згодом підтверджувати у клінічних випробуваннях людини. Таким чином, оцінку терапевтично ефективної дози активної сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, що застосовується в способах, запропонованих в даному описі, можна спочатку проводити у біохімічних і/або клітинних дослідженнях. Потім можна одержувати дозування для тваринних моделей для визначення бажаного діапазону концентрації в кровотоці. При проведенні досліджень на людях буде з'являтися додаткова інформація, що стосується відповідного рівня дозування та тривалості лікування при різних захворюваннях і станах.

Токсичність та терапевтичну ефективність активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі можна визначити стандартними фармацевтичними способами в клітинних культурах або на експериментальних тваринах, наприклад, для вимірювання LD₅₀ (доза, що викликає загибель 50 % популяції) і ED₅₀ (доза, терапевтично ефективною у 50 % популяції). Відношення доз, що викликають токсичність та терапевтичну дію, називають "терапевтичним індексом", який, як правило, виражають як відношення LD₅₀/ED₅₀. Сполуки, що мають високий терапевтичний індекс, тобто ті, для яких токсична доза значно перевищує ефективну дозу, є переважними. Дані, отримані в зазначених дослідженнях клітинних культур і додаткових дослідженнях на тваринах, можна використовувати для визначення діапазону дозувань для введення людині. Дози зазначених сполук переважно знаходяться в діапазоні концентрацій в кровотоці, що включає ED₅₀, і при цьому мають незначну токсичність або є нетоксичними.

Типовий режим лікування включає введення один раз на день, два рази на день, три рази на день, щодня, через день, раз на три дні, раз на чотири дні, раз на п'ять днів, раз на шість днів, два рази на тиждень, раз на тиждень. Активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль зазвичай вводять декілька разів. Інтервали між введенням окремих доз можуть становити, наприклад, менше дня, день, два дні, три дні, чотири дні, п'ять днів, шість днів або тиждень. Комбінацію згідно з даним винаходом можна вводити в рамках безперервного способу лікування. Комбінацію згідно з даним винаходом також можна вводити згідно з режимом, при якому суб'єкту проводять цикли лікування (цикли введення), що перериваються лікарськими канікулами або періодом, коли лікування не проводять.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі від приблизно 0,1 до приблизно 10000 мг/день.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі від приблизно 5 до приблизно 1000 мг/день.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі від приблизно 20 до приблизно 960 мг/день.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^dPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі від приблизно 80 до приблизно 320 мг/день.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі приблизно 20, приблизно 60, приблизно 120, приблизно 240, приблизно 480 або приблизно 960 мг/день.

В одному з варіантів реалізації активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль, що входить до складу фармацевтичної композиції або фармацевтичного аерозолю для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вводять суб'єкту в дозі приблизно 80, приблизно 160 або приблизно 320 мг/день.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований набір для одержання та доставки фармацевтичного аерозолю для внутрішньо легеневого введення, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза

(а) містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де OctG являє собою (S) - 2-амінодеканову кислоту;

^DPro являє собою D- пролін;

(b) має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і

(c) має розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7;

причому набір містить небулайзер і рідку композицію, яка містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл;

або містить небулайзер і тверду фармацевтичну композицію для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; при цьому тверда композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, і рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Також запропоноване застосування набору, такого як описано у даному документі, для одержання лікарського засобу для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для одержання лікарського засобу для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Також запропоноване застосування набору, такого як описано у даному документі, для попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно для лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини.

Також запропонований спосіб попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, переважно спосіб лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, який включає введення зазначеному суб'єкту фармацевтичного аерозолю, включеного в набір, такий як описано у даному документі, наприклад, введення зазначеному суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичного аерозолю, включеного в набір, такий як описано у даному документі.

В одному з варіантів реалізації небулайзер, включений в набір для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, вибраний з групи, що складається зі струминних небулайзерів, ультразвукових небулайзерів, п'єзоелектричних небулайзерів, струминних небулайзерів Колісона, електрогідродинамічних небулайзерів, капілярних небулайзерів, небулайзерів з перфорованими мембранами та небулайзерів з перфорованими вібруючими мембранами.

В одному з варіантів реалізації небулайзер, включений в набір для застосування в способі попередження, стримування або лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, налаштований таким чином, щоб розпоршувати рідку композицію зі швидкістю щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі; за хвилину.

В одному з варіантів реалізації щонайменше приблизно 70 мас. % дози активної сполуки, що міститься, цикло (-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі, включеної в набір, складається з крапель, що мають масовий медіанний діаметр не більше ніж приблизно 5 мкм.

5 В одному з варіантів реалізації протиіон активної сполуки, включеної в набір, такий, як описано вище для активної сполуки, і переважно являє собою ацетатний іон.

Згідно з іншим аспектом у винаході запропонований набір, який містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де

10 OctG являє собою (S)-2-амінодеканову кислоту;
^DPro являє собою D- пролін;

і вкладиш, причому вкладиш містить інструкції з лікування в суб'єкта захворювань або станів легенів, опосередкованих або викликаних активністю нейтрофільної еластази людини, із застосуванням активної сполуки.

15 В одному з варіантів реалізації набір містить активну сполуку цикло(- OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль у вигляді аерозолю для внутрішньо легеневої доставки, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза

20 (a) містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-); або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль;

(b) має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і

(c) має розподіл крапель за розмірами із середнім геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7.

25 В одному з варіантів реалізації щонайменше приблизно 70 мас. % дози активної сполуки, що міститься, цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі, включеної в набір, складається з крапель, що мають масовий медіанний діаметр не більше ніж приблизно 5 мкм.

В одному з варіантів реалізації протиіон активної сполуки, включеної в набір, такий, як описано вище для активної сполуки, і переважно являє собою ацетатний іон.

30 Наступні приклади ілюструють даний винахід, але їх не слід розглядати як обмежуючі його обсяг яким-небудь чином.

Приклади

Приклад 1:

35 248,18 г ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) з вмістом чистого пептиду 93,03 % (див. розрахунки нижче), що відповідало 230,88 г чистого пептиду, розчиняли в 0,5 % (мас/мас.) водному розчині хлориду натрію. рН розчину доводили до 5,5 з використанням 154 г 1 М гідроксиду натрію та на завершення додавали 0,5 % (мас./мас.) водний розчин хлориду натрію до загальної маси 2957 г. Після стерильного фільтрування через 2 фільтри з розміром пор 0,22 мкм продукти впаковували у скляні пробірки 40 1 типу згідно з Європейською фармакопеєю (Ph.Eur.) з пробками із бромбутил гуми з покриттям з фторполімеру та плоскими алюмінієвими ковпачками з відривними кільцями. Концентрація розчину становила 80 мг/мл.

45 Обчислення вмісту чистого пептиду в лікарській речовині (активна сполука): Вміст чистого пептиду [%] = [(100 - домішки [%]/100) x (100 - вміст води [%]/100) x (100 - залишковий розчинник [%]/100) x (100 - залишкова ТФОК /100) x вільна сіль [%]/100] x 100 = [(100-0,7/100) x (100-2,5/100) x (100-0,013/100) x 96,1/100] x 100=93,03 %

Приклад 2:

Склад згідно з прикладом 2 одержували, як описано у прикладі 1, з тим винятком, що використовували 0,6 % (мас/мас.) водний розчин хлориду натрію.

50 Приклад 3:

4,2 г ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), з поправкою на 95 % чистоту, розчиняли в 40 мл 0,6 % (мас/мас.) водного розчину хлориду натрію. рН розчину доводили до 5,5 з використанням 1 М гідроксиду натрію та на завершення додавали 0,6 % (мас/мас.) розчин хлориду натрію до загального об'єму 50 мл. Після стерильного фільтрування в асептичних умовах (у ламінарному повітряному потоці) з використанням 0,2 мкм шприца-фільтра з ПЕС (полієфірсульфен) відбирали аліквоти складу в стерильні 5 мл пробірки зі стерильними гумовими пробками з тефлоновим покриттям і зберігали в холодильнику при 5±3 °С і при кімнатній температурі (25±2 °С), відповідно. Концентрація розчину становила 80 мг/мл. Протягом 12 тижнів вивчали стабільність розчину. Визначали фізико-хімічні параметри {таблиця 1) та характеристики розпилення {таблиця 2) для аерозолю,

- 5 отриманого та доставленого за допомогою електронного небулайзера eFlow® 30 XL (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany), на початку та наприкінці періоду спостереження. Визначення фізико-хімічних характеристик і характеристик розпилення (лазерна дифракція на Malvern Mastersizer X, V2.15, [Malvern Instruments GmbH, Herrenberg, Germany]) проводили у Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Grafeling, Germany, згідно зі способами, що відповідають фармакопеї.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості складу згідно з прикладом 3

Приклад 3	Початок експерименту	Через 12 тижнів при 5 °C	Через 12 тижнів при 25 °C
pH	5,5	5,4	5,4
Осмоляльність [мОсмоль/кг]	353	355	356
В'язкість [мПа с]	1,44	1,41	1,41
Поверхневий натяг [мН/м]	50,0	50,3	50,2

Фізико-хімічні властивості зазначеного вище складу залишалися незмінними 25 протягом 12 тижнів при 5 °C і 25 °C, відповідно.

Таблиця 2

Характеристики розпилення складу згідно з прикладом 3, визначені у трьох повторностях

Приклад 3	Початок експерименту	Через 12 тижнів при 5 °C	Через 12 тижнів при 25 °C
Масовий медіанний діаметр [мкм]	3,00±0,12	2,89±0,05	2,92±0,04
Стандартне геометричне відхилення	1,55±0,03	1,53±0,01	1,54±0,01
Вдихувана фракція, < 5 мкм [%]	86,18±2,52	88,60±1,14	78,91±0,61
Загальна витрата [мг/хв.]	338±25	304±9	320±10

При зберіганні протягом 12 тижнів при 5 °C і 25 °C, відповідно, значні (P = 95 %, n=3) зміни масового медіанного діаметра, стандартного геометричного відхилення та вдихуваної фракції (< 5 мкм) були відсутні. Незначно зменшувалася тільки загальна витрата в зразку, що зберігався при 5 °C.

- 10 Приклад 4:
1,05 г ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), з поправкою на 95 % чистоту, розчиняли в 0,9 % (мас/мас.) розчині хлориду натрію до загального об'єму 10 мл. Концентрація розчину становила 100мг/мл. Фізико-хімічні параметри {таблиця 3} та характеристики розпилення {таблиця 4} аерозолі, отриманого та доставленого за допомогою електронного небулайзера eFlow® 30 XL, визначали у Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Grafeling, Germany, що описано вище.

Таблиця 3

Фізико-хімічні властивості складу згідно з прикладом 4

Приклад 4	
pH	4,32
Осмоляльність [мОсмоль/кг]	433
В'язкість [мПа с]	1,62
Поверхневий натяг [мН/м]	49,8

Таблиця 4

Характеристики розпилення складу згідно з прикладом 4, визначені у трьох повторностях

Приклад 4	
Масовий медіанний діаметр [мкм]	3,31±0,10
Стандартне геометричне відхилення	1,55±0,02
Вдихувана фракція, < 5 мкм [%]	81,75±2,33
Загальна витрата [мг/хв.]	549,7±21,3

Приклад 5:

- 5 1,05 г ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), з поправкою на 95 % чистоту, розчиняли в 0,9 % (мас/мас.) водному розчині хлориду натрію до загального об'єму 10 мл. Потім додавали 0,02 % (мас/мас.) полісорбату 80. Концентрація розчину становила 100 мг/мл. Фізико-хімічні параметри (таблиці 5) та характеристики розпилення (таблиця 6) аерозолю, отриманого та доставленого за допомогою електронного небулайзера eFlow® 30 XL, визначали у Pari Pharma GmbH, BU Pharma, Grafeling, Germany, що описано вище.
- 10

Таблиця 5

Фізико-хімічні властивості складу згідно з прикладом 5

Приклад 5	
pH	4,44
Осмоляльність [мОсмоль/кг]	435
В'язкість [мПа·с]	1,55
Поверхневий натяг [мН/м]	48,6

Таблиця 6

Характеристики розпилення складу згідно з прикладом 5, визначені у трьох повторностях

Приклад 5	
Масовий медіанний діаметр [мкм]	2,77±0,02
Стандартне геометричне відхилення	1,51±0,01
Вдихувана фракція, < 5 мкм [%]	91,19±0,56
Загальна витрата [мг/хв.]	273,7±3,5

Приклади 6а - е:

- 15 5,4 г ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) з вмістом чистого пептиду 93,03 % (див. розрахунки вище), що відповідало 5,023 г чистого пептиду, розчиняли в 0,5 % (мас/мас.) водному розчині хлориду натрію. pH розчину доводили до 5,5 з використанням 1 М гідроксиду натрію та на завершення додавали 0,5 % (мас/мас.) розчин хлориду натрію до загального об'єму 71,8 мл. Концентрація розчину становила 70 мг/мл (приклад 6а).
- 20

Готували розведені розчини, що мають концентрацію 35 мг/мл (приклад 6b), 17,4 мг/мл (приклад 6c), 8,8 мг/мл (приклад 6d) і 4,3 мг/мл (приклад 6e), з використанням плацебо (0,5 % [мас./мас] водний розчин хлориду натрію) згідно з таблицею 7.

Схема одержання розведених розчинів згідно з прикладами 6b, 6c, 6d і 6e

Аліквота 70 мг/мл складу [мл]	Кількість плацебо [мл]	Кінцева концентрація розведеного розчину [мг/мл]	pH розведених розчинів ^{a)}
10	10	35	5,46
10	30	17,4	5,43
2,5	17,5	8,8	5,42
2,5	37,5	4,3	5,40

^{a)} pH плацебо, використовуваного на стадії розведення, становив 4,76, і pH відповідного розведеного розчину не доводили повторно до pH 5,5.

Приклад 6f:

5 Склад згідно з прикладом 6f одержували згідно зі способом, описаним у прикладі 1. Концентрація розчину становила 80 мг/мл.

Визначення швидкості доставки (середньої) та загальної дози складів, що доставляється, згідно з прикладами 6a, 6c, 6e і 6f

10 Визначення швидкості доставки та загальної дози, що доставляється, проводили в Intertek Melbourn Scientific (Melbourn, UK) у трьох повторностях для складів 70 мг/мл (приклад 6a), 17,4 мг/мл (приклад 6c) і 4,3 мг/мл (приклад 6e) й у п'ятьох повторностях для складу 80 мг/мл (приклад 6f) з використанням обладнань Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) за допомогою підходящого задовольняючого фармакопеї способу вимірювання для вивчення складів, що містять ацетатну сіль цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-).

15 Результати (середні значення) наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

Швидкість доставки та загальна доза складів, що доставляється, згідно з прикладами 6a, 6c, 6e і 6f

Приклад	6f	6a	6c	6e
Концентрація розчину [мг/мл]	80	70	17,4	4,3
Маса, що доставляється (середнє) [г]	0,7566	3,7202	3,7402	3,7928
Середня швидкість доставки [мг/хв.]	8,0	8,1	3,2	0,8
Середня загальна кількість сполуки, що доставляється [мг]	32,1	131,7	25,9	8,2
Середня ефективність ^{a)} [%]	53,0	50,6	39,8	50,3

^{a)} Середня ефективність [%] являє собою середню загальну кількість доставленої активної сполуки (доза, фактична)/ середня теоретична доза, що доставляється (обчислена за масою, що доставляється (середнє), і концентрації розчину, де щільність приймають за 1 г/мл)

Визначення аеродинамічного розподілу частинок за розмірами (APSD) для складів згідно з прикладами 6a, 6c, 6e і 6f

20 Визначення APSD проводили в Intertek Melbourn Scientific (Melbourn, UK) у трьох повторностях для складів 70 мг/мл (приклад 6a), 17,4 мг/мл (приклад 6c) і 4,3 мг/мл (приклад 6e) й у п'ятьох повторностях для складу 80 мг/мл (приклад 6f) з використанням імпактора нового покоління (Next Generation Impactor (NGI)), пристрою Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) за допомогою підходящого задовольняючого фармакопеї способу визначення APSD в складах, що містять ацетатну сіль цикло(-OCTG-GLU-THR-ALA-SER-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-).

25 Результати (середні значення) наведені в таблиці 9.

Визначення аеродинамічного розподілу частинок за розмірами (APSD) для складів згідно з прикладами 6а, 6с, 6е і 6f

Приклад	6f	6а	6с	6е
Концентрація розчину [мг/мл]	80	70	17,4	4,3
Ступені NGI				
Горло [мг]	0,62	1,39	0,50	0,12
Ступінь 1 [мг]	0,90	3,20	1,01	0,24
Ступінь 2 [мг]	0,80	2,98	1,02	0,24
Ступінь 3 [мг]	4,80	21,44	7,14	1,82
Ступінь 4 [мг]	25,18	115,92	29,08	7,30
Ступінь 5 [мг]	24,18	92,74	20,25	4,36
Ступінь 6 [мг]	6,82	16,64	5,33	1,27
Ступінь 7 [мг]	1,17	4,76	1,32	0,31
МДК ^{а)} [мг]	0,18	0,23	0,04	0,01
Всього [мг]	64,64	259,29	65,69	15,66
Маса, що доставляється [г]	0,87	3,96	4,04	3,92
ДДЦ ^{б),f)} ≤ 5мкм [мг]	55,1	218,8	52,8	12,4
ДДД/ маса, що доставляється [мг/г]	63,3	55,2	13,1	3,2
ДДФ ^{с),f)} ≤ 5 мкм [%]	85,2	84,4	80,4	79,3
GSD ^{д),f)}	1,5	1,4	1,5	1,4
MMAD ^{е),f)} [мкм]	3,3	3,5	3,6	3,7

а) МДК: Мікродіафрагменний колектор

б) ДДД: Дрібнодисперсна доза

с) ДДФ: Дрібнодисперсна фракція; ДДФ являє собою ДДД, виражену у відсотках від дози, що доставляється

д) GSD: Стандартне геометричне відхилення

е) MMAD: Масовий медіанний аеродинамічний розподіл

ф) Після визначення кількості лікарського засобу (активної сполуки), осадженого на різних щаблях, обчислювали ДДД; ДДФ, GSD і MMAD за допомогою програми CITAS, версії 3.10.

Згідно з результатами, отриманими вище, значні зміни характеристик розчинів з різною концентрацією в рамках представленого діапазону були відсутні, за винятком впливу зменшення концентрації на загальну кількість лікарського засобу.

28-денне дослідження токсичності при інгаляції у пацюків, що відповідає нормам GLP

У 28-денному дослідженні токсичності при інгаляції у пацюків, що відповідає нормам GLP, проведеному в Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent, Edinburgh, UK, склад, описаний у прикладі 2, й отримані з нього розведені препарати, а також носій, вводили за допомогою небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) протягом 100 хвилин на день впродовж 28 днів, після чого слідував 2-тижневий період відновлення. Пацюкам вводили носій (0,6 % [мас/мас] водний розчин хлориду натрію, в якому рН доводили до 5,5 з використанням 1 М HCl фармацевтичного ступеня чистоти) або аерозолі, які містять 0,15, 0,73 і 1,63 мг/л цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що відповідало середнім забезпечуваним дозам лікарського засобу в групі, що становили 0, 11, 53 і 119 мг/кг/день, відповідно. Десять тварин використовували в основному дослідженні токсичності, і ще 5 тварин - в дослідженні фази відновлення. Оцінювані параметри включали клінічні ознаки, масу тіла, вживання корму, перевірку зору, клінічну патологію, загальну картину розчину, масу органів і гістопатологічну оцінку. Незначно зменшений приріст маси тіла спостерігали в самців, яким вводили 119 мг/кг/день, у порівнянні з контрольною групою, в якій вводили носій. Це було пов'язано зі зменшенням споживання корму тваринами, яким проводили лікування. У період відновлення від дня 28 до дня 42 спостерігали добре відновлення приросту маси тіла. Клінічні ознаки або порушення зору були відсутні.

Були відсутні ознаки клінічної патології (дослідження гематології, згортання, клінічної хімії й аналіз сечі), які розглядали як токсикологічно значимі. Були відсутні пов'язані з лікуванням зміни маси органів або результатів загального огляду після введення лікарського засобу. При гістопатології гортані була виявлена мінімальна осередкова плоскоклітинна метаплазія під час відсутності клітинної атипії або дисплазії у всіх групах. Зазначені зміни зникали у період відновлення, і їх розглядали як адаптивну відповідь на помірне подразнення, яка не викликала небажану реакцію. При гістопатології легенів було виявлено мінімальне або помірне багатоосередкове накопичення альвеолярних макрофагів у всіх групах. Це незначне збільшення накопичення макрофагів розглядали в якості неспецифічної відповіді на інгаляцію речовин у високих концентраціях, що перевищують об'єм кліренсу з легенів. У висновку, максимальна доза, що не викликає небажаних ефектів (NOAEL), що виявляються, становила 119 мг/кг/день, так як при цьому дозуванні зміни приросту маси тіла та приймання корму, а також гістопатологічні параметри гортані розглядали як такі, що не викликають небажану реакцію.

28-денне дослідження токсичності при інгаляції в мавп, що відповідає нормам GLP

У 28-денному дослідженні токсичності при інгаляції в яванських макак, що відповідає нормам GLP, який проводився в Charles River Laboratories Preclinical Services, Tranent, Edinburgh, UK, склад, описаний у прикладі 2, й отримані з нього розведені препарати, а також носій, вводили за допомогою небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma, Starnberg, Germany) з використанням ороназальної інгаляційної маски протягом 60 хвилин на день впродовж 28 днів, після чого слідував 2-тижневий період відновлення. Мавпам вводили носій (0,6 % [мас/мас] водний розчин хлориду натрію, в якому рН доводили до 5,5 з використанням 1 М HCl фармацевтичного ступеня чистоти) або аерозоль ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) в дозах, що відповідають оціночній середній забезпечуваній дозі лікарського засобу в 0, 11,2, 30,1 і 112 мг/кг/день, відповідно. Всього в дослідженні токсичності кожної дози, включаючи відновлення, використовували п'ять самців і п'ять самок. Оцінювані параметри включали клінічні ознаки, масу тіла, електрокардіологію, перевірку зору, клінічну патологію, токсикокінетичні параметри у плазмі, загальну картину розтину, масу органів і гістопатологічну оцінку. Зміни маси тіла, клінічні ознаки, порушення зору або відхилення на кардіограмах або зміни результатів аналізу сечі, пов'язані з введенням лікарського засобу, були відсутні. В дослідженнях гематології та клінічної патології спостерігали несуттєві токсикологічно незначимі зміни. Жодне із зазначених відхилень не розглядали як токсикологічно значиме, так як величина відповіді була малою, і більшу частину відхилень спостерігали тільки в одній статі, і/або відхилення приходили в норму, якщо вони спостерігалися в обох статях. Результати загальної оцінки включали збільшення маси легенів у самців при введенні 112 мг/кг/день, і в одній тварини на легенях з'явилися плями та був збільшений трахеобронхіальний лімфатичний вузол. Гістопатологічні відхилення спостерігали для всіх дозувань лікарського засобу, включаючи підвищену кількість альвеолярних макрофагів, периваскулярних/перибронхіальних інфільтратів й осадження гранулярних еозинофілів в легенях і лімфоїдну гіперплазію трахеобронхіальних лімфатичних вузлів, для яких було показано повне відновлення. Для зазначених відхилень була показана повна оборотність у період відновлення, й їх зв'язували з інгаляцією речовини в кількості, що перевищує нормальний об'єм кліренсу з легенів, зокрема при дозі 112 мг/кг/день. У висновку, NOAEL в даному дослідженні становила 112 мг/кг/день, тому що при цій дозі зміни, обговорювані вище, розглядали як ті, що не викликають небажаних реакцій.

Дослідження першого використання в людини у здорових суб'єктів для вивчення безпеки та переносимості інгальованих перорально окремих доз складу ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-)

У даному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні паралельних груп (рівень дозування) зі збільшенням дози інгаляції окремих доз 48 здоровим суб'єктам, розділеним на шість груп по вісім суб'єктів, яке проводили в Inamed GmbH, Gauting, Germany, контрольовану пероральну інгаляцію складу, описаного у прикладі 1, й отриманих з нього розведених препаратів, а також плацебо (0,5 % [мас/мас] водний розчин хлориду натрію, в якому рН доводили до 5,5 з використанням 1 М HCl фармацевтичного ступеня чистоти) проводили за допомогою небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany). Дозування та відповідні концентрації цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) (активна сполука) наведені в таблиці 10.

Доза	Препарат й об'єм розчину в небулайзері	Концентрація
Дозування 1	20 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	5 мг/мл
Дозування 2	60 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	15 мг/мл
Дозування 3	120 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	30 мг/мл
Дозування 4	240 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	60 мг/мл
Дозування 5	480 мг лікарського засобу в 6 мл розчину	80 мг/мл
Дозування 6	960 мг лікарського засобу в 12 мл розчину	80 мг/мл

Об'єм розчину плацебо в небулайзері відповідав об'єму розчину активної сполуки при даному дозуванні. Тривалість інгаляції залежала від загального об'єму розчину в небулайзері та становила від декількох хвилин приблизно до однієї години. Небажані явища були зведені в таблицю та згруповані відповідно до актуальної версії Медичного словника регуляторної діяльності.

Результати дослідження безпеки та переносимості

Під час дослідження не відзначали випадки загибелі, серйозні небажані явища (НЯ) й інші значні НЯ. Всього було зафіксовано 27 НЯ, з яких 24 являли собою небажані явища, що виникли в ході лікування (НЯВЛ), в 13 суб'єктів (27,1 %). Усім із зазначених суб'єктів вводили активну сполуку. Суб'єкти, яким вводили інгаляцію розчину плацебо, не відзначали НЯ. Що стосується кількості НЯ, а також їх тяжкості та наявності зв'язку з досліджуваним лікарським засобом, то підвищена загальна кількість НЯ та пов'язаних з лікуванням НЯ відзначалися в групі, в якій шляхом інгаляції вводили максимальну дозу активної сполуки (960 мг; група 6), у порівнянні з іншими дозами. Основна частина відмічуваних НЯ та симптомів були пов'язані з дихальною системою, наприклад, "кашель", "подразнення дихальних шляхів", підвищене вироблення слизу або тимчасове зменшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФV₁). Збільшена кількість симптомів і НЯ, пов'язаних з дихальною системою, зокрема, в групах, у яких шляхом інгаляції вводили підвищені дози активної сполуки, імовірно може бути пов'язана зі збільшенням тривалості інгаляції. Зазначені НЯ не обов'язково були пов'язані зі складом згідно з прикладом 1 й отриманими з нього розведеними препаратами, як такими, але ймовірно могли являти собою НЯ, пов'язані з процедурою введення. Що стосується місцевої переносимості, відзначали три небажані явища, пов'язаних з інгаляцією ("кашель"). Загальну переносимість більшість суб'єктів (97,9 %) описували як "дуже добру" або "добру". Під час дослідження клінічні лабораторні показники, в основному, залишалися в межах відповідних нормальних діапазонів. Здебільшого індивідуальні результати медичного огляду, вимірювань основних показників життєдіяльності, електрокардіограми (ЕКГ) і вимірювання функції легенів перебували в межах загальноприйнятої клінічної норми. Явний вплив активної сполуки на вимірювані параметри безпеки з часом не проявлявся. Значні відмінності між групами, у яких вводили різні дози, були відсутні.

Наведені вище результати дослідження першого використання в людини показують, що склад згідно з прикладом 1 й отримані з нього розведені препарати є вкрай стабільними при розпиленні в широкому діапазоні концентрацій та при інгаляційному введенні в людини навіть у високих концентраціях (80 мг/мл).

Вплив інгаляційного введення ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) в моделі активації нейтрофілів у пацюків *in vivo*

Завданням даного дослідження (яке проводили в Envigo CRS Limited, Alconbury, Huntingdon, United Kingdom) була оцінка дії ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що вводиться шляхом інгаляції, в моделі LPS/fMLP активації нейтрофілів у пацюків.

Одержання складів

Склад для досліджуваних тварин з групи 1 (носій) являв собою 0,5 % (мас/об.) сольовий розчин, у якому рН доводили до 5,5 з використанням 1 М HCl, який фільтрували через 0,2 мкм фільтр.

Склади для досліджуваних тварин із груп 2-4 одержували у такий спосіб: Зважували відповідну кількість ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) і додавали відповідну кількість 0,5 % (мас/об.) сольового розчину. рН 5,5, з одержанням складу з концентрацією 83,28 мг/мл. рН кінцевого розчину доводили до 5,5 з використанням 1 М NaOH.

Відповідну кількість 83,28 мг/мл ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) додавали до відповідної кількості носія з одержанням складу з концентрацією 15,62 мг/мл.

Нарешті, відповідну кількість 15,62 мг/мл ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) додавали до відповідної кількості носія з одержанням складу з концентрацією 5,21 мг/мл. Потім три отриманих розчини (83,28 мг/мл, 15,62 мг/мл, 5,21 мг/мл) фільтрували через 0,2 мкм фільтр.

Склади одержували за 1 день до введення та зберігали при 2-8 °C без доступу світла до настання дня застосування, коли їх видаляли з холодильника та витримували при кімнатній температурі (≤ 25 °C) й обережно струшували щонайменше 1 годину перед введенням.

В таблиці 11 наведені концентрації складів, отриманих для досліджуваних тварин із груп 1-4, у яких враховується відношення ацетатна сіль/ вільна основа цикло(-OctO-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-), що становить 1,041. Таким чином, зазначені складу відповідають складу, описаному у прикладі 1, й отриманим з нього розведеним препаратом.

Таблиця 11

Група	Номинальна концентрація лікарського засобу	Концентрація лікарського засобу в складі
1 (контроль)	0 мг/мл	0 мг/мл
2	5 мг/мл	5,21 мг/мл
3	15 мг/мл	15,62 мг/мл
4	80 мг/мл	83,28 мг/мл

Процедура інгаляції в групах, у яких проводили лікування

Тваринам вводили аерозоль LPS (ліпополісахарид, 1 мг/мл) протягом 30 хвилин. Приблизно через 3 години після завершення впливу LPS тваринам вводили носій або складу, такі як описано вище, ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) шляхом інгаляції (групи 1-4) протягом 30 хвилин за допомогою електронного небулайзера eFlow® 30 XL (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany: введення проводили тільки в ніс). Всім тваринам вводили fMLP (N-форміл-Met-Leu-Phe, 5 мг/кг) приблизно через 4 години після завершення впливу LPS внутрішньотрахеально під тимчасовою газовою анестезією в дозуванні 1 мл/кг. Приблизно через 2 години після введення fMLP тварин умертвляли та проводили бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) для оцінювання інфільтрації запальних клітин й активності нейтрофільної еластази. Процедура для груп, у яких проводили інгаляційне введення, наведена в таблиці 12.

Таблиця 12

Група	Вплив на організм (30 хв.)	Інгаляційне введенню номінальна концентрація лікарського засобу (мг/мл)	Цільове дозування (мкг/л)*	Доза, що вводиться (мг/кг вільної основи)	Доза в легенях (мг/кг) припускаючи 10 % осадження)	Активация нейтрофільної еластази (1 мл/кг, в.т.)	Число тварин (PD)
1	LPS (1 мг/мл)	0 мг/мл (носій)				fMLP (5 мг/кг)	10
2	LPS (1 мг/мл)	5 мг/мл	13,4	0,3	0,03	fMLP (5 мг/кг)	10
3	LPS (1 мг/мл)	15 мг/мл	134	3	0,3	fMLP (5 мг/кг)	10
4	LPS (1 мг/мл)	80 мг/мл	1340	30	3	fMLP (5 мг/кг)	10

* Цільова доза (мкг/л) для пацюка з масою тіла 250 г.

LPS в 0,9 % (мас./об.) сольовому розчині

fMLP в 1 % ДМСО в сольовому розчині

Самці пацюків, CrI:CD (SD), Charles River Laboratories, Wilmington, Massachusetts, USA

Всіх тварин умертвляли для проведення бронхоальвеолярного лаважу приблизно через 6 годин після впливу LPS.

Доза, що доставляється (мкг/кг) = C (мкг/л) x ХОД (л/хв) x D (хв.)

MT (кг)

5 де C = Концентрація у вдихуваному повітрі

ХОД = Хвилинний об'єм дихання, обчислений за формулою:

ХОД (л/хв.) = 0,608 x MT (кг)^{0,852} (Посилання 1)

D = Тривалість впливу у хв.

MT = Маса тіла

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

15 Дози fMLP і часові інтервали вибирали на підставі опублікованих даних (див., наприклад, S. Yasui, A. Nagai, K. Aoshiba et al., *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 1293; T. Yang, J. Zhang, K. Sun et al., *Inflamm. Res.* 2012, 61, 563; R. Corteling, D. Wyss, A. Trifilieff, *BMC Pharmacology*, 2002, 2, 1) з урахуванням досвіду фахівців Envigo CRS Limited. Дозу лікарського засобу вибирали відповідно до результатів попереднього дослідження внутрішньотрахеального введення, що проводилося в Envigo CRS Limited. У зазначеному попередньому дослідженні в даній тваринній моделі було

20 показано, що ефективними є внутрішньотрахеальні дози від 0,03 до 3 мг/кг.

У період введення та по завершенні дослідження ніяких клінічних ознак, пов'язаних з використанням досліджуваного виробу, виявлено не було. Дві тварини з групи 1 (носії) померли відразу після введення fMLP через занадто глибоку анестезію.

Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ)

25 Після підтвердження смерті відокремлювали трахею тварин, вводили та закріплювали трахеальну канюлю та промивали дихальні шляхи 3 мл фосфатного буферного розчину (ФБР). Лаваж повторювали ще два рази та всього використовували три порції по 3 мл ФБР. Першу аліквоту лаважу, що містить клітини, поміщали в 15 мл центрифужну пробірку у вологому льоді (пробірка А). Об'єднану рідину БАЛ після проведення двох наступних лаважей поміщали у другу

30 пробірку (пробірка В). Пробірки А і В поміщали у вологий лід до проведення центрифугування. Центрифугування проводили при 800хg протягом 10 хвилин приблизно при 4 °С і збирали надосадову рідину. До проведення аналізу нейтрофільної еластази надосадову рідину зберігали приблизно при 80 °С.

Активність нейтрофільної еластази

35 Аналіз активності нейтрофільної еластази в двох аліквотах надосадової рідини БАЛ проводили у такий спосіб: 120 мкл надосадової рідини БАЛ з аліквоти 1 переносили в 96-ямковий планшет (Corning #3650). Одночасно з цим готували розведені розчини комерційної нейтрофільної еластази людини (hNE, Serva #20927.01) в концентрації від 1,6 до 0,025 мОд/ямка., 120 мкл кожного розведеного розчину hNE переносили у двох повторностях в 96-

40 ямковий планшет. Для запуску ферментної реакції в кожну ямку додавали по 80 мкл флуоресцентного пептидного субстрату (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC) в кінцевій концентрації 500 мкМ і планшет негайно поміщали у флуоресцентний аналізатор victor2v, попередньо нагрітий до 37 °С. Вимірювали флуоресценцію (λзб. 485 нм, λвикон. 535 нм) протягом 2 годин при 37 °С. Обчислювали початкову швидкість ферментної реакції (ОЕФ/хв.) у всіх зразках і

45 переводили в еквівалент мОд/мл hNE за допомогою рівняння лінійної регресії, виведеного з графіка (залежність ОЕФ/хв від мОд/мл розведеного розчину hNE) в області стандартного діапазону концентрацій нейтрофільної еластази людини. Дослідження проводили повторно з використанням надосадової рідини БАЛ з аліквоти 2. Отримані дані для нейтрофільної еластази являють собою середнє значення активності нейтрофільної еластази з обох аліквот. Активність

50 нейтрофільної еластази в рідині БАЛ показана в таблиці 13 і на фіг. 1 і 2.

Таблиця 13

Група	Інгаляційне введення	Активність НЕ (МОд/мл екв.)
1	носій / fMLP	0,25±0,02
2	лік. засіб (0,3 мг/кг)/ fMLP	0,10±0,01****
3	лік. засіб (3 мг/кг)/ fMLP	0,11±0,01****
4	лік. засіб (30 мг/кг)/ fMLP	0,07±0,01****

Значення округлені, точні величини можуть не відповідати зазначеним значенням.

Дані виражені як середнє ± СОС

**** p<0,0001 у порівнянні з групою, в якій вводили носій (інгаляція)fMEP.

5 Лікарський засіб цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) при інгаляційному введенні в дозах 0,3, 3 і 30 мг/кг через 3 години після впливу LPS і за 1 годину до впливу fMLP значно пригнічував активність нейтрофільної еластази в рідині БАЛ, зібраної через 6 годин після впливу LPS.

Дослідження фази ІВ для вивчення безпеки, переносимості та фармакокінетики окремих доз ацетатної солі, що інгалюються перорально, цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) у пацієнтів з кістозним фіброзом

10 У даному рандомізованому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні паралельних груп (рівень дозування) зі збільшенням дози вивчали безпеку та переносимість однократних наростаючих доз (SAD) ацетатної солі цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) при інгаляційному введенні пацієнтам з кістозним фіброзом (КФ). Крім того, проводили оцінку фармакокінетики лікарського засобу після введення однократних наростаючих доз у плазмі та мокротинні, а також його фармакодинамічної дії на активність нейтрофільної еластази в мокротинні.

Спосіб лікування

20 У дане дослідження, яке проводилося в Inamed GmbH, Gauting, Germany, були включені 24 суб'єкта з кістозним фіброзом, які задовольняли всім критеріям включення та в яких були відсутні критерії виключення, їм проводили випадково вибраний спосіб лікування. Вони були розділені на 3 дозовані групи по 8 суб'єктів у кожній. 6 суб'єктам давали склад, описаний у прикладі 1, й отримані з нього розведені препарати та 2 суб'єктам давали плацебо (0,5 % [мас./мас] водний розчин хлориду натрію, в якому рН доводили до 5,5 з використанням 1 М НС1 фармацевтичного ступеня чистоти). Пероральну інгаляцію описаного вище складу, а також плацебо, проводили за допомогою небулайзера Pari eFlow® XL 30 (Pari Pharma GmbH, Starnberg, Germany). Дозування та відповідні концентрації цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) (активна сполука) наведені в таблиці 14.

Таблиця 14

Доза	Препарат й об'єм розчину в небулайзері	Концентрація
Дозування 1	80 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	20 мг/мл
Дозування 2	160 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	40 мг/мл
Дозування 3	320 мг лікарського засобу в 4 мл розчину	80 мг/мл

30 Об'єм розчину плацебо в небулайзері відповідав об'єму розчину активної сполуки для даного рівня дозування. Тривалість інгаляції за оцінками становила від 7 до 20 хвилин. Небажані явища були зведені в таблицю та згруповані відповідно до актуальної версії Медичного словника регуляторної діяльності.

Результати дослідження безпеки та переносимості

35 Під час дослідження не були відзначені випадки смерті, серйозні небажані явища (НЯ) й інші значні НЯ. Місцеві НЯ, пов'язані з інгаляцією, були відсутні. Жоден із 24 суб'єктів не завершив дослідження достроково через НЯ.

40 Всього було відзначено 6 НЯ, всі з яких були небажаними явищами, що виникли в ході лікування (НЯВЛ), в 6 суб'єктів. Найбільше частими явищами були "запаморочення" та "головний біль", кожне з яких відзначалося в 2 випадках. Усі 6 НЯВЛ розглядали як не пов'язані з активною сполукою. Жодне з НЯВЛ не відносили до важких. За тривалістю НЯ були тимчасовими. Всі 6 НЯ зникали без наслідків. Що стосується кількості НЯ, а також їх інтенсивності та зв'язку з досліджуваним лікарським засобом, то видимі відмінності між різними

дозуваннями не проявлялися. Під час дослідження клінічні лабораторні показники, а також результати ЕКГ й основні показники життєдіяльності, в основному, зберігалися в межах відповідних нормальних діапазонів. Будь-які відхилення були клінічно не значимими та відповідали рівню відхилень, як правило, спостережуваних у дослідженнях пацієнтів із КФ.

5 Більшість результатів дослідження функції легенів відповідали очікуваним значенням для пацієнтів із КФ.

Оцінка фармакокінетики

Проводили оцінку наступних параметрів фармакокінетики цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) (активна сполука):

10 Плазма:

$AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-t_{пост}}$, C_{max} , C_{max}/D активної сполуки у плазмі в якості первинних показників, і t_{max} , $t_{1/2}$, λ_z , $AUC_{0-t_{пост}}$ активної сполуки у плазмі в якості вторинних показників.

Мокротиння:

Обчислювали концентрації активної сполуки в мокротинні та визначали C_{max} і $AUC_{0-t_{пост}}$.

15 Відбір і підготовка зразків плазми

Зразки крові для визначення концентрації активної сполуки у плазмі відбирали в наступні моменти часу:

День 1 перед введенням дози, через 10 хвилин і 0,5 год., 1 год., 2 год., 3 год., 4 год., 6 год., 8 год., 12 год., 15 год. і день 2 через 24 год. після введення дози (після початку інгаляції).

20 Зразки збирали у закриті пробірки для зразків плазми K3-EDTA (Monovette® Sarstedt, Germany). Прийнятний часовий інтервал для роботи з кожним окремим досліджуваним зразком, тобто час між відбором зразка та центрифугуванням зразка, не повинен був перевищувати 60 хвилин, і час між завершенням центрифугування та заморожуванням зразка також не повинен був перевищувати 60 хвилин.

25 Зразки центрифугували приблизно при 4 °C (± 2 °C) при 2200xg протягом 15 хвилин. Потім отриману надосадову рідину з плазмою переносили у 2 поліпропіленові пробірки (1^а аліквота об'ємом щонайменше 1 мл і резервна) й охолоджували у вертикальному положенні до температури менше 20 °C.

30 Зразки зберігали в холодильнику, постійно підтримуючи температуру менше 20 °C, починаючи з відбору зразка та до відправлення (сухий лід і пристрій для контролю температури) в центр проведення біоаналізу (Pharmacelsus GmbH, Saarbrücken, Germany).

Відбір і підготовка зразків мокротиння

Зразки мимовільно виділюваного мокротиння для оцінки фармакокінетики (PK) збирали по закінченні наступних часових інтервалів/ періодів:

35 У день -1, якомога раніше після прибуття суб'єкта в центр дослідження (порожнє дослідження PK), в день 1 у період від 1 години до 3 годин після початку інгаляції, і вранці в день 2 приблизно через 24 години після початку інгаляції. Крім того, збирали будь-які мимовільні виділення мокротиння в інтервалі 0-1 година після початку інгаляції.

40 Зразки мимовільно виділюваного мокротиння збирали у полістирольні чашки Петрі та негайно поміщали в лід. Всі стадії обробки слід проводити з використанням охолоджених реагентів або в льоді, якщо це можливо. Густе мокротиння відокремлювали від рідкої слини, але останню не відкидали. Якщо зразок мокротиння відбирали одночасно для аналізу PK й активності нейтрофільної еластази в мокротинні, то густе мокротиння розділяли на 2 приблизно рівні частини. Одну частину обробляли для аналізу PK й іншу - для оцінки активності нейтрофільної еластази в мокротинні.

45 При обробці для оцінки PK отриманий зразок густого мокротиння розділяли на 2 приблизно рівні частини. Їх переносили в 2 пробірки для транспортування для оцінки PK (SP1) і резервної пробірки для PK (SP3). Слину об'ємом до 1,0 мл переносили в іншу пробірку для транспортування для оцінки PK (SP2). Слину, що залишилася в чашці Петрі, відкидали.

50 Визначали масу зразків мокротиння (SP1+SP3) та всі зразки негайно поміщали в сухий лід для заморожування. Після заморожування зразки зберігали у вертикальному положенні при -80 ± 10 °C.

Зразки мокротиння та слини для оцінки PK (SP1+SP2) направляли у Pharmacelsus GmbH, витримуючи в сухому льоді. Резервні зразки мокротиння (SP3) зберігали при -80 ± 10 °C в Inamed GmbH, Gauting, Germany.

Способи біоаналізу

Для аналізу рівня активної сполуки у плазмі використовували валідований та високочутливий спосіб рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії (PX-MS/MS).

Для аналізу рівня активної сполуки в мокротинні використовували валідований, або якщо це було неможливо, "відповідний призначенню" спосіб рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії (PX-МС/МС).

5 Біоаналітичні процедури, які проводили згідно з актуальними положеннями належної лабораторної практики (GLP) відповідно до вимог Керування за контролем якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) для валідації біоаналітичних досліджень, були описані у відповідних СОП, включаючи положення для стандартного аналізу та загальні положення для проведення аналізу.

Обчислювані параметри фармакокінетики

10 Параметри фармакокінетики, зазначені вище, обчислювали з урахуванням фактичного часу відбору проб крові та мокротиння за допомогою некомпартментних способів.

Криві залежності концентрації у плазмі від часу й обчислювані параметри фармакокінетики цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-)

15 3. Криві залежності середньої концентрації активної сполуки у плазмі від часу показані на фіг.

Криві для активної сполуки мають типові профілі та схожі з результатами, отриманими у здорових суб'єктів, яким шляхом інгаляції вводили порівнянні дози активної сполуки, початкову концентрацію у плазмі визначали вже на ранніх стадіях дослідження пацієнтів із КФ.

20 Концентрації активної сполуки у плазмі збільшувалися до відповідних максимальних значень (t_{max} , середнє) через 1,3 години на групі 1, через 1,5 години на групі 2 і через 2,3 години на групі 3. Після цього концентрація активної сполуки у плазмі зменшувалася, причому середній кінцевий період напіввиведення становив 4,1 години на групі 1, 3,5 години на групі 2 і 3,8 години на групі 3. Через 24 години після інгаляції активна сполука все ще була виявлена у суб'єктів у всіх групах, причому середня концентрація у плазмі становила 2,8 нг/мл в групі 1, 4,4 нг/мл в групі 2 і 15,2 нг/мл в групі 3.

Концентрація цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) в мокротинні

Середні концентрації активної сполуки в мокротинні показані на фіг. 4.

30 Уже у перших зразках, відібраних після інгаляції (відібраних в інтервалі 0-1 година), активну сполуку було виявлено у більшості суб'єктів у всіх групах. Концентрація активної сполуки в мокротинні збільшувалася з дозою, що вводиться, причому максимальна середня (СКО) концентрація становила 0,6 (0,79) г/л (група 1, відбір проб в інтервалі 1-3 години), 1,1 (1,23) г/л (група 2, відбір проб в інтервалі 0-1 година) і 1,8 (1,81) г/л (група 3, відбір проб в інтервалі 0-1 година). Активну сполуку було виявлено в мокротинні суб'єктів у всіх групах через 24 години після інгаляції.

35 Оцінка фармакодинаміки

Фармакодинамічний ефект однократних наростаючих доз активної сполуки вивчали шляхом оцінки активності нейтрофільної еластази (НЕ) в мокротинні в дослідженні FRET (флуоресцентний резонансний перенос енергії) після відбору аліквот у ФБР і заморожування.

Відбір і підготовка зразків мокротиння

40 Зразки мимовільно виділюваного мокротиння для оцінки активності нейтрофільної еластази (НЕ) збирали по закінченні наступних часових інтервалів/ періодів: У день скринінгу, за можливістю, для оцінки активності НЕ на вихідному рівні, в день -1, якомога раніше після прибуття суб'єкта в центр дослідження, для оцінки активності НЕ на вихідному рівні, в день 1 у період від 1 години до 3 годин після початку інгаляції, і вранці в день 2 приблизно через 24 години після початку інгаляції.

45 Зразки мимовільно виділюваного мокротиння збирали у полістирольні чашки Петрі та негайно поміщали в лід. Всі стадії обробки слід проводити з використанням охолоджених реагентів або в льоді, якщо це можливо. Густе мокротиння відокремлювали від рідкої слини, але останню не відкидали. Якщо зразок мокротиння відбирали одночасно для аналізу РК й активності НЕ в мокротинні, то густе мокротиння розділяли на 2 приблизно рівні частини. Одну частину обробляли для оцінки активності НЕ в мокротинні, й іншу - для аналізу РК, як описано вище.

50 Для оцінки активності НЕ в мокротинні спочатку визначали масу зразка мокротиння та додавали 8 мл охолодженого фосфатного буферного розчину (ФБР) на грам очищеного мокротиння. Зразок перемішували на вортексі протягом 30 с при кімнатній температурі (15-24 °C). Потім відокремлювали розчинену фракцію від згустку мокротиння шляхом центрифугування (10 хвилин при 1000xg і 4 °C). Надосадову рідину переносили у нову пробірку.

60 Нерозчинні частинки, що залишилися, відокремлювали на другій стадії центрифугування при 3500xg протягом 15 хвилин при 4 °C. Якщо аліквоту надосадової рідини неможливо було відібрати відразу, то надосадову рідину ФБР/ мокротиння переносили у нову пробірку.

10 аліквот по 50 мкл ФБР/ мокротиння переносили у пробірки для транспортування для проведення оцінки. Крім того, 4 аліквоти по 50 мкл ФБР/ мокротиння переносили у пробірки для транспортування в якості резервних зразків. Якщо після цього ще залишався зразок, то об'єм, що залишився, негайно переносили у пробірку для транспортування для проведення оцінки.

5 Залишок зразка понад 2,0 мл відкидали.

Зразки негайно заморожували та зберігали у вертикальному положенні при -80 ± 10 °C.

Зразки ФБР/ мокротиння направляли в MLM Medical Labs GmbH, Monchengladbach, Germany, в сухому льоді. Резервні зразки ФБР/ мокротиння зберігали при -80 ± 10 °C в Inamed GmbH, Gauting, Germany.

10 Способи біоаналізу

Оцінку активності HE в мокротинні проводили за допомогою адаптованого варіанта дослідження еластази FRET, описаного в Nature Protocols, 2008, 3, 991 (B. Korkmaz, S. Attucci, M. A. Juliano et al.), і валідованого в MLM Medical Labs GmbH, Monchengladbach, Germany.

15 В основі дослідження лежить взаємодія нейтрофільної еластази людини з субстратом 2Abz-Ala-Pro-Glu-Glu-Ile-Met-Arg-Arg-Gln-Tyr(3NO₂)-OH (GeneCust Europe S. A., Ellange, Luxembourg, #P160301-SY452824). При додаванні розчину субстрату відбувається ініціювання реакції, й еластаза, що міститься в зразках, взаємодіє з субстратом, що додається. Продукт взаємодії детектують шляхом вимірювання флуоресценції та визначають початкову швидкість реакції. Концентрацію активної еластази в досліджуваних зразках обчислюють за каліброваною кривою, побудованою з використанням стандартів.

20 Готували стандартний матковий розчин еластази (нейтрофільна еластаза людини [ELA2], Höltzel Diagnostika, Köln, Germany, #PN31255) з відомою ферментною активністю.

Точну концентрацію активного ферменту еластази визначали шляхом титрування розчину альфа-1 антитрипсину (Athens Research and Technology, Athens, USA, #16-16-011609) із заданою концентрацією. Концентрацію стандартного маткового розчину активної еластази доводили до 3000 нМ шляхом додавання ФБР і зберігали аліквоти при -80 °C.

Дослідження FRET проводили в 96-ямкових білих планшетах для мікротитрування, загальний об'єм становив 100 мкл на ямку. Готували препарати мокротиння/ ФБР, розведені 1:5, 1:50 і 1:100 у реакційному буфері еластази (50 мМ HEPES, рН 7,4, 750 мМ NaCl, 0,05 % [об./об.] NP-40), в ямку вводили по 5 мкл і додавали 90 мкл реакційного буфера еластази. Готували 5 мМ матковий розчин субстрату 2Abz-Ala-Pro-Glu-Glu-Ile-Met-Arg-Arg-Gln-Tyr(3NO₂)-OH в 30 % (об./об.) розчині N, N-диметилформамід/ вода та додатково розбавляли до 400 нМ шляхом додавання реакційного буфера еластази. В ямки додавали 5 мкл 400 нМ розчину субстрату та визначали швидкість реакції V_i в аналізі FRET при зб.: 320 нм-викон.: 420 нм. Концентрацію активної еластази в мокротинні/ ФБР визначали шляхом порівняння зі швидкістю реакції в розведених розчинах з відомою концентрацією, отриманих зі стандартного маткового розчину активної еластази.

40 Межі вимірювання в даному аналітичному способі становили 115,00-2880,00 нг/мл. Коефіцієнти варіації в рамках одного дослідження та серії досліджень становили $\leq 17,14$ % і $\leq 8,96$ %, відповідно.

Активна нейтрофільна еластаза в мокротинні

Середні концентрації активної HE показані на фіг. 5.

45 Результати концентрації активної HE мали високу похибку в дослідженні. При вимірюванні в аналізі FRET середні (СКО) концентрації активної HE в мокротинні в день -1 (перед введенням дози) становили 18823,6 (19758,72) нг/мл для дозування 1, 9548,7 (6222,55) нг/мл для дозування 2 і 10480,7 (10528,00) нг/мл для дозування 3. Середня (СКО) концентрація активної HE у суб'єктів, яким вводили плацебо, перед введенням дози становила 46711,8 (48456,86) нг/мл.

50 Концентрація активної HE в мокротинні значно зменшувалася у суб'єктів після інгаляції активної сполуки. Середня (СКО) концентрація через 1-3 години після інгаляції становила 612,5 (1218,62) нг/мл для дозування 1 і 115,0 (0,00) нг/мл для дозувань 2 і 3. Середнє (СКО) значення у суб'єктів, яким шляхом інгаляції вводили плацебо, через 1-3 години після введення, становило 34370,0 (19988,11) нг/мл.

55 Середня (СКО) концентрація активної НЯ в мокротинні через 24 години після інгаляції становила 1467,7 (2154,43) нг/мл для дозування 1, 16849,4 (23518,56) нг/мл для дозування 2 і 7712,5 (11394,04) нг/мл для дозування 3. Середня (СКО) концентрація активної HE через 24 години у пацієнтів, які одержували плацебо, становила 19338,8 (9062,32) нг/мл.

Результати фармакодинаміки

60 Середня концентрація активної HE в мокротинні пацієнтів із КФ значно зменшувалася після інгаляції однієї дози активної сполуки, яку вводили у вигляді складу, описаного у прикладі 1. В

досліджуваному діапазоні дозувань рівень відповіді, очевидно, не залежав від дози, що вводиться. Незважаючи на те, що через високу похибку даних, важко робити які-небудь висновки, середня концентрація активної НЕ в мокротинні явно поверталася до вихідного рівня через 24 години після інгаляції активної сполуки. Інгаляція розчину плацебо не впливала на середню концентрацію активної НЕ в мокротинні. Отримані клінічні результати показують, що цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) при введенні у вигляді складу, описаного у прикладі 1. пригнічує НЕ в мокротинні пацієнтів із КФ.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Фармацевтичний аерозоль для внутрішньо легеневого введення, який містить дисперсну рідку фазу та безперервну газову фазу, де дисперсна рідка фаза (а) містить водні краплі, які містять активну сполуку цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де OctG являє собою (S)-2-амінодеканову кислоту; ^DPro являє собою D-пролін; (b) має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і (c) має розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7.
2. Аерозоль за п. 1, який **відрізняється** тим, що протиіон зазначеної активної сполуки являє собою ацетатний іон.
3. Аерозоль за п. 1 або 2, який вивільняється з генератора аерозолу зі швидкістю щонайменше приблизно 0,1 мл дисперсної рідкої фази за хвилину.
4. Аерозоль за п. 1 або 2, який вивільняється з генератора аерозолу із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину.
5. Рідка фармацевтична композиція для одержання аерозолу за будь-яким із пп. 1-4, яка містить активну сполуку цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл.
6. Композиція за п. 5, яка має динамічну в'язкість в діапазоні від приблизно 0,8 мПа·с до приблизно 1,7 мПа·с.
7. Композиція за п. 5 або 6, яка має поверхневий натяг в діапазоні від приблизно 25 до 80 мН/м.
8. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, яка містить щонайменше одну допоміжну речовину, що модифікує смак.
9. Тверда фармацевтична композиція для одержання рідкої композиції за будь-яким із пп. 5-8, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить активну сполуку цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; причому зазначена тверда композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, і рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл, де тверда фармацевтична композиція містить хлорид натрію.
10. Композиція за п. 9, яка **відрізняється** тим, що протиіон зазначеної активної сполуки являє собою ацетатний іон.
11. Набір для одержання та доставки фармацевтичного аерозолу для внутрішньо легеневого введення за будь-яким із пп. 1-4, причому набір містить небулайзер і рідку композицію, яка містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл; або містить небулайзер і тверду фармацевтичну композицію для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло-(OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; де тверда композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, причому рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл.
12. Набір за п. 11, який **відрізняється** тим, що протиіон зазначеної активної сполуки являє собою ацетатний іон.
13. Набір за п. 11 або 12, який **відрізняється** тим, що зазначений небулайзер вибраний з групи, що складається зі струминних небулайзерів, ультразвукових небулайзерів, п'єзоелектричних небулайзерів, струминних небулайзерів Колісона, електрогідродинамічних небулайзерів,

капілярних небулайзерів, небулайзерів з перфорованими мембранами та небулайзерів з перфорованими вібруючими мембранами.

14. Набір за будь-яким із пп. 11-13, який **відрізняється** тим, що зазначений небулайзер виконаний з можливістю розпорошувати рідку композицію зі швидкістю щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину.

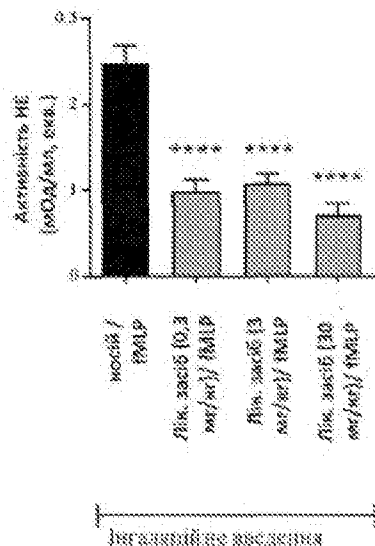
15. Набір за будь-яким із пп. 11-14, який **відрізняється** тим, що щонайменше приблизно 70 мас. % дози активної сполуки, що міститься, цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі становлять краплі, які мають масовий медіанний діаметр не більше ніж приблизно 5 мкм.

16. Спосіб одержання та доставки аерозолу для внутрішньо легеневого введення, який включає стадії:

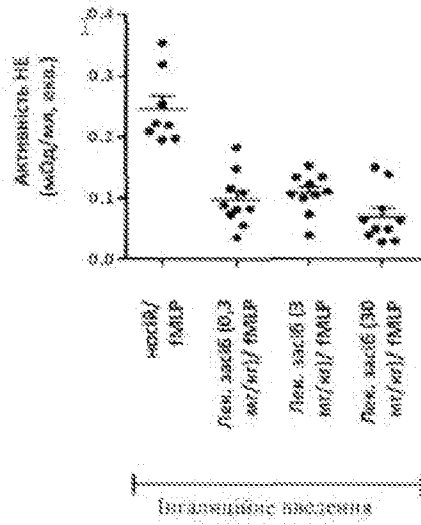
(a) забезпечення рідкої фармацевтичної композиції, яка містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл; або забезпечення твердої фармацевтичної композиції для одержання рідкої композиції, де композиція містить активну сполуку цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль; причому тверда композиція розчинна або диспергується у рідкому водному розчиннику, і рідка композиція містить активну сполуку або будь-яку її фармацевтично прийнятну сіль в концентрації в діапазоні від приблизно 4 мг/мл до приблизно 100 мг/мл;

(b) забезпечення небулайзера, виконаного з можливістю розпорошувати зазначену рідку фармацевтичну композицію із середньою швидкістю доставки щонайменше приблизно 0,8 мг активної сполуки цикло(-OctG-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-) або будь-якої її фармацевтично прийнятної солі за хвилину; де небулайзер додатково виконаний з можливістю забезпечувати вивільнення аерозолу, який містить дисперсну рідку фазу, що має масовий медіанний діаметр від приблизно 1,5 мкм до приблизно 5 мкм; і має розподіл крапель за розмірами зі стандартним геометричним відхиленням від приблизно 1,2 до приблизно 1,7; і

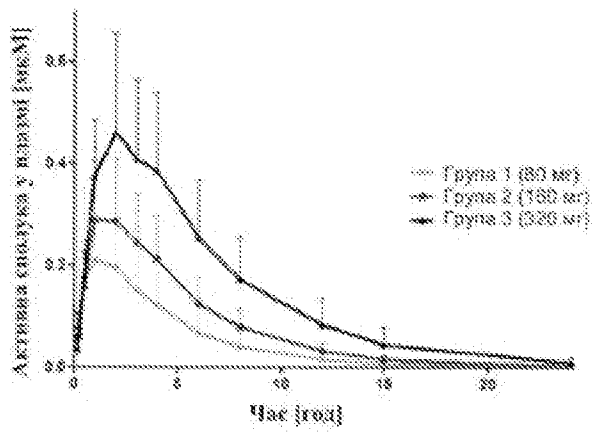
(c) забезпечення роботи небулайзера із забезпеченням розпорошування рідкої фармацевтичної композиції.



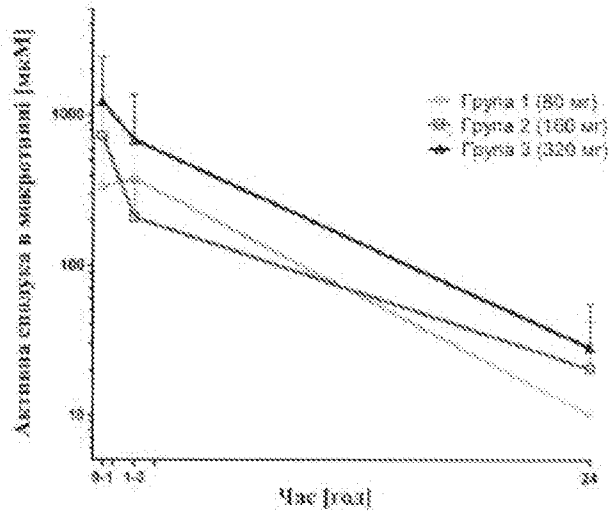
Фіг. 1



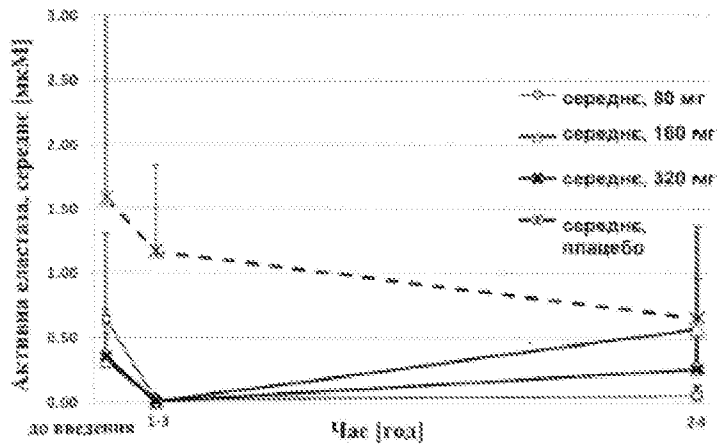
Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5