

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091895 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.25

(51) Int. Cl. *A61K 38/13* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.09

(54) СОСТАВЫ ЦИКЛОСПОРИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА (BOS)

(31) 62/656,226; 18172067.3

(72) Изобретатель:

(32) 2018.04.11; 2018.05.14

Денк Оливер, Бёрнер Герхард (DE),
Яконо Алдо (US)

(33) US; EP

(86) PCT/EP2019/058958

(74) Представитель:

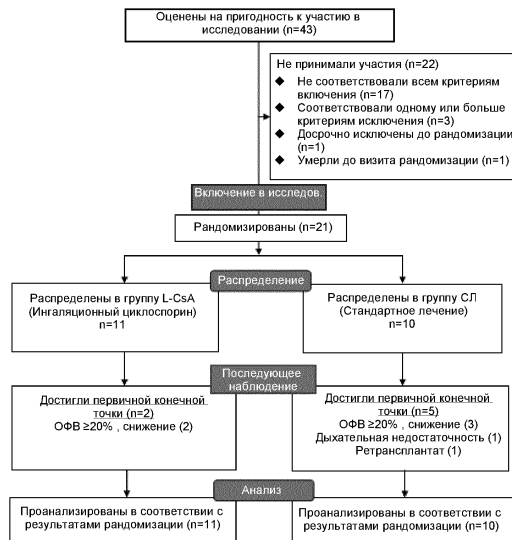
(87) WO 2019/197406 2019.10.17

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

БРЕС ТЕРАПЬЮТИКС ГМБХ (DE)

(57) Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей циклоспорин А (CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, где композицию вводят указанному пациенту при помощи ингаляций указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.



A1

202091895

202091895

A1

СОСТАВЫ ЦИКЛОСПОРИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА (BOS)

Область техники

5 Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим
циклоспорин А (CsA) для применения для предотвращения синдрома облите-
рирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией
легких или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития
BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным
10 BOS.

Уровень техники

Трансплантация легких стала эффективным способом лечения для ряда
хронических заболеваний легких и заболеваний легких в терминальной ста-
15 дии. Способы консервации легких разрабатываются в течение продолжитель-
ного периода времени, что позволило получить удовлетворительные резуль-
таты в краткосрочном периоде (Nachem RR, Trulock EP. Bronchiolitis obliterans
syndrome: pathogenesis и management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:350-
355). Иммуносупрессия является ключевым посттрансплантационным вмеша-
20 тельством, обычно состоящим из режима тройной терапии, включающим цик-
лоспорин А (CsA) или такролимус, азатиоприн или мофетила микофенолат для
системного применения и кортикостероиды (Knoор С, *et al.* Immunosuppressive
therapy after human lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23:159-171).

Возможна как трансплантация одной доли легкого, так и обеих долей
25 легкого. Двусторонняя трансплантация легких показана в случае муковисци-
доза, первичной легочной гипертензии, дефицита альфа-1-антитрипсина, эм-
физемы с глобальной недостаточностью, частых тяжелых инфекций, а также
идиопатического легочного фиброза с осложнением в результате рецидивиру-
ющих инфекций.

Несмотря на системную иммуносупрессивную терапию циклоспорином или такролимусом, азатиоприном или мофетила микофенолатом и кортикостероидами, хроническое отторжение после трансплантации является тяжелым легочным осложнением, служащим основной причиной 30% смертей при трансплантации легких, что делает желательной оценку новых вариантов терапии.

Развитие синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS), основного фактора хронической дисфункции легочного трансплантата, является главной причиной заболеваемости и смертности у выживших в долгосрочном периоде после трансплантации легких и остается главным ограничением для долгосрочного выживания после трансплантации легких. Он возникает у 60-70 % реципиентов, выживших в течение пяти лет. Медиана времени до развития BOS приблизительно равна 18 месяцам. Несмотря на то, что патогенез BOS является многофакторным и до конца не ясен, хроническое отторжение, возникающее в результате иммунозависимых ответов (эпизодов острого отторжения) считается доминирующей причиной BOS (Moffatt-Bruce S., "Invited commentary", *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep; 88(3):964-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.06.014) после трансплантации легких, несмотря на системное применение ингибиторов кальциневрина для иммуносупрессии (Iacono AT, *et al*. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). С момента развития хронического отторжения, поражение дыхательных путей нарастает и становится необратимым, и в результате пациенты умирают от недостаточности трансплантата или пневмонии.

В настоящий момент, не существует удовлетворительных вариантов терапии для эффективного лечения BOS на фоне двусторонней трансплантации легких. Усиленная иммуносупрессия за счет использования общераспространенных лекарственных средств для базисной иммуносупрессии доказала свою неэффективность и в настоящее время ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений в долгосрочной перспективе вследствие повышенной лекарственной нагрузки. Иммуносупрессивные антитела могут быть

полезными для предотвращения острого отторжения легочного трансплантата, но попытки лечения хронического отторжения дали неутешительные результаты. Это является сложным с точки зрения патомеханизма, потому что острое отторжение легочного трансплантата, по сути, является начальным этапом васкулита с вредными реакциями в отношении эпителия кровеносных сосудов. В противоположность этому, существует, хотя все еще не ясное до конца во всех подробностях, согласие о том, что место возникновения хронического легочного отторжения находится в просвете легких, т.е. бронхиолах, и поэтому скорее является бронхиолитом, чем васкулитом. Таким образом, системно вводимым лекарственным средствам необходимо пройти через альвеолярно-капиллярный барьер. Фотоферез часто выбирается как крайняя мера у пациентов с BOS на поздних стадиях и проводится скорее в психологических целях, чем по медицинским показаниям. Поэтому крайне желательны новые способы терапии для предотвращения и лечения хронического отторжения легочного трансплантата, особенно после двусторонней трансплантации легких.

В настоящий момент, медиана выживаемости составляет 4,6 лет у пациентов с односторонней трансплантацией легких, в то время как у пациентов с двусторонней трансплантацией легких она составляет 6,6 лет. Было доказано, что эта разница в выживаемости связана со значительным замедлением начала развития BOS после двусторонней трансплантации легких по сравнению с односторонней трансплантацией легких (Hadjiliadis D, *et al.* Is transplant Operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? *Chest* 2002; 122:1168-1175).

Успешное предотвращение BOS или, в случае уже диагностированного BOS, замедление развития BOS определяется как главное требование для улучшения исхода трансплантации легких.

Предполагается, что наиболее важной причиной BOS является активация Т-лимфоцитов при помощи антигенов главного комплекса гистосовместимости – или иммунозависимых механизмов (Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29:1007-1019; Halloran PF, *et al.* The "injury response": A concept linking nonspecific injury,

acute rejection, and long-term outcomes. *Transplant Proc* 1997; 29:79-81). Из системного применения хорошо известно, что CsA блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов путем ингибирования активности фосфатазы-фермента кальциневрина и уменьшает экспрессию нескольких генов цитокинов (например, для интерлейкина [IL]-2), которые обычно индуцируются при активации Т-клеток.

В то время как большинство трансплантатов солидных органов недоступны для локализованной иммунотерапии, трансплантаты легких являются исключением вследствие их отличительной связи с внешней средой, что делает возможным такой терапевтический вариант как ингаляция.

10 Было сделано предположение, что местное нанесение CsA на легкие может улучшить эффективность с возможностью снижения системного воздействия токсичных иммуносупрессантов (Iacono A, *et al.* Dose related reversal of acute lung rejection by aerosolized ciclosporin. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1690-1698). Циклоспорин А является циклическим полипептидом, состоящим из 11 аминокислот. Он продуцируется как метаболит грибами вида *Beauveria nivea*. Циклоспорин является иммуносупрессантом, относящимся к группе ингибиторов кальциневрина, которые применяются для предотвращения отторжения трансплантата после трансплантации органа в большинстве пост-трансплантационных режимов с начала 1980-х годов в Европе.

20 Применение циклоспорина в аэрозольной форме для предотвращения и лечения заболеваний легких описывается в WO 00/45834 A2. В частности, раскрыта доставка циклоспорина к пересаженному легкому при помощи аэрозольной ингаляции. Циклоспорин может вводиться или в виде сухого порошка или во влажной форме, такой как порошок циклоспорина, аэрозолированный в пропиленгликоле. В документе, однако, ничего не говорится в отношении применения циклоспорина в форме липосомального циклоспорина А. Кроме того, ни один субъект, получающий лечение, не был отмечен как страдающий облитерирующим бронхиолитом.

Из исследования Corcoran *et al.* (Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin. *Eur Respir J* 2004; 23:378-383) было сделано заключение, что периферическое депонирование в легких пропиленгликоля CsA (CsA-PG) в количестве приблизительно 5мг или выше может улучшать функции легких у пациентов, перенесших трансплантацию, в то время, как более низкие дозы приводили к ухудшению. Из последнего исследования, было выведено, что для получения терапевтического эффекта должен быть достигнут эффективный порог ≥ 15 мг/неделю или ≥ 2 мг/сутки CsA, депонированного в периферической части легкого(их).

А.Т. Iacono *et al.* сообщают в *Eur. Resspir. J.* 2004; 23: 384-390 о лечении циклоспорином в аэрозольной форме у реципиентов легких с облитерирующим бронхиолитом. В настоящем исследовании циклоспорин также применялся в форме порошка, растворенного в пропиленгликоле. В частности, отмечалось, что реципиенты с двусторонней трансплантацией легких имели повышенный риск смерти с начала развития облитерирующего бронхиолита по сравнению с реципиентами с односторонней трансплантацией легких.

II фаза клинического исследования с 58 пациентами, перенесшими трансплантацию легких, показала, после проведения лечения в течение двух лет ингаляционным CsA-PG, статистически значимую разницу в выживаемости без бронхиолита и общей выживаемости в пользу лечения CsA-PG по сравнению с плацебо (Iacono AT, *et al.* A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 2006; 354:141-150). В противоположность этому, III фаза многоцентрового клинического исследования не показала большей эффективности, чем при стандартном лечении, когда CsA применяется в качестве дополнительной таргетной терапии для предотвращения хронического отторжения у пациентов, перенесших трансплантацию легких. Результаты настоящего исследования идут вразрез с многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями, которые допускают ожидаемый результат в виде терапевтического ответа. На основе этого результата было сделано заключение о том что, введение аэрозоля циклоспорина этой крайне уязвимой популяции пациентов не лишено недостатков и один или больше из

этих недостатков могут повлиять на результаты исследования. На основе анализа этих недостатков было сделано заключение о том, что применение более удобной системы доставки вводимого лекарственного средства при более частых интервалах в рамках схемы ингаляционной терапии или системного замещения может доказать свою эффективность (Niven RW, *et al.* The challenges of developing an inhaled cyclosporine product for lung transplant patients. *Respiratory Drug Delivery* 2012; 51-60).

В отношении состава CsA-PG, сообщалось о непереносимости пациентом и недостаточного соблюдения пациентом предписанного режима лечения вследствие длительного периода ингаляции вплоть до 30 минут (Corcoran TE. Inhaled delivery of aerosolized cyclosporine. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:11191127). Известно, что пропиленгликоль является гиперосмотическим с возможной непереносимостью пациентами, и поэтому требует медикаментозной подготовки с применением бронходилататора и анестезирующего средства местного действия.

Принимая во внимание данные факторы, был разработан новый липосомальный состав циклоспорина для ингаляционного применения. Состав описан в WO 2007/065588.

Далее, новые ингаляционные системы были предложены для ингаляций CsA, что, как полагают, обеспечит более эффективное депонирование CsA в легких. Примерами таких систем являются небулайзеры с вибрирующей мембраной. Такие ингаляционные системы достигают лучшей направленной доставки лекарственного средства путем образования частиц подходящего размера для максимального депонирования в периферийной части. Также, высокая скорость доставки лекарственного средства из таких устройств позволяет использовать намного более короткие периоды ингаляции, что, как ожидается, является преимуществом в отношении соблюдения пациентом предписанного режима лечения.

В фазе Ib клинического исследования депонирование в легких и фармакокинетика 10 и 20 мг меченого радиоизотопом аэрозолированного липосомального CsA (L-CsA) исследовались у пяти пациентов с двусторонней трансплантацией легких и у семи пациентов с односторонней трансплантацией легких. Аэрозоль генерировали при помощи небулайзера eFlow®. Пациентам вводили однократную дозу 10 или 20 мг липосомального CsA, который хорошо переносился. Было доказано, что $40\pm 6\%$ (для дозы 10 мг) и $33\pm 7\%$ (для дозы 20 мг), соответственно, депонировалось в легком. Это в результате дало в периферической части легкого дозу $2,2\pm 0,5$ мг (для дозы 10 мг) и $3,5\pm 0,9$ мг (для дозы 20 мг), соответственно. Исходя из расчета дозирования один или два раза в сутки по 10 мг номинального количества лекарственного средства L-CsA, может быть достигнуто депонирование в периферической части легкого 14 и 28 мг/неделю, соответственно. Общее время для вдыхания номинальной дозы 10 и 20 мг приблизительно составило 9 ± 1 мин. и 20 ± 5 мин., соответственно. У пациентов с односторонней трансплантацией легких, почти все депонирование (88-90%) происходило в трансплантированной части легкого. Статистически значимых различий между пациентами с односторонней и двусторонней трансплантацией легких не было. Хотя было проведено несколько доклинических и клинических исследований с ингаляционным CsA, выводы в отношении фактической эффективности ингаляционного циклоспорина для пациентов с двусторонней трансплантацией легких являются противоречивыми. Таким образом, имеющиеся на данный момент исследования не позволяют сделать какое-либо заключение в отношении фактической эффективности ингаляционного циклоспорина для лечения хронического отторжения легочного трансплантата и, в частности, синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) после трансплантации легких.

Синдром облитерирующего бронхиолита (BOS), физиологически определяется как устойчивое снижение $ОФВ_1$ на 20% или больше от максимальных посттрансплантационных значений. Существующие схемы лечения иммуносупрессивными средствами остаются по большей части неэффективными. Повы-

шенное количество циклоспорина может депонироваться в легких при ингаляции, дающей более высокие концентрации в дыхательных путях, что может привести к более высокой эффективности при лечении BOS.

В WO 2016/146645 A1 раскрывается жидкий состав циклоспорина для применения в качестве аэрозоля для ингаляций в способе предотвращения или лечения хронического отторжения легочного трансплантата у пациентов с односторонней трансплантацией легких. Согласно частным вариантам реализации, хроническое отторжение легочного трансплантата характеризуется синдромом облитерирующего бронхиолита (BOS). Однако, притом что в документе подчеркивается неожиданно успешное лечение субпопуляции пациентов с односторонней трансплантацией легких, нельзя сделать заключение для лечения пациентов с двусторонней трансплантацией легких, в частности, для тех пациентов с двусторонней трансплантацией легких, у которых уже развился синдром облитерирующего бронхиолита (BOS). Принимая во внимание раскрываемую информацию, успешное лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких, у которых уже развился синдром облитерирующего бронхиолита, не представляется возможным.

A. Iacono et al. сообщают в The Journal of Heart и Lung Transplantation, Vol 37, No 4S, 211 о стабилизации функции легких и улучшении выживаемости благодаря аэрозольному липосомальному циклоспорину А (L-CsA) при синдроме облитерирующего бронхиолита. В документе, однако, ничего не говорится о результатах исследования и, следовательно, об эффективности лечения в отношении частных субпопуляций пациентов, а именно реципиентов с односторонней трансплантацией легких или реципиентов с двусторонней трансплантацией легких.

Следовательно, все еще существует потребность в предотвращении или эффективном лечении синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) при его развитии и диагностировании у пациентов, которые перенесли двустороннюю трансплантацию легких. Поэтому, задачей настоящего изобретения является обеспечение средств для успешного предотвращения или лечения, в частности, пациентов с двусторонней трансплантацией легких, у которых уже развивается

или диагностирован BOS, в частности, с более тяжелыми формами BOS, такими как BOS 1 или BOS 2. Другие задачи настоящего изобретения станут очевидными в виду настоящего описания.

5

Сущность изобретения

Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей липосомальный циклоsporин А (L-CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляции указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоsporина А.

15

Согласно второму аспекту, настоящее изобретение относится к способу предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, способу, включающему этапы

20

(a) выявления пациента, перенесшего двустороннюю трансплантацию легких и с повышенным риском развития или с последующим развитием BOS, в частности, BOS I степени или выше; и

(b) введения указанному пациенту терапевтически эффективной дозы аэрозольного липосомального циклоsporина А (L-CsA) путем ингаляций.

25

Краткое описание чертежей

На Фиг. 1 показана диаграмма, на которой сведены подробности включения пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких в клиническое исследование, как далее описано ниже;

На Фиг. 2 показан график Каплана-Майера вероятности выживаемости пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких с прогрессирующим BOS, у которых был диагностирован BOS в течение 48-недельного периода исследования;

5 На Фиг. 3 показан график Каплана-Майера вероятности бессобытийной выживаемости пациентов с двусторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован BOS;

10 На Фиг. 4 показан график Каплана-Майера вероятности бессобытийной выживаемости пациентов с односторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован BOS;

На Фиг. 5 показан график Каплана-Майера вероятности общей выживаемости пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован BOS через 5 лет после рандомизации;

15 На Фиг.6 показан анализ тенденции деструкции трансплантата в процессе изменения значений абсолютного $\Phi O B_1$ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы стандартного лечения (СЛ) (нижний график; «СЛ»);

20 На Фиг.7 показан анализ тенденции деструкции трансплантата в процессе изменения значений абсолютного $\Phi O B_1$ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с двусторонней трансплантацией легких в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы стандартного лечения (СЛ) (нижний график; «СЛ»); и

25 На Фиг.8 показан анализ тенденции деструкции трансплантата в процессе изменения значений абсолютного $\Phi O B_1$ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с односторонней трансплантацией легких в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы стандартного лечения (СЛ) (нижний график; «СЛ»).

Подробное описание изобретения

5 Следующие термины или выражения в контексте настоящего документа, как правило, должны истолковываться, как указано в данном разделе, если не дано иное определение в описании изобретения или если в конкретном контексте не указывается или не требуется иное определение:

10 Термины «включают», «включает» и «включающий» в контексте настоящего документа являются так называемым «закрытым языком», означающим, что присутствуют только указанные компоненты. Термины «содержат», «содержит» и «содержащий» в контексте настоящего документа являются так называемым «открытым языком», означающим, что также может присутствовать или не присутствовать один или более других компонентов.

15 Термин «активный фармацевтический ингредиент» (также именуемый «АФИ» на протяжении настоящего документа) означает любой тип фармацевтически активного соединения или производного, который является полезным для предотвращения, диагностики, стабилизации, лечения, или – говоря в общем, ведения состояния, нарушения или заболевания.

20 Термин «терапевтически эффективное количество» в контексте настоящего документа означает дозу, концентрацию или активность, которая является полезной для получения желаемого фармакологического эффекта. В контексте настоящего изобретения, термин «терапевтически эффективный» также включает профилактическое действие. Терапевтическая доза должна определяться в зависимости от применения у отдельных пациентов. В зависимости от
25 природы и тяжести заболевания, пути введения, а также роста и состояния пациента, терапевтическая доза должна устанавливаться известным специалисту способом.

В контексте настоящего изобретения, «фармацевтическая композиция» является препаратом, по меньшей мере, из одного АФИ и, по меньшей мере, из одного вспомогательного вещества, которое, в самом простом случае, может быть, например, жидким носителем на водной основе, таким как вода или солевой раствор.

Формы единственного числа не исключают множественного числа; т.е., формы единственного числа следует понимать, как включающие объекты во множественном числе, если контекст не указывает со всей очевидностью и не требует иного. Другими словами, все ссылки на характеристики или ограничения в единственном числе настоящей раскрываемой информации должны включать соответствующие характеристики или ограничения во множественном числе, и наоборот, если они не были точно определены иначе, или их можно понять со всей очевидностью в противоположном смысле из контекста, в котором сделано указание. Формы единственного числа в этом контексте имеют такое же значение как «по меньшей мере, один» или «один и более», если не указано иное. Например, указание на «один ингредиент» включает смеси ингредиентов, и тому подобное.

Выражения «один вариант реализации», «вариант реализации», «частный вариант реализации» и тому подобные означают, что конкретная особенность, свойство или характеристика, или конкретная группа или комбинация особенностей, свойств или характеристик, как указано в сочетании с соответствующим выражением, представлена, по меньшей мере, в одном из вариантов реализации изобретения. Распространенность этих выражений в различных частях на протяжении всего настоящего описания не обязательно относится к одному и тому же варианту реализации. Кроме того, отдельные особенности, свойства или характеристики могут сочетаться любым подходящим способом в одном или более вариантах реализации.

Термин «лечение», в контексте настоящего документа включает терапевтическое вмешательство, способное осуществлять лечение заболевания, состояния или симптома; но также положительную динамику, улучшение, контроль, контроль развития и т.п.

Термин «предотвращение» включает предотвращение или замедление развития заболевания, состояния или симптома, или предотвращения дальнейшего роста и распространения и повторного возникновения или развития после первичного устранения причины заболевания, состояния или симптома.

5 Термины «пациент» и «субъект» в контексте настоящего документа применяются как синонимы. Как правило, эти термины относятся к человеку. Однако изобретение не ограничивается только человеком и при необходимости может применяться для животных.

10 Термины «по существу», «примерно», «приблизительно», «по существу» и тому подобные в сочетании с признаком или значением включают точный признак или точное значение, а также любой признак или значение, находящееся в границах диапазона нормальных значений или вариаций, допустимых в соответствующей области техники. Например, «по существу без воды» означает, что вода намеренно не включена в состав, но нельзя исключить присут-
15 ствие остаточной влаги.

В контексте настоящего документа применение термина «примерно» или «приблизительно» регулирует вариации, допускаемые в фармацевтической индустрии и присущие фармацевтическим продуктам, такие как различия в содержании вследствие производственных отклонений и/или обусловленном
20 временем разложением продукта. Термин предусматривает любую вариацию, которая в практике фармацевтических продуктов позволяет продукту пройти оценку на соответствие биоэквивалентности указанной активности заявленного продукта у млекопитающих.

«Носитель», в контексте настоящего документа, может в общем случае
25 означать любое соединение, конструкцию или материал, являющееся частью состава, которое способствует, обеспечивает или улучшает доставку биологически активного соединения или материала.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает, что соединение или смесь является пригодным для получения фармацевтической композиции, ко-
30 торая является в целом безопасной, нетоксичной и не является биологически

или иным образом нежелательной и включает то, что является приемлемым для фармацевтического применения для человека.

В самом широком смысле, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей циклоспорин А (CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляции указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.

Далее, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей циклоспорин А (CsA) для применения для лечения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляции указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.

Согласно первому аспекту, в частности, настоящее изобретение относится к композиции, содержащей липосомальный циклоспорин А (L-CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляции указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А (CsA).

Композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат циклоспорин А (CsA) или, в частности, липосомальный CsA (L-CsA) в тера-

пептически эффективной дозе или количестве, как описано далее и как по-
дробно описано, например, в вышеуказанном WO 2007/065588. Фармацевтиче-
ские композиции для применения согласно настоящему изобретению в част-
ных вариантах реализации, могут являться жидкими композициями. В этих ва-
5 вариантах реализации, композиции для применения согласно настоящему изоб-
ретению содержат L-CsA и жидкий носитель или несущую среду, в которой L-
CsA можно растворить, диспергировать или суспендировать. В частных вариан-
тах реализации, эти композиции содержат терапевтически эффективную дозу
CsA, водный жидкий носитель, первый усилитель растворимости, выбранный
10 из группы фосфолипидов и второй усилитель растворимости, выбранный из
группы неионогенных поверхностно-активных веществ для образования липо-
сомально солюбилизованного CsA (L-CsA).

Фосфолипиды, которые могут быть включены в композиции для приме-
нения согласно настоящему изобретению являются, в частности, смесями при-
15 родных или обогащенных фосфолипидов, например, лецитинами, такими, как
поставляемый на рынок Phospholipon G90, 100, или Lipoid 90, S 100. Соответ-
ственно, в предпочтительных вариантах реализации, фосфолипиды, которые
могут содержаться в композициях для применения согласно настоящему изоб-
ретению могут быть выбраны из группы фосфолипидов, являющихся смесью
20 природных фосфолипидов.

Фосфолипиды являются амфифильными липидами, которые содержат
фосфор. Известные также как фосфатиды, они играют важную роль в природе,
в частности, в качестве образующих два слоя компонентов биологических мем-
бран и часто применяются в фармацевтических целях те фосфолипиды, кото-
25 рые являются химическими производными фосфатидной кислоты. Последние
являются (как правило, двойным) ацилированным глицерин-3-фосфатом, в ко-
тором остатки жирных кислот могут быть разной длины. Производными фос-
фатидной кислоты являются, например, фосфохолины или фосфатидилхолины,
в которых фосфатная группа дополнительно этерифицирована холином, а
30 также фосфатидилэтаноламин, фосфатидилинозитолы и т.д. Лецитины явля-

ются природными смесями различных фосфолипидов, которые обычно содержат высокое количественное отношение фосфатидилхолинов. Предпочтительными фосфолипидами согласно настоящему изобретению являются лецитины, а также чистые или обогащенные фосфатидилхолины, такие как димиристоил-
5 фосфатидинхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и дистеароилфосфатидинхолин.

В частных вариантах реализации, первый усилитель растворимости, выбранный из группы фосфолипидов, включенный в композиции для применения согласно настоящему изобретению может быть выбран из группы фосфо-
10 липидов и может являться лецитином, в частности, лецитин-содержащими остатками ненасыщенных жирных кислот. В других предпочтительных вариантах реализации, мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, является лецитином, выбранным из группы, состоящей из соевого лецитина, Lipoid S100, Phospholipon® G90, 10, предпочтительно Lipoid S100, или
15 сопоставимого лецитина. В других предпочтительных вариантах реализации, мембранообразующее вещество, выбранное из группы фосфолипидов, является выбранным из Lipoid S100, Lipoid S75, в частности, Lipoid S100.

В частных вариантах реализации, массовое отношение мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, как описано выше по
20 отношению к CsA, выбирается в диапазоне приблизительно от 8:1 приблизительно до 11:1, приблизительно от 8,5:1 приблизительно до 10:1, например, приблизительно 13:1.

Фармацевтические композиции для применения согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать второй усилитель растворимости или два или более различных усилителей растворимости, выбранных из
25 группы неионогенных поверхностно-активных веществ. Неионогенные поверхностно-активные вещества имеют – как другие поверхностно-активные вещества – по меньшей мере, одну достаточно гидрофильную и, по меньшей мере, одну достаточно липофильную часть молекулы. Они представляют собой моно-
30 мерные, низкомолекулярные неионогенные поверхностно-активные вещества и неионогенные поверхностно-активные вещества, имеющие олигомерную или

полимерную структуру. Примеры подходящих неионогенных поверхностно-активных веществ, которые могут быть включены в настоящее изобретение, включают алкиловые эфиры полиоксиэтилена, полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирной кислоты, такие как, например, полиоксиэтилена сорбитанолеат, эфиры сорбита и жирной кислоты, полноксамеры, витамин E-TPGS (D- α -токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат) и тилоксапол.

В частных вариантах реализации, второй усилитель растворимости, выбранный из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, может быть выбран из группы полисорбатов и витамина E-TPGS, предпочтительно выбирают из группы полисорбатов. В особо предпочтительном варианте реализации, усилитель растворимости, выбранный из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, является полисорбатов 80.

В частных вариантах реализации настоящих фармацевтических композиций, количество первого мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, больше, чем количество второго усилителя растворимости, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ. В примерах вариантов реализации, массовое отношение первого мембранообразующего вещества, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитина, относительно усилителя растворимости, выбранного из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно полисорбата, выбирают в диапазоне приблизительно от 15:1 приблизительно до 9:1, предпочтительно приблизительно от 14:1 приблизительно до 12:1, например, приблизительно 13:1.

В других частных вариантах реализации, массовое отношение (суммарного количества) первого усилителя растворимости, выбранного из группы фосфолипидов, ко второму усилителю растворимости, выбранному из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, с одной стороны, и CsA, с другой стороны выбирают в диапазоне приблизительно от 5:1 приблизительно до 20:1, предпочтительно приблизительно от 8:1 приблизительно до 12:1 и более предпочтительно приблизительно 10:1.

Еще в других частных вариантах реализации, массовое отношение первого усилителя растворимости, выбранного из группы фосфолипидов, предпочтительно лецитином, ко второму усилителю растворимости, выбранному из группы неионогенных поверхностно-активных веществ, предпочтительно полисорбатом и CsA выбирают в диапазоне приблизительно от 15:1:1,5 приблизительно до 5:0,3:0,5, и предпочтительно приблизительно 9:0,7:1.

В частных вариантах реализации, композиции, или в частности, жидкие композиции для применения согласно настоящему изобретению содержат циклоспорин А (CsA) в форме липосомального циклоспорина А (L-CsA) или, другими словами, в липосомально солюбилизированной форме. Следовательно, в частных вариантах реализации, жидкая композиция для применения, согласно настоящему изобретению, представляет собой липосомальный состав. Липосомы, содержащие CsA, или другими словами, липосомальные CsA (L-CsA) образуются преимущественно фосфолипидами, входящими в состав композиции и являются предпочтительно однослойными липосомами. Липосомы предпочтительно имеют средний диаметр не больше приблизительно 100 нм, при измерении в качестве z-средней при помощи фотонной корреляционной спектроскопии с применением, например, устройства Malvern ZetaSizer, и коэффициент полидисперсности не больше приблизительно 0,5, предпочтительно не больше приблизительно 0,4 также при измерении при помощи фотонной корреляционной спектроскопии.

В частных вариантах реализации, жидкая композиция для применения согласно настоящему изобретению содержит водный жидкий носитель. Жидкий носитель может содержать воду и, необязательно один или более физиологически приемлемых органических растворителей, таких как этанол или пропиленгликоль. В предпочтительных вариантах реализации, однако, настоящие фармацевтические композиции, в частности, в форме жидких фармацевтических композиций, не содержат или по существу не содержат органических растворителей, в частности, не содержат пропиленгликоль, или содержат только этанол в качестве органического растворителя.

Жидкая композиция для применения согласно настоящему изобретению может необязательно быть получена обеспечением водного раствора или суспензии CsA в подходящем жидком носителе, предпочтительно подходящем водном жидком носителе, и растворением CsA после добавления по меньшей мере одного фосфолипида и по меньшей мере одного неионогенного поверхностно-активного вещества, как описано выше, в форме липосом.

В частных вариантах реализации, жидкая композиция для применения согласно настоящему изобретению необязательно может быть получена из соответствующего твердого состава для разведения, содержащего смешивающийся или вступающий во взаимодействие L-CsA с водным растворителем или носителем непосредственно перед ингаляцией. Следовательно, в частных вариантах реализации, жидкую композицию, содержащую липосомальный CsA (L-CsA) для применения согласно настоящему изобретению получают разведением липосомального циклоспорина A(L-CsA), предпочтительно L-CsA в лиофилизированной форме.

Твердый состав для разведения, содержащий L-CsA, может быть получен любым способом, подходящим для удаления растворителя из жидкого состава. Примеры предпочтительных способов для получения таких твердых составов или композиций, однако, включают лиофилизацию и сушку распылением. Предпочтительно используют лиофилизацию.

Для защиты активного ингредиента в течение процесса сушки, может быть полезным включить в состав лиопротективные и/или объемообразующие агенты, такие как сахар или сахарный спирт, в частности сахарозу, фруктозу, глюкозу, трегалозу, маннит, сорбит, изомальт или ксилит. Из этих агентов, в частности, предпочтительна сахароза.

Часть твердой композиции, содержащей эффективное количество активного соединения, в частности, CsA, представленный в форме L-CsA (т.е. однократная доза) предпочтительно растворяют или диспергируют в вышеуказанном водном жидком носителе. В частных вариантах реализации, водный жид-

кий носитель имеет объем, не превышающий приблизительно 10 мл. Предпочтительно, эффективное количество или однократную дозу CsA или L-CsA растворяют или диспергируют в объеме, не превышающем приблизительно 5 мл, не превышающем приблизительно 4 мл, или даже не превышающем приблизительно 3 мл водного жидкого носителя. Объем водного жидкого носителя, требуемого для разведения твердого состава L-CsA, будет зависеть от дозы активного ингредиента, а также от желаемой концентрации. Если для терапевтического эффекта требуется меньшая доза, для растворения или диспергирования твердого состава, содержащего L-CsA, может быть достаточно меньшего объема водного жидкого носителя.

В частных вариантах реализации, водный раствор предпочтительно применяют в качестве водного жидкого носителя для разведения. Следовательно, в предпочтительных вариантах реализации жидких композиций настоящего изобретения, водный жидкий носитель представляет собой солевой раствор.

В частных вариантах реализации, солевой раствор применяют в качестве водного жидкого носителя, в котором концентрацию натрия хлорида регулируют для получения выхода жидкого состава с физиологически приемлемой осмоляльностью и переносимостью после разведения. Осмоляльность жидких композиций для применения, согласно настоящим изобретениям, в предпочтительных вариантах реализации находится в диапазоне приблизительно от 450 приблизительно до 550 мОсмол/кг. Гипо- и гипер-осмоляльность в известной степени, однако, может в большинстве случаев все еще переноситься. Присутствие анионов пермеата (таких как хлорид) в концентрации от 31 до 300 ммоль может улучшить переносимость (Weber et al. "Effect of nebulizer type и antibiotic concentration on device performance", Paediatric Pulmonology 23 (1997) 249-260). Гиперосмотический состав фактически может быть предпочтителен для конкретных применений. Например, осмоляльность разведенной жидкой композиции для применения, согласно настоящему изобретению, может варьироваться от 150 до 800 мОсмол/кг. Предпочтительно, водная жидкая композиция имеет осмоляльность приблизительно от 250 приблизительно до 700 мОсмол/кг, или приблизительно от 250 до 600 мОсмол/кг. Наиболее предпочтительно, водная

жидкая композиция для применения согласно настоящему изобретению имеет осмоляльность приблизительно от 400 приблизительно до 550 мОсмол/кг.

В частных вариантах реализации, жидкая композиция для применения согласно настоящему изобретению представляет собой водный раствор, кото-
5 рый по существу состоит из солевого раствора. В этих частных вариантах ре-
ализации, а также в других вариантах реализации, в которых водный жидкий
носитель дополнительно содержит компоненты или растворители, concentra-
ция натрия хлорида может варьироваться приблизительно от 0,1 приблизи-
тельно до 0,9 % (w/v). Предпочтительно, применяют солевой раствор с концен-
10 трацией натрия хлорида приблизительно 0,25 % (w/v), где термин «w/v» озна-
чает массу растворенного натрия хлорида на объем жидкого носителя, содер-
жащегося в одной жидкой композиции.

В случаях, когда жидкую композицию готовят разведением сухого со-
става, в зависимости от осмоляльности состава до сушки, концентрация натрия
15 хлорида может также варьироваться приблизительно от 0,1 приблизительно
до 0,9 % (w/v). Предпочтительно, применяют 0,25 % (w/v) солевой раствор, как
описано выше.

При применении для получения жидких композиций для применения со-
гласно настоящему изобретению твердая композиция, содержащая CsA, пред-
20 почтительно в форме L-CsA, для разведения может являться частью фармацев-
тического набора. Такой набор предпочтительно представляет собой твердую
композицию в сочетании с жидким водным носителем для разведения. Такой
набор для получения жидкой композиции для введения в качестве аэрозоля
описывается в WO 03/035030.

25 После разведения, состав CsA или, в частности, L-CsA должен иметь ту же
композицию, как и до сушки. В случае если состав является липосомальным со-
ставом, он также после разведения должен содержать липосомы. Предпочти-
тельно, чтобы размер липосом равнялся размеру липосом до сушки и после раз-
ведения. В отношении размера липосом, является особо предпочтительным,

чтобы размер липосом при измерении в качестве z-средней при помощи фотонной корреляционной спектроскопии был от 40 до 100 нм, демонстрируя одинаковое распределение по размерам (коэффициент полидисперсности < 0,4) после замещения 0,25 % (w/v) солевым раствором.

5 Неожиданно было обнаружено, что жидкая композиция, содержащая, в частности, липосомальный циклоспорин A(L-CsA), как описано выше, является полезной для способа для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с
10 двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляции указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина A(Cs-A).

Согласно настоящему изобретению, синдром облитерирующего бронхиолита (также именуемый в настоящем документе «BOS») может быть эффективно предотвращен или излечен, предпочтительно излечен, у пациентов с двусторонней трансплантацией легких или развитие BOS может быть эффективно предотвращено или замедлено у пациентов, перенесших двустороннюю трансплантацию легких (также именуемых в настоящем документе «пациенты
20 с двусторонней трансплантацией легких») и у пациентов с диагностированным BOS, в частности, BOS 1 или BOS 2.

Неожиданно было обнаружено, при сравнении пациентов, перенесшими одностороннюю трансплантацию легких (также именуемыми в настоящем документе «пациенты с односторонней трансплантацией легких»), в частности, с
25 пациентами с диагностированным BOS, лечение или, в частности, предотвращение или замедление развития проявленного BOS может быть достигнуто с большей эффективностью у пациентов с двусторонней трансплантацией легких. В частности, значительное замедление или даже предотвращение развития проявленного BOS достигается у тех пациентов с двусторонней трансплантацией легких, которые делают ингаляцию жидким составом липосомального
30

циклоспорина А для применения, согласно настоящему изобретению, в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии (также именуемой в настоящем документе «стандартное лечение» или «СЛ»). Сопоставимое замедление или предотвращение BOS не было обнаружено в тех же временных рамках в популяции с двусторонней трансплантацией легких, получавшей только стандартную иммуносупрессивную терапию или при сравнении с пациентами с односторонней трансплантацией легких, или при лечении содержащими L-CsA композициями для применения, согласно настоящему изобретению, или при получении только СЛ.

10 Необходимо отметить, что различный эффект композиции циклоспорина для ингаляций для применения согласно настоящему изобретению с точки зрения типа трансплантации (двусторонняя в сравнении с односторонней трансплантацией легких) был совершенно неожиданным и непредвиденным, принимая во внимание более ранние результаты клинических исследований, раскрытых в WO 2016/146645.

15 Согласно настоящему изобретению, жидкие композиции, содержащие L-CsA, являются полезными для способа для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациентов с двусторонней трансплантацией легких или для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS. В предпочтительных вариантах реализации, однако, жидкие композиции, содержащие L-CsA для применения, согласно настоящему изобретению, являются полезными для способа для лечения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS. Наличие BOS можно определить на основании спирометрических измерений объема форсированного выдоха (ОФВ). Предпочтительно, применяют снижение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) в качестве индикатора наличия BOS и, следовательно, риска хронического отторжения легочного трансплантата. Измерения ОФВ₁ могут быть выполнены согласно действующим рекомендациям по спирометрии Американского торакального общества

(ATS)/Европейского респираторного общества (ERS). Объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) выражается в литрах (л).

Наличие BOS рассматривается, если присутствует устойчивое снижение ОФВ₁, по меньшей мере, на 20% от максимальных значений пациента в отсутствие других причин. BOS может быть подтвержден, по меньшей мере, двумя измерениями ОФВ₁, которые проводили, по меньшей мере, с трехнедельными интервалами. Максимальными посттрансплантационными значениями являются два лучших значения ОФВ₁, которые проводили, по меньшей мере, с трехнедельными интервалами. Измерения ОФВ₁ должны быть подтверждены и проведены, по меньшей мере, с трехнедельными интервалами. Введение бронходилататоров должно быть прекращено до оценки ОФВ₁. Можно предположить, что снижение ОФВ₁ вследствие причин иных, чем хроническое отторжение, таких как острое отторжение, или лимфоцитарный бронхит или инфекция будет отвечать на соответствующее консервативное лечение и, что устойчивое необратимое ухудшение функции связано с развитием хронического отторжения и BOS.

На основе процентного отношения падения ОФВ₁ возможно создание классификационной шкалы BOS (Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21(3): 297-310). Могут применяться следующие определения и критерии:

- BOS 0: ОФВ₁ > 90% от исходного
- BOS 0-р: ОФВ₁ от 81% до 90% от исходного
- BOS 1: ОФВ₁ от 66% до 80% от исходного
- BOS 2: ОФВ₁ от 51% до 65% от исходного
- BOS 3: ОФВ₁ от 50% или менее от исходного

Композиции для применения, согласно настоящему изобретению, могут быть полезны для способа для лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS в целом, а именно, или степени BOS, такой как BOS 0, BOS

0-р, BOS 1, BOS 2 или BOS 3 и предпочтительно для BOS 1, BOS 2 или BOS 3. В частных вариантах реализации, однако, жидкая композиция для применения, согласно настоящему изобретению, в частности, является полезной для лечения пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS 0-р или выше, предпочтительно BOS 1 или BOS 2. В других частных вариантах реализации, жидкая композиция для применения, согласно настоящему изобретению, в частности, является полезной для лечения пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS 0-р или BOS 1.

Фактически, для того, чтобы лечить как пациентов с односторонней, так и с двусторонней трансплантацией легких как одну популяцию в рамках одного исследования, доза, вводимая пациентам с односторонней трансплантацией легких, предпочтительно составляет приблизительно половину дозы, вводимой пациентам с двусторонней трансплантацией легких. Так как активное соединение CsA обладает местным эффектом, ожидается, что такой же эффект будет получен с дозой, сниженной наполовину, в случае когда поверхность мишени также уменьшится наполовину. Другими словами, ожидалось, что будет получен одинаковый эффект у пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких, когда доза будет скорректирована в зависимости от типа трансплантации. Тем не менее, даже при введении сопоставимой дозы, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что эффект циклоспорина для ингаляций при предотвращении или замедлении развития проявленного BOS, в частности BOS 1 или BOS 2 был намного более выражен в популяции с двусторонней трансплантацией легких.

Было неожиданно обнаружено, что композиции для применения, согласно настоящему изобретению, могут предотвращать или значительно замедлять или уменьшать развитие BOS, в частности BOS 1 или BOS 2 с момента проявления и диагностирования после двусторонней трансплантации легких при сравнении с традиционным лечением с применением только стандартной иммуносупрессивной терапии (СЛ) или при сравнении с пациентами с односторонней трансплантацией легких.

Следовательно, композиции, содержащие CsA или L-CsA для применения, согласно настоящему изобретению, применяемые для лечения пациентов с двусторонней трансплантацией легких, могут вносить значительный вклад в увеличение и максимальное повышение вероятности выживаемости и времени выживания для пациентов с повышенным риском развития или с развитием BOS, в частности BOS 1 или BOS 2 после двусторонней трансплантации легких и, таким образом, снизить или свести к минимуму развитие и прогрессию хронического отторжения легочного трансплантата. Композиция для применения, согласно настоящему изобретению, может вводиться согласно заранее заданному режиму дозирования. В частности, композиция может вводиться пациенту с двусторонней трансплантацией легких конкретное количество раз в течение каждой недели лечения. Например, композиция может вводиться три раза в неделю. В предпочтительных вариантах реализации, композицию для применения, согласно настоящему изобретению, вводят ежедневно. В частном варианте реализации, композицию для применения, согласно настоящему изобретению, вводят указанному пациенту с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития BOS или с диагностированным BOS два или даже несколько раз в сутки.

Композиция, предпочтительно жидкая композиция для применения, согласно настоящему изобретению, предпочтительно имеет концентрацию CsA в диапазоне приблизительно от 0,5 приблизительно до 10 мг/мл, или другими словами, жидкая композиция содержит CsA в форме L-CsA в концентрации приблизительно от 0,5 приблизительно до 10 мг/мл, предпочтительно приблизительно от 1 приблизительно до 6 мг/мл, и более предпочтительно, приблизительно от 1 приблизительно до 5 мг/мл. Наиболее предпочтительно, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, содержит CsA (в форме L-CsA) в концентрации приблизительно 4 мг/мл.

Объем однократной дозы композиции для применения, согласно настоящему изобретению, является предпочтительно низким для того, чтобы сделать возможным короткий период распыления. Объем, также именуемый

«объем дозы» или «объем единицы дозы», или «объем однократной дозы» следует понимать как объем, который предназначен для применения для одного единственного введения. Однократная доза определяется как доза CsA (в форме L-CsA) в композиции, в частности, жидкой композиции, залитой в небулайзер для одного единственного введения. В частности, объем однократной дозы может быть менее 10 мл. Предпочтительно, объем находится в диапазоне приблизительно от 0,3 приблизительно до 3,5 мл, более предпочтительно приблизительно от 1 приблизительно до 3 мл. Например, объем составляет 1,25 мл или приблизительно 2,5 мл. В случае если композиция получена после разведения, объем жидкого носителя, предпочтительно водного жидкого носителя или даже более предпочтительно солевой раствор для разведения должен быть приведен в соответствие с желаемым объемом разведенной композиции.

Терапевтически эффективная однократная доза CsA, содержащаяся в композиции для применения, согласно настоящему изобретению, предпочтительно варьируется приблизительно от 1 мг приблизительно до 15 мг в сутки для пациентов с односторонней трансплантацией легких. Наиболее предпочтительно, эффективная однократная доза приблизительно 10 мг CsA в сутки может применяться у пациентов с односторонней трансплантацией легких. Обнаружено, что такие дозы хорошо переносятся пациентами с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS.

Терапевтически эффективная суточная доза CsA для введения пациентам с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS может варьироваться от 2 мг до 30 мг. Следовательно, в предпочтительных вариантах реализации, CsA вводят в эффективной суточной дозе в диапазоне от 2 до 30 мг или в эффективной суточной дозе в диапазоне от 5 до 30 мг. В предпочтительном варианте реализации, эффективная суточная доза приблизительно от 20 мг CsA может вводиться пациентам с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS. Следует понимать, что в тех случаях, когда CsA вводят в форме L-CsA все количества, как указано выше, соотносятся с количеством CsA, содержащемся в липосомах.

Композиции или, более предпочтительно, жидкие композиции для применения, согласно настоящему изобретению, могут быть эффективно переведены в аэрозольное состояние и вводиться при помощи небулайзера, который может перевести раствор, коллоидный состав или суспензию, такую как композиция согласно настоящему изобретению, содержащие CsA в форме L-CsA, в высоко респирабельную фракцию, которая способна достигать периферии легких. Практически могут применяться струйный небулайзер, ультразвуковой небулайзер, пьезоэлектрический небулайзер, электрогидродинамический небулайзер, мембранный небулайзер, электронный мембранный небулайзер, или электронный небулайзер с вибрирующей мембраной. Примеры подходящих небулайзеров включают семейства устройств SideStream® (Philips), AeroEclipse® (Trudell), LC Plus® (PARI), LC Star® (PARI), LC Sprint® (PARI), I-Neb® (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air® U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), AeroNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen), и AeroDose® (Aerogen).

Предпочтительно, однако, в частности, в случаях, когда жидкие композиции, содержащие L-CsA, необходимо распылять, применять пьезоэлектрический небулайзер, электрогидродинамический небулайзер, мембранный небулайзер, электронный мембранный небулайзер, или электронный небулайзер с вибрирующей мембраной. В этих случаях, подходящие небулайзеры включают семейства устройств I-Neb® (Philips/Respironics), IH50 (Beurer), MicroMesh® (Health & Life, Schill), Micro Air® U22 (Omron), Multisonic® (Schill), Respimat® (Boehringer), eFlow® (PARI), AeroNebGo® (Aerogen), AeroNeb Pro® (Aerogen), и AeroDose® (Aerogen). В предпочтительных вариантах реализации, для направленного воздействия лекарственного средства CsA, или как такового или в форме липосомального CsA (L-CsA), на нижние дыхательные пути, композицию для применения, согласно настоящему изобретению, распыляют при помощи электронного небулайзера с вибрирующей мембраной. В частном предпочтительном варианте реализации, жидкую композицию для применения, согласно настоящему изобретению, распыляют при помощи небулайзера eFlow® (PARI Pharma GmbH).

Небулайзер eFlow® распыляет жидкий лекарственный состав, такой как композиции согласно настоящему изобретению, при помощи перфорированной вибрирующей мембраны, в результате чего образуется аэрозоль с низким баллистическим импульсом и высоким процентным соотношением частиц с размерами в респирабельном диапазоне, обычно менее 5 мкм. Небулайзер eFlow® разработан для более быстрого и эффективного распыления лекарственного средства, благодаря более высокой скорости распыления, более низкой потере лекарственного средства и более высокому процентному соотношению доступности лекарственного средства в виде доставленной дозы (ДД) и вдыхаемой дозы (ВД) по сравнению с традиционными небулайзерами, такими как струйные небулайзеры.

Предпочтительно, подходящий небулайзер, в частности, небулайзер с вибрирующей мембраной, может доставлять такую однократную дозу со скоростью, по меньшей мере, приблизительно 0,1 мл/мин или, при условии, что относительная плотность композиции в норме будет приблизительно 1, при скорости, по меньшей мере, равной приблизительно 100 мг/мин. Более предпочтительно, небулайзер может создавать производительность, по меньшей мере, равную 0,15 мл/мин или 150 мг/мин, соответственно. В других вариантах реализации, производительность небулайзера является, по меньшей мере, приблизительно равной 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1 мл/мин.

Следовательно, производительность небулайзера следует выбирать для достижения короткого периода распыления жидкой композиции. Очевидно, период распыления будет зависеть от объема композиции, которая должна быть преобразована в аэрозоль, и производительности. Предпочтительно, небулайзер должен быть выбран или приведен в соответствие, для того, он мог преобразовывать в аэрозоль объем жидкой композиции, содержащей эффективную дозу активного соединения, в течение не больше приблизительно 20 минут. Более предпочтительно, период распыления для однократной дозы не превышает приблизительно 10 минут. Еще более предпочтительно, период распыления для однократной дозы не превышает приблизительно 5 мин.

Помимо обеспечения высокой доставленной дозы и короткого периода распыления, небулайзер для введения CsA в форме L-CsA предпочтительно сконструирован таким образом, чтобы не допускать загрязнения окружающей среды CsA. С этой целью, на клапан выдоха небулайзера можно установить

5 фильтрующее устройство.

В предпочтительном варианте реализации, небулайзер содержит устройства для мониторинга, например, времени, даты и продолжительности ингаляции пациентом. Примером таких устройств является чип-карта, на которой записываются время и продолжительность распыления.

10 В качестве альтернативы, можно применять беспроводную передачу таких данных в облако и/или на сервер. Это дает возможность медицинским работникам проверять соблюдение пациентом предписанного режима терапии. Система мониторинга может включать небулайзер, такой, как один из описанных выше, контроллер, сервер, банк данных, облако, провайдера, врача, страхо-

15 вую медицинскую организацию и телефонную службу.

Было обнаружено, что соблюдение предписанного режима терапии, по меньшей мере, на 65%, или, по меньшей мере, на 75% эффективно для достижения надлежащего предотвращения или замедления развития BOS у пациентов с двусторонней трансплантацией легких. Для достижения соблюдения предписанного режима терапии, по меньшей мере, на 65%, пациент с двусторонней

20 трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, в частности BOS 1 или BOS 2, должен делать ингаляции составом, как назначено, по меньшей мере, в объеме 65% от назначенных курсов ингаляций. Если исходить из частоты ингаляций, например, 2 раза в сутки, это озна-

25 чает, что пациент не может пропустить больше, чем 39 ингаляций в течение 8 недель, что эквивалентно приблизительно 5 ингаляциям в неделю. Любая ингаляция, которая была пропущена, которая не была проведена до получения полной однократной дозы, или, которая была неполной по любой другой причине, считается «пропущенной» ингаляцией, или, другими словами, ингаля-

30 цией, которая не была проведена «как назначено». Более предпочтительно, ин-

галяцию состава для применения, согласно настоящему изобретению, проводят с соблюдением предписанного режима терапии, по меньшей мере, на 75%, т.е. пациент должен получать ингаляции составом, как назначено, по меньшей мере, в объеме 75% от назначенных курсов ингаляций из расчета частоты ингаляций 2 раза в сутки. Это достигается, когда пропускается не более 28 ингаляций в течение 8 недель, или приблизительно 3,5 ингаляции в неделю.

Еще в одном варианте реализации, устройства для записи времени, даты и продолжительности распыления связаны с системой, которая сразу издает сигнал, когда ингаляция не проводится вовремя и правильно при заранее определенном количестве курсов. Благодаря применению таких систем мониторинга, с использованием или без использования систем, издающих сигнал, можно гарантировать, что пациенты будут правильно применять небулайзер. Система, издающая сигнал, может включать, например, обнаружение при помощи датчика, например, присутствие жидкости в резервуаре для жидкости, измерение инспираторного потока, времени ингаляции, продолжительности ингаляции и/или объема ингаляции. Может быть дана визуальная, звуковая или сенсорная обратная связь, например, на соответствующий режим пациента и применение факторов, влияющих на лечение или на диагностику нанесения. Эта обратная связь может включать информацию для улучшения соблюдения пациентом предписанного режима терапии указанному протоколу терапевтического лечения и/или депонирования и распределения CsA в легких.

В вариантах реализации, где, например, время, дата и продолжительность каждой ингаляции записываются на устройства для мониторинга, существует возможность длительного мониторинга пациента. В варианте реализации, где системы мониторинга связаны с системой, издающей сигнал, ингаляционный режим пациента может быть скорректирован сразу, как только соблюдение предписанного режима терапии пациентом снизится ниже предварительно заданного предела соблюдения предписанного режима терапии. Сигнал может быть сигналом, издаваемым самим небулайзером, но также может являться сигналом, издаваемым на удаленном устройстве, который, например,

извещает лечащего врача пациента. Получив извещение о несоблюдении предписанного режима терапии, лечащий врач может связаться с пациентом для того, чтобы напомнить ему, что правильная ингаляция является обязательным условием для успешного предотвращения хронического отторжения легочного трансплантата.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что мониторинг является полезным у пациентов с трансплантацией легких, и в частности у пациентов с двусторонней трансплантацией легких, так как эффект ингалируемого состава жидкой композиции L-CsA является более выраженным у пациентов, соблюдающих режим терапии.

Кроме того, была обнаружена эффективность введения композиции для применения, согласно настоящему изобретению, у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS в течение длительного периода времени, такого как период длительностью, по меньшей мере, 2 недели, или, по меньшей мере, 4 недели, или, по меньшей мере, 8 недель, или, по меньшей мере, 12 недель, или, по меньшей мере, 16 недель, или, по меньшей мере, 20 недель или даже более длительный. В особо предпочтительных вариантах реализации, жидкую композицию для применения, согласно настоящему изобретению, вводят в течение, по меньшей мере, 24 недель, или даже 36, или даже 48 недель, или даже более длительного периода, такого как 12 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев или даже лет, таких как 4 года или 5 лет или даже 6 лет, в случае, если это может быть показано для предотвращения BOS или замедления или снижения развития BOS, в частности BOS 1 или BOS 2 у пациента с двусторонней трансплантацией легких.

В других предпочтительных вариантах реализации, введение композиций для применения, согласно настоящему изобретению, проводят продолжительном ежедневном режиме, предпочтительно один или даже больше раз в сутки, предпочтительно два раза в сутки в течение, по меньшей мере, 24 недель, предпочтительно, по меньшей мере, 48 недель.

В другом варианте реализации, композицию CsA для ингаляций из настоящего изобретения применяют в комбинации с одним или более активным ингредиентом, применяемом в стандартной иммуносупрессивной терапии после трансплантации легких. Следовательно, в предпочтительных вариантах реализации, жидкая композиция для применения, согласно настоящему изобретению, характеризуется тем, что пациент с двусторонней трансплантацией легких совместно принимает стандартную иммуносупрессивную терапию (также именуемую в настоящем документе «СЛ»).

В стандартной иммуносупрессивной терапии после трансплантации легких может вводиться один или более активных ингредиентов из групп иммуносупрессантов и кортикостероидов. Примерами иммуносупрессантов являются соединения, относящиеся к группам иммуноглобулинов (антител), ингибиторов клеточного цикла (антиметаболитов/антипролиферативных средств), таких как азатиоприн и микофеноловая кислота и ее соли, и ингибиторы кальциневрина, такие как циклоспорин, такролимус, или ингибиторы mTOR, такие как сиролимус и эверолимус. Примерами кортикостероидов являются соединения, относящиеся к группе гидрокортизона, метилпреднизолон, преднизон и любые их соли, эфиры и производные.

В частных вариантах реализации, композиция для применения согласно изобретению применяют в комбинации одним или более активными ингредиентами, выбранными из группы, состоящей из такролимуса, мофетила микофенолата и/или кортикостероидов, предпочтительно в пероральной стандартной иммуносупрессивной терапии. Следовательно, в частных вариантах реализации, композицию для применения согласно настоящему изобретению вводят в комбинации со стандартной иммуносупрессивной терапией, включающей введение одного или более активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из такролимуса и циклоспорина; мофетила микофенолата или сиролимуса; и кортикостероидов.

В других частных вариантах реализации, композицию для применения, согласно настоящему изобретению, применяют в комбинации с тройной ком-

плексной терапией, в которой вводят комбинацию ингибиторов кальциневрина, ингибиторов клеточного цикла и кортикостероид. Предпочтительно, ингибитором кальциневрина является такролимус, ингибитором клеточного цикла является мофетил микофенолата и кортикостероидом является преднизон. Активные ингредиенты, которые применяют в комбинации с композицией, согласно изобретению, предпочтительно вводят перорально. В этих случаях стандартной иммуносупрессивной терапии, такролимус обычно вводят в количестве, обеспечивающем достижение уровня в цельной крови (WBTL) от 8 до 12 нг/мл, предпочтительно количестве приблизительно 0,06 мг/кг (принимая во внимание массу тела пациента, проходящего лечение). Кроме того, мофетил микофенолата в стандартной иммуносупрессивной терапии обычно вводят в количестве приблизительно от 1 г, иногда до 3 г включительно, предпочтительно приблизительно 1 г. Преднизон, когда применяется в рамках стандартной иммуносупрессивной терапии, обычно вводят в количестве приблизительно от 20 приблизительно до 25 мг/сутки, предпочтительно приблизительно 20 мг/сутки.

В связи с этим, стандартная доза активных ингредиентов, применяемых в стандартной иммуносупрессивной терапии может быть снижена, когда жидкую композицию циклоспорина для ингаляций, согласно настоящему изобретению, применяют в комбинации с этими ингредиентами. Другими словами, доза, которая обычно требуется для успешной иммуносупрессии, когда не применяется CsA для ингаляций, или, в частности, L-CsA – которая в настоящем документе определяется как стандартная доза – часто может быть снижена. Это является целесообразным, так как иммуносупрессанты для системного введения могут вызывать значительные нежелательные эффекты, которые, как правило, являются зависимыми от дозы.

Композиции для применения, согласно настоящему изобретению, позволяют эффективно лечить или предотвращать BOS у пациентов с двусторонней трансплантацией легких или эффективно замедлять развития BOS у пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS. Как упоминалось ранее, снижение объема форсированного выдоха за одну секунду

(ОФВ₁) может применяться в качестве индикатора наличия BOS и, следовательно, повышенного риска хронического отторжения легочного трансплантата. Следовательно, в частных вариантах реализации, композиции для применения, согласно настоящему изобретению, являются пригодными для лечения BOS, в частности BOS 1 или BOS 2, у пациентов с двусторонней трансплантацией легких, при которой развитие BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких по существу предотвращено или снижено включительно до уровня 50 %, или включительно до 40%, или включительно до 30%, или включительно до 20 % или даже включительно до 15 % или 10 % или даже включительно до 5 % снижения объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) у указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ указанного пациента в начале лечения, или в начале рандомизации или в начале исследования, соответственно. В предпочтительных вариантах реализации, развитие BOS, в частности BOS 1 или BOS 2, у пациента с двусторонней трансплантацией легких по существу предотвращено или снижено до уровня включительно до 20 % снижения объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) у указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ указанного пациента в начале лечения, или в начале рандомизации или в начале исследования, соответственно.

Этот эффект может быть достигнут лечением пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS при помощи композиций согласно настоящему изобретению или, согласно способам согласно настоящему изобретению, в течение длительного периода времени, такого как, по меньшей мере, 2 недели, или, по меньшей мере, 4 недели, или, по меньшей мере, 8 недель, или, по меньшей мере, 12 недель, или, по меньшей мере, 16 недель, или, по меньшей мере, 20 недель или даже более длительного, такого, как, по меньшей мере, 24 недели, или даже 36, или даже 48 недели, или даже более длительного, такого, как 12 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев или даже лет, таких, как 4 года или 5 лет или даже 6 лет, в случае, когда это может быть показано для предотвращения, замедления или снижения развития BOS, в частности BOS 1 или BOS 2 у пациента с двусторонней трансплантацией легких.

В других предпочтительных вариантах реализации, развитие BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких по существу предотвращено или снижено включительно до уровня 20 %, предпочтительно включительно до 10% снижения объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) у
5 указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ указанного пациента в начале лечения, или в начале рандомизации или в начале исследования, соответственно, после лечения указанного пациента с двусторонней трансплантацией легких в течение, по меньшей мере, 24 недель, композициями для применения, согласно настоящему изобретению, с последующими, по меньшей мере,
10 24 неделями без лечения.

Кроме того, было обнаружено, что композиции для применения, согласно настоящему изобретению, позволяют значительно повысить бессобытийную выживаемость у пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, предпочтительно с диагностированным BOS, где бессобытийная выживаемость характеризуется как время выживания, за которое у пациента с двусторонней трансплантацией легких не возникает снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 20% и/или необходимости ретрансплантации или смерти.
15

Композиции для применения, согласно настоящему изобретению, кроме
20 того, позволяют значительно повысить вероятность бессобытийной выживаемости у пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, в частности, BOS 1 или BOS 2. Следовательно, в предпочтительных вариантах реализации композиция для применения, согласно настоящему изобретению, дает возможность лечения па-
25 циента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где вероятность бессобытийной выживаемости составляет, по меньшей мере, 50 %, или, по меньшей мере, 60 %, или, по меньшей мере, 70 %, или, по меньшей мере, 80 %, или даже, по меньшей мере, 90% в течение периода, по меньшей мере, 12 или, по меньшей мере, 24 или, по
30 меньшей мере, 36 или даже в течение, по меньшей мере, 48 недель или даже более длительного периода, такого, как 12 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев или

даже лет, такого, как 4 года или 5 лет или даже 6 лет с начала лечения, где событие выбирают из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 10 % или, по меньшей мере, 20 % и/или необходимости ретрансплантации или смерти. В предпочтительных вариантах реализации, вероятность бессобытийной выживаемости для пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным, предпочтительно с диагностированным BOS составляет, по меньшей мере, 60 %, предпочтительно, по меньшей мере, 80 % по прошествии, по меньшей мере, 24 недель лечения композициями для применения, согласно настоящему изобретению, с последующими, по меньшей мере, 24 неделями без лечения.

В других вариантах реализации, риск наступления события, выбранного из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 10 % или, по меньшей мере, 20 %, необходимости ретрансплантации и/или смерти в течение продолжительного периода времени, такого, как, по меньшей мере, 2 недели, или, по меньшей мере, 4 недели, или, по меньшей мере, 8 недель, или, по меньшей мере, 12 недель, или, по меньшей мере, 16 недель, или, по меньшей мере, 20 недель или даже более длительного, такого, как, по меньшей мере, 24 недели, или даже 36, или даже 48 недели, или даже более длительного, такого, как 12 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев или даже лет, такого периода, как 4 года или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно, однако, в течение 48 недель с начала лечения для пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, может быть значительно снижен.

Следовательно, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где, риск наступления события, выбранного из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 10 % или, по меньшей мере, 20 %, необходимости ретрансплантации и/или смерти (вероятность бессобытийной выживаемости) в течение продолжительного периода времени, такого, как, по меньшей мере, 2 недели, или, по меньшей мере, 4 недели, или, по меньшей мере, 8 недель, или, по меньшей мере, 12 недель, или, по меньшей мере, 16 недель, или, по меньшей мере, 20 недель

или даже более длительного, такого, как, по меньшей мере, 24 недели, или даже 36, или даже 48 недели, или даже более длительного, такого, как 12 месяцев, 24 месяца, 36 месяцев или даже лет, такого периода, как 4 года или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно, по меньшей мере, 48 недель с начала лечения для пациента с двусторонней трансплантацией легких, получающего композицию согласно настоящему изобретению в аэрозольной форме, содержащую CsA или, предпочтительно, L-CsA, снижается, по меньшей мере, на 30 % (абс.), предпочтительно, по меньшей мере, на 35 % (абс.) по сравнению с риском наступления соответствующего события при использовании только стандартной иммуносупрессивной терапии (СЛ).

В предпочтительных вариантах реализации, риск наступления события, выбранного из снижения $ОФВ_1$, по меньшей мере, в размере 20 %, необходимости ретрансплантации и/или смерти, как описано выше, снижается, по меньшей мере, на 30 %, предпочтительно, по меньшей мере, на 35 % (абс.), в частности по прошествии, по меньшей мере, 24 недель лечения композициями для применения, согласно настоящему изобретению, с последующими, по меньшей мере, 24 неделями без лечения.

Другим показателем для выявления вероятного предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких является определение среднего месячного изменения или, в частности, месячной потери или снижения $ОФВ_1$ ($\Delta ОФВ_1$ /месяц, также именуемого в дальнейшем в настоящем документе «падение $ОФВ_1$ ») как установлено для каждого пациента на основе измерений $ОФВ_1$, проводимых на основе регулярных и повторных измерений в течение продолжительного периода времени, как указано выше, такого, как период в, по меньшей мере, 12 или, по меньшей мере, 24 или, по меньшей мере, 36 или даже по прошествии, по меньшей мере, 48 недель или 12 месяцев или даже 24 или 36 месяцев или даже более длительного периода, такого, как 4 года, или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно в течение 48 недель. Следовательно, в предпочтительных вариантах реализации композиция для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение

пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где месячное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) остается по существу постоянным и имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,055 л/месяц (что соответствует потере или снижению ОФВ₁ до 0,055 л/месяц включительно) или приблизительно от 0 приблизительно до 0,05 л/месяц, или приблизительно от 0 приблизительно до 0,045 л/месяц, или приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц. В предпочтительных вариантах реализации, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где месячное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) остается по существу постоянным и имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц, означающее, что месячная потеря ОФВ₁ находится в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л.

Еще одним показателем для выявления потенциального замедления или развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS является определение абсолютного изменения, или в частности, абсолютной потери ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) как установлено для каждого пациента на основе измерений ОФВ₁, проводимых в начале лечения и в конце лечения, в частности, по прошествии продолжительного периода времени, такого, как период, по меньшей мере, 12 недель или, по меньшей мере, 24 недели или, по меньшей мере, 36 недель или даже по прошествии, по меньшей мере, 48 недель или 12 месяцев или даже 24 или 36 месяцев или даже более 4 лет, или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно в течение 48 недель. Следовательно, в частных вариантах реализации, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где абсолютное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) от исходного уровня (на начало лечения) и до конца периода лечения, такого как 48-я неделя после начала лечения пациента с двусторонней

трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, составляет не больше 350 мл, что означает, что общая потеря ОФВ₁ у указанного пациента составляет не больше 350 мл, предпочтительно не больше 300, или 250, или 200 или даже 150 мл. В других вариантах реализации, абсолютное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) от исходного уровня (на начало лечения) и до конца периода лечения, такого как 48-я неделя после начала лечения пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным, предпочтительно с диагностированным BOS, находится в диапазоне от 150 до 350 мл.

10 Еще одним показателем для выявления потенциального замедления или развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS и получающим лечение композициями для применения, согласно настоящему изобретению, является определение относительного изменения, или в частности, относительной потери ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/отн.) относительно потери ОФВ₁ у пациента, получающего только стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ), в частности по прошествии продолжительного периода лечения, такого, как период в течение, по меньшей мере, 12 или, по меньшей мере, 24 или, по меньшей мере, 36 или даже по прошествии, по меньшей мере, 48 недель или 12 месяцев или даже 24 или 36
15 месяцев или даже более 4 лет, или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно в течение 48 недель. Следовательно, в отдельных вариантах реализации, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, где относительное изменение или разница в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/отн.) у пациента с
20 двусторонней трансплантацией легких, получающего композицию, содержащую L-CsA для применения, согласно настоящему изобретению, по сравнению с потерей ОФВ₁ у пациента, получающего только стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ), составляет, по меньшей мере, 200 мл, или, по меньшей мере, 250 мл, или, по меньшей мере, 300 мл или даже больше, такой, как, по меньшей
25 мере, 350 мл или, по меньшей мере, 400 мл по прошествии периода, по меньшей
30 мере, 350 мл или, по меньшей мере, 400 мл по прошествии периода, по меньшей

мере, 12 или, по меньшей мере, 24 или, по меньшей мере, 36 или даже по прошествии, по меньшей мере, 48 недель или 12 месяцев или даже 24 или 36 месяцев или даже более 4 лет, или 5 лет или даже 6 лет, предпочтительно в течение 48 недель после начала лечения.

5 В предпочтительных вариантах реализации, композиция, содержащая L-CsA для применения, согласно настоящему изобретению, обеспечивает лечение
пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском раз-
вития или с диагностированным BOS, где относительная потеря или разница
ОФВ₁ ($\Delta\text{ОФВ}_1/\text{отн.}$) относительно потери у пациента, получающего только
10 стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ) находится в диапазоне при-
близительно на 200 приблизительно до 400 мл по прошествии 48 недель от
начала лечения. Это означает, что, например, согласно этим предпочтительным
вариантам реализации, по прошествии периода в 48 недель пациент, получаю-
щий композиции, согласно настоящему изобретению, имеет значение ОФВ₁, ко-
15 торое составляет приблизительно на 200- 400 мл больше, чем значение ОФВ₁
пациента с двусторонней трансплантацией легких, получающего только стан-
дартную иммуносупрессивную терапию.

Композиция для применения, согласно настоящему изобретению, может
быть, в частности, полезной для успешного лечения тех пациентов с двусторон-
20 ной трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагности-
рованным BOS, у которых не был диагностирован стеноз дыхательных путей до
начала лечения, и, в частности, тех, у кого, кроме того, не был диагностирован
стеноз дыхательных путей на 24-ой неделе после начала лечения, как установ-
лено бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ).

25 Кроме того, композиция для применения, согласно настоящему изобре-
тению, может быть, в частности, полезной для успешного лечения тех пациен-
тов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития
или с диагностированным BOS, у которых не была диагностирована нелеченая
инфекция до начала лечения, и, в частности, тех, у кого, кроме того, не была ди-
30 агностирована нелеченая инфекция на 24-ой неделе после начала лечения.

Композицию, содержащую CsA, в частности, L-CsA для применения, согласно настоящему изобретению, следует вводить в виде ингаляций в аэрозольной форме. Однако, это в значительной степени может способствовать снижению системного воздействия на пациента. Следовательно, композиция для применения, согласно настоящему изобретению, кроме того, обеспечивает лечение пациентов с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS, где средняя концентрация CsA в крови пациента с двусторонней трансплантацией легких, получающего жидкую композицию, содержащую CsA, при помощи ингаляций, составляет до 100 нг/мл, предпочтительно до 60 нг/мл.

Согласно другому аспекту, в настоящем изобретении предложено применение композиции, содержащей циклоспорин А (CsA) для получения лекарственного средства для предотвращения или лечения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, где композицию вводят указанному пациенту при помощи ингаляций указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу CsA. Как указано выше в связи с композициями, согласно первому аспекту изобретения, композиции, содержащие CsA, можно применять в твердой или жидкой форме для получения лекарственного средства, согласно настоящему аспекту изобретения. В случае применения твердых композиций, их можно развести подходящим жидким носителем или растворителем, как подробно описано выше. В дополнение к этому, все признаки раскрытые и описанные выше для композиций для применения, согласно первому аспекту изобретения, могут также применяться для таких композиций, согласно настоящему аспекту изобретения.

Согласно еще одному аспекту, в настоящем изобретении предложен способ предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, способ, включающий этапы

(a) выявления пациента, перенесшего двустороннюю трансплантацию легких и с повышенным риском развития или с последующим развитием BOS; и

(b) введения указанному пациенту терапевтически эффективной дозы аэрозольного циклоспорина А (CsA) путем ингаляций.

5 Следует отметить, что также для способа, согласно настоящему аспекту изобретения, все признаки раскрытые и описанные выше для композиций для применения, согласно первому аспекту изобретения, могут также применяться для способа предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или лечения BOS или

10 предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, согласно настоящему аспекту изобретения.

 Во избежание сомнений, однако, далее представлен перечень пронумерованных вариантов реализации композиции, содержащей циклоспорин

15 A(CsA), в частности, липосомальный CsA (L-CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, согласно настоящему изобретению, которое также включено в способ

20 предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, согласно настоящему аспекту изобретения:

1. Композиция, содержащая циклоспорин A(CsA) для применения для

25 предотвращения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,

где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляций указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.

2. Композиция, содержащая циклоспорин А(CsA) для применения согласно пункту 1, для лечения синдрома облитерирующего бронхолита (BOS) или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, отличающемуся тем, что композицию вводят указанному пациенту путем ингаляций указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.
3. Композиция для применения, согласно пункту 1 или 2, отличающаяся тем, что пациенту с двусторонней трансплантацией легких поставлен диагноз BOS 1 или BOS 2.
4. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композиция содержит циклоспорин А в форме липосомального циклоспорина А(L-CsA).
5. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композиция является жидкой композицией.
6. Композиция для применения, согласно пункту 5, отличающаяся тем, что композиция содержит водный жидкий носитель.
7. Композиция для применения, согласно пункту 6, отличающаяся тем, что водный жидкий носитель содержит солевой раствор.
8. Композиция для применения, согласно пункту 6 или 7, отличающаяся тем, что водный жидкий носитель по существу состоит из солевого раствора, предпочтительно из солевого раствора с концентрацией 0,25%.
9. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что жидкая композиция имеет концентрацию CsA в диапазоне от 0,5 до 10 мг/мл.

10. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что жидкую композицию готовят разведением липосомального циклоспорина А в лиофилизированной форме.
- 5 11. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что циклоспорин А вводят в эффективной суточной дозе в диапазоне от 5 до 30 мг.
12. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что циклоспорин А вводят в эффективной суточной дозе 20 мг.
- 10 13. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композицию вводят указанному пациенту два раза в сутки.
14. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композицию вводят в течение, по меньшей мере, 24
15 недель.
15. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что пациент с двусторонней трансплантацией легких совместно получает стандартную иммуносупрессивную терапию.
- 20 16. Композиция для применения, согласно пункту 15, отличающаяся тем, что стандартная иммуносупрессивная терапия включает введение одного или более активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из такролимуса или циклоспорина; мофетила микофенолата или сиролимуса; и кортикостероидов.
- 25 17. Композиция для применения, согласно пункту 15 или 16, отличающаяся тем, что стандартная иммуносупрессивная терапия включает пероральное введение такролимуса, мофетила микофенолата и преднизона.
18. Композиция для применения, согласно любому из пунктов 15-17, отличающаяся тем, что такролимус вводят в количестве 0,06 мг/кг.

19. Композиция для применения, согласно любому из пунктов 15-18, отличающаяся тем, что мофетила микофенолат вводят в количестве 1 г.
20. Композиция для применения, согласно любому из пунктов 15-19, отличающаяся тем, что преднизон вводят в количестве приблизительно от 20 приблизительно до 25 мг/сутки.
21. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что состав распыляют при помощи электронного небулайзера с вибрирующей мембраной.
22. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что состав распыляют при помощи небулайзера eFlow®.
23. Композиция для применения согласно, любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что развитие BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS предотвращается или снижается до уровня 20 % снижения объема фиксированного выдоха в секунду (ОФВ₁) указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ на начало лечения.
24. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что вероятность бессобытийной выживаемости пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS составляет, по меньшей мере, 60 % по прошествии, по меньшей мере, 48 недель с начала лечения, где событие выбирают из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 20%, необходимости ретрансплантации и/или смерти.
25. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что риск наступления события, выбранного из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, в размере 20%, необходимости ретрансплантации и/или смерти в течение, по меньшей мере, 48 недель с начала лечения для пациента с двусторонней трансплантацией легких, получаю-

- щего композицию настоящего изобретения в аэрозольной форме, содержащую CsA, снижается, по меньшей мере, на 30 % (абс.), предпочтительно, по меньшей мере, на 35 % (абс.) по сравнению с риском наступления соответствующего события при получении только стандартной иммуносупрессивной терапии (СЛ).
- 5
26. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что среднее месячное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS остается по существу постоянным или имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц.
- 10
27. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что абсолютное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) от исходного уровня (на начало лечения) и до конца лечения пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS не превышает 350 мл.
- 15
28. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что относительная потеря ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/отн.) у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS относительно потери ОФВ₁ у пациента, получающего только стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ) составляет, по меньшей мере, 200 мл.
- 20
29. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких не был диагностирован стеноз дыхательных путей до начала лечения, и предпочтительно в течение 24 недель после начала лечения, как установлено бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ).
- 25
30. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией лег-

ких с диагностированным BOS не была диагностирована нелеченая инфекция до начала рандомизации, и предпочтительно в течение 24 недель после начала лечения.

- 5 31. Композиция для применения, согласно любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что максимальная концентрация CsA в крови у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS и получающим жидкую композицию, содержащую CsA, составляет до 100 нг/мл, предпочтительно, до 60 нг/мл.
- 10 32. Композиция для применения, согласно пункту 21 или 22, отличающаяся тем, что небулайзер способен доставлять однократную дозу со скоростью, по меньшей мере, приблизительно 0,1мл/мин.
- 15 33. Способ предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или лечения BOS или предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, способ, включающий этапы
- 20 (a) выявления пациента, перенесшего двустороннюю трансплантацию легких и с повышенным риском или с последующим развитием BOS ; и
- (b) введения указанному пациенту терапевтически эффективной дозы аэрозольного циклоспорина А (CsA) путем ингаляций.
- 25 34. Способ лечения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS по п. 33, включающий этапы
- (a) выявления пациента, перенесшего двустороннюю трансплантацию легких и с последующим развитием BOS; и
- (b) введения указанному пациенту терапевтически эффективной дозы аэрозольного циклоспорина А (CsA) путем ингаляций.

35. Способ, согласно пункту 33 или 34, отличающийся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких диагностирован BOS 1 или BOS 2 (BOS I или II степени).
- 5 36. Способ, согласно пункту 33 или 34, отличающийся тем, что CsA вводят в форме аэрозольной композиции, содержащей липосомальный циклоsporин A (L-CsA).
37. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что CsA вводят в форме аэрозольной жидкой композиции, содержащей циклоsporин A (CsA).
- 10 38. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что CsA вводят в форме липосомального циклоsporина A(L-CsA).
39. Способ, согласно пункту 34, отличающийся тем, что композиция дополнительно содержит водный жидкий носитель.
40. Способ, согласно пункту 39, отличающийся тем, что водный жидкий носитель содержит солевой раствор.
- 15 41. Способ, согласно пункту 39 или 40, отличающийся тем, что водный жидкий носитель по существу состоит из солевого раствора, предпочтительно из солевого раствора с концентрацией 0,25 % (w/v).
42. Способ, согласно пункту 37, отличающийся тем, что жидкая композиция содержит CsA в концентрации в диапазоне от 0,5 до 10 мг/мл.
- 20 43. Способ, согласно пункту 38, отличающийся тем, что жидкую композицию готовят разведением липосомального циклоsporина A(L-CsA) в лиофилизированной форме.
44. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что циклоsporин A вводят в эффективной суточной дозе в диапазоне от 5 до 30 мг.
- 25 45. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что циклоsporин A вводят в эффективной суточной дозе 20 мг.
46. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что композицию вводят указанному пациенту два раза в сутки.

47. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что CsA вводят в течение, по меньшей мере, 24 недель.
48. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что пациент с двусторонней трансплантацией легких совместно получает стандартную иммуносупрессивную терапию.
- 5
49. Способ, согласно пункту 48, отличающийся тем, что стандартная иммуносупрессивная терапия включает введение одного или более активного ингредиента, выбранного из группы, состоящей из такролимуса или циклоспорина; мофетила микофенолата или сиролимуса; и кортикостероидов.
- 10
50. Способ, согласно пункту 48, отличающийся тем, что стандартная иммуносупрессивная терапия включает пероральное введение такролимуса, мофетила микофенолата и преднизона.
51. Способ, согласно пункту 49 или 50, отличающийся тем, что такролимус вводят в количестве 0,06 мг/кг.
- 15
52. Способ, согласно любому из пунктов 49 или 51, отличающийся тем, что мофетила микофенолат вводят в количестве 1 г.
53. Способ, согласно любому из пунктов 49 или 52, отличающийся тем, что преднизон вводят в количестве 20 мг/сутки.
- 20
54. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что состав преобразуют в аэрозоль при помощи электронного небулайзера с вибрирующей мембраной.
55. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что состав преобразуют в аэрозоль при помощи небулайзера eFlow®.
- 25
54. Способ, согласно любому предыдущему пункту, отличающийся тем, что состав вводят путем ингаляций с соблюдением режима, по меньшей мере, в объеме 75%.
57. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что развитие BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском

развития или с диагностированным BOS предотвращается или замедляется до уровня 20 % снижения объема форсированного выдоха в одну секунду (ОФВ₁) у указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ на начало лечения.

- 5 58. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что вероятность бессобытийной выживаемости пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском или с диагностированным BOS составляет, по меньшей мере, 60 % по прошествии, по меньшей мере, 48 недель после начала лечения, где событие выбирают из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, 20%, необходимости ретрансплантации или смерти.
- 10 59. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что риск наступления события, выбранного из снижения ОФВ₁, по меньшей мере, 20%, необходимости ретрансплантации или смерти в течение, по меньшей мере, 48 недель с начала лечения для пациента с двусторонней трансплантацией легких, получающего композицию из настоящего изобретения в аэрозольной форме, содержащую CsA, снижается, по меньшей мере, на 30 % (абс.), предпочтительно, по меньшей мере, на 35 % (абс.) по сравнению с риском наступления соответствующего события при получении только стандартной иммуносупрессивной терапии (СЛ).
- 15 60. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что среднее месячное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS остается по существу постоянным или имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц.
- 20 61. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что абсолютное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) от исходного уровня (от начала лечения) и до конца периода лечения пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS составляет не больше 350 мл.
- 25 62. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что относительная потеря в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/отн.) у пациента с двусторонней трансплантацией
- 30

легких с диагностированным BOS относительно потери ОФВ₁ у пациента, получающего только стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ) составляет, по меньшей мере, 200 мл.

- 5 63. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS не был диагностирован стеноз дыхательных путей до начала лечения, и предпочтительно в течение 24 недель после начала лечения, как установлено бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ).
- 10 64. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском или с диагностированным BOS не была диагностирована нелеченая инфекция до начала лечения, и предпочтительно в течение 24 недель после начала лечения.
- 15 65. Способ, согласно пункту 33, отличающийся тем, что максимальная концентрация CsA в крови пациента с двусторонней трансплантацией легких с повышенным риском развития или с диагностированным BOS и получающим жидкую композицию, содержащую CsA, составляет до 100 нг/мл, предпочтительно до 60 нг/мл.
- 20 66. Способ, согласно пункту 54 или 55, отличающийся тем, что небулайзер способен доставлять однократную дозу со скоростью, по меньшей мере, приблизительно 0,1 мл/мин.
- 25 65. Применение композиции, содержащей липосомальный циклоспорин А (CsA) для получения лекарственного средства для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких, или для лечения BOS или для предотвращения или замедления развития BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, где композицию вводят указанному пациенту в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу CsA.

Подробное описание чертежей

На Фиг. 1 показана диаграмма, на которой обобщены подробности включения пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких в клиническое исследование, описанное в примере ниже. На пригодность к участию в исследовании было оценено 43 пациента, из которых соответствовали критериям включения 23 пациента. Один пациент умер и один пациент был досрочно исключен до рандомизации. Был рандомизирован 21 пациент; 11 в группу лечения L-CsA и 10 в группу СЛ (стандартное лечение, т.е. стандартная иммуносупрессивная терапия). Один пациент в группе L-CsA был досрочно исключен из исследования из-за прогрессирующего рака кожи в течение 24-недельного последующего наблюдения. Традиционная системная иммуносупрессия была прекращена из-за прогрессирующего рака у этого пациента и ведение этого пациента осуществлялось в совокупности всех рандомизированных пациентов.

На Фиг. 2 показан график Каплана-Майера вероятности выживаемости пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких с прогрессирующим BOS, у которых был диагностирован BOS в течение 48-недельного периода исследования (т.е. без дифференциации пациентов с односторонней и с двусторонней трансплантацией легких). Пациенты из группы СЛ имели тенденцию к повышенному риску терапевтической неудачи в течение периода исследования (в соответствии с определением: развитие BOS, ретрансплантация, ретрансплантат, или смерть) по сравнению с L-CsA (относительный риск (ОР): 3,19; 95% доверительный интервал (95% ДИ): 0,62 – 16,50; $p=0,14$).

На Фиг. 3 показан график Каплана-Майера вероятности бессобытийной выживаемости только для пациентов с двусторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован BOS (т.е. без результатов для пациентов с односторонней трансплантацией легких). Вероятность бессобытийной выживаемости для пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS составляла 83 % для группы, получающей L-CsA в сравнении с 50 %

для группы, получающих только СЛ. Кроме того, для пациентов с двусторонней трансплантацией легких относительный риск (ОР) составлял 3,43 при 95% ДИ, равном 0,31 – 37,95; $p = 0,29$, что означает риск в 3,43 раза выше в отношении возникновения развития BOS, необходимости ретрансплантации или смерти для группы пациентов с двусторонней трансплантацией легких, получающих только СЛ по сравнению с пациентами с двусторонней трансплантацией легких, получающих лечение L-CsA.

На Фиг. 4 показан график Каплана-Майера вероятности бессобытийной выживаемости только для пациентов с односторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован только BOS (т.е. без результатов для пациентов с двусторонней трансплантацией легких): вероятность бессобытийной выживаемости для пациента с односторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS составляла 80 % для группы, получающей L-CsA в сравнении с 50 % для группы, получающих только СЛ. Кроме того, для пациентов с односторонней трансплантацией легких относительный риск (ОР) составлял 2,78 при 95% ДИ, равном 0,29 – 26,98; $p = 0,36$, что означает риск в 2,78 раза выше в отношении возникновения развития BOS, необходимости ретрансплантации или смерти для группы пациентов с односторонней трансплантацией легких, получающих только СЛ по сравнению с пациентами с односторонней трансплантацией легких, получающих лечение L-CsA.

На Фиг. 5 показан график Каплана-Майера вероятности общей выживаемости пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких, у которых был диагностирован BOS через 5 лет после рандомизации. Данные показывают заметное улучшение для пациентов с односторонней или двусторонней трансплантацией легких, получавших L-CsA: 5 пациентов из 11 участников, получавших лечение L-CsA (45%) были живы на момент 5-летнего последующего наблюдения по сравнению с 0 пациентами из первоначальных 10 пациентов, получавших только СЛ. Медиана выживаемости у группы пациентов, получавших лечение L-CsA, составила 4,1 в сравнении с 2,9 годами для группы пациентов, получавших только СЛ ($p = 0,03$). Причиной смерти являлось хроническое отторжение аллотрансплантата с исключением в двух случаях, одной

смерти от диссеминированного рака кожи (L - CsA) и почечной недостаточности (СЛ).

На Фиг.6 показан анализ изменения общего ОФВ₁ для пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких (т.е. без дифференциации 5 пациентов с односторонней и с двусторонней трансплантацией легких) после корректировки пре-рандомизационных и пострандомизационных данных измерений в смешанной модели с изменяющимся наклоном регрессии: в группе пациентов, получающих L-CsA (11 пациентов) небольшое снижение средних абсолютных значений ОФВ₁ наблюдалось, начиная от приблизительно 1,75 л на 10 момент рандомизации до 1,70 л на конец 48-недельного периода, при котором в группе пациентов, получающих СЛ (10 пациентов; у одного пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП из-за потребности в искусственной вентиляции легких; этот пациент был включен в расчеты наклона регрессии ОФВ₁: значение ОФВ₁, равное 0, было принято на момент времени, когда 15 пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП (функциональных легочных проб) наблюдалось последовательное и значительное снижение значений ОФВ₁ приблизительно от 1,75 л приблизительно до 1,15 л. В этом общем анализе пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких 20 месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) составляло -0,007 при 95% ДИ от -0,033 до 0,018 для группы пациентов, получавших L-CsA в сравнении с -0,054 при 95 % ДИ от -0,100 до -0,006 ($p = 0,10$).

На Фиг.7 показано изменение средних абсолютных значений ОФВ₁ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с двусторонней 25 трансплантацией легких (т.е. без результатов для пациентов с односторонней трансплантацией легких) в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы, получавшей СЛ (нижний график; «СЛ»): у пациентов группы лечения L-CsA (6 пациентов), средние абсолютные значения ОФВ₁ по существу постоянными, равными 1,8 л на протяжении 48-недельного периода. В противоположность этому, для группы пациентов с двусторонней трансплантацией 30 легких в группе лечения СЛ (4 пациента) средние абсолютные значения ОФВ₁

заметно снизились приблизительно с 1,8 л приблизительно до 1,1 л в течение того же самого периода. Следовательно, месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) для пациентов с двусторонней трансплантацией легких составило 0,000 при 95 % ДИ от -0,049 до 0,049 для пациентов группы лечения L-CsA и -0,061 при 95 % ДИ от -0,096 до -0,026 ($p = 0,07$) для группы лечения СЛ.

На Фиг.8 показано изменение средних абсолютных значений ОФВ₁ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с односторонней трансплантацией легких (т.е. без результатов для пациентов с двусторонней трансплантацией легких) в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы, получавшей СЛ (нижний график; «СЛ»): у пациентов группы лечения L-CsA (5 пациентов), наблюдалось снижение средних абсолютных значений ОФВ₁ приблизительно от 1,75 л сразу после рандомизации приблизительно до 1,4 л на 48-ой неделе после рандомизации. Для группы пациентов с односторонней трансплантацией легких в группе лечения СЛ (6 пациентов; у одного пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП из-за потребности в искусственной вентиляции легких; этот пациент был включен в расчеты наклона регрессии ОФВ₁: значение ОФВ₁, равное 0, было принято на момент времени, когда пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП (функциональных легочных проб) средние значения ОФВ₁ заметно снизились приблизительно с 1,75 л приблизительно до 1,05 л в течение того же самого периода (из-за способа расчета график для группы лечения СЛ заканчивается на момент месяца 1). Следовательно, месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) для пациентов с двусторонней трансплантацией легких составило -0,029 при 95 % ДИ от -0,019 до 0,001 для группы лечения L-CsA и -0,600 при 95 % ДИ от -2,074 до 0,872 ($p = 0,37$) для группы лечения СЛ.

Следующие примеры служат иллюстрацией к изобретению; однако, не следует понимать это как ограничение задачи изобретения:

Примеры

Пример 1: Характеристика аэрозоля жидкого состава CsA *in vitro*

5 Был получен жидкий состав циклоспорина для ингаляций, состоящий из активного вещества CsA (Евр.Фарм.) и вспомогательных веществ: липоид S100, полисорбата 80, динатрия эдитата, натрия гидрофосфата додекагидрата и натрия дигидрофосфата моногидрата. Состав довели до физиологически переносимых значений pH ($6,5 \pm 0,2$) и осмоляльности (350-450 мОсмол/кг).

10 Аэрозоль распылили при помощи небулайзера eFlow® с использованием смесительной камеры объемом приблизительно 95 мл. Аэрозоль, распыляемый при помощи этого небулайзера, характеризовали при помощи имитации дыхания, лазерной дифракции и измерений импактором. Результаты этих измерений сведены в таблице 1.

Таблица 1: Характеристика аэрозоля состава липосомального циклоспорина (L-CsA), распыляемого при помощи небулайзера eFlow®

Номинальное количество лекарственного средства [мг]	$15,0 \pm 0,4$
ММД [мкм]	$2,8 \pm 0,1$
ДД [%]	$75,9 \pm 2,6$
ВД [% < 5 мкм]	$67,7 \pm 2,8$
ВД [%, < 3,3 мкм]	$46,7 \pm 2,9$

15 Значения выражены как среднее \pm стандартное отклонение; ММД = масс-медианный диаметр; ДД = доставленная доза (через мундштук); ВД = вдыхаемая доза

20 Была достигнута доставленная доза (ДД) (количество через мундштук) в объеме 76% и вдыхаемая доза (ВД) частиц меньше 3,3 мкм в объеме приблизительно 47%. Частицы меньше 3,3 мкм имеют высокую вероятность депонирования в дистальной части легких, которая считается оптимальным участком для депонирования лекарственных средств для эффективной защиты легочного трансплантата. В целом, частицы аэрозоля меньше 5 мкм имеют высокую ве-

роятность депонирования во всем легком и должны также в некоторой степени рассматриваться в качестве защиты для легочного трансплантата. Вдыхаемая доза частиц меньше 5 мкм составила приблизительно 68%.

На основе этих результатов можно заключить, что для номинального количества лекарственного средства, равного 10 мг, соответствующая доставленная доза (в мг) составит приблизительно 7,6 мг CsA. Вдыхаемая доза (в мг) для частиц меньше 5 и 3,3 мкм составит приблизительно 6,8 и 4,7 мг CsA, соответственно.

10 **Пример 2: Характеристика аэрозоля разведенного состава CsA in vitro**

Сахарозу добавляли в качестве лиопротектора к составу, описанному в Примере 1. Затем, состав лиофилизировали. Непосредственно перед распылением, состав развели 2,3 мл 0,25% солевого раствора. Размер липосом находился в диапазоне 40-100 нм (0,040-0,10 мкм) с коэффициентом полидисперсности меньше 0,40 после разведения.

Восстановленный состав распылили при помощи небулайзера eFlow®, у которого была такая же ингаляционная камера, как у небулайзера в Примере 1, т.е. смесительная камера объемом приблизительно 95 мл. Данные результатов характеристики аэрозоля, полученные при применении разведенного состава, представлены в таблице 2.

Результаты не показали значимых различий при сравнении с результатами, полученными в Примере 1.

Таблица 2: Характеристика аэрозоля восстановленного состава липосомального циклоспорина, распыляемого при помощи небулайзера eFlow®

Объем наполнения [мл]	2,5
Номинальное количество ЛС [мг]	10,4 ± 0,0
ММД [мкм]	3,3 ± 0,1
ГСО	1,5 ± 0,0
ДД [%]	75,3 ± 2,6

ДД [мг]	7,9 ± 0,3
ВД [% , < 5 мкм]	65,3 ± 2,8
ВД [мг , < 5 мкм]	6,8 ± 0,3
ВД [% , < 3,3 мкм]	37,7 ± 2,2
ВД [мг , < 3,3 мкм]	3,9 ± 0,2
Время распыления [мин]	7,4 ± 0,1

Значения выражены как среднее ± стандартное отклонение; ММАД = масс-медианный аэродинамический диаметр; ГСО = геометрическое стандартное отклонение; ДД = доставленная доза (через мундштук); ВД = вдыхаемая доза

5 **Пример 3: Клиническое исследование ингаляционного циклоспорина для лечения BOS**

Включение в исследование:

На пригодность к участию в исследовании было оценено 43 пациента, из которых соответствовали критериям включения 23 пациента. Один пациент умер и один пациент был досрочно исключен до рандомизации. Был рандомизирован 21 пациент; 11 в группу лечения L-CsA и 10 в группу СЛ (фигура 1). Один пациент в группе L-CsA был досрочно исключен из исследования из-за прогрессирующего рака кожи в течение 24-недельного последующего наблюдения. В этом случае, традиционная системная иммуносупрессия была прекращена.

Пациенты с BOS 1 или BOS 2 соответствовали критериям, если у них отсутствовала нелеченая инфекция и стеноз дыхательных путей в соответствии с бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ), проводимой до рандомизации, на 24 неделе и при наличии клинических показаний.

Классификационную шкалу для синдрома облитерирующего бронхиолита (BOS) применяли следующим образом: оценка BOS проводилась на основании измерений ОФВ₁ два раза в месяц на постоянной основе. Определение ВО проводилось с учетом изменений критериев BOS из публикации Estenne *et al.*

(Estenne M, *et al.* Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Haert Lung Transplant.* 2002; 21(3): 297-310).

Применялись следующие определения и критерии:

- BOS 0: ОФВ₁ > 90% от исходного
- 5 - BOS 0-p: ОФВ₁ от 81% до 90% от исходного
- BOS 1: ОФВ₁ от 66% до 80% от исходного
- BOS 2: ОФВ₁ от 51% до 65% от исходного
- BOS 3: ОФВ₁ от 50% или меньше от исходного

План исследования:

10 21 пациент с односторонней или двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS 1 или 2 степени были включены в настоящее одно-
центровое, рандомизированное, открытое клиническое исследование, для
оценки добавления L-CsA в аэрозольной форме к стандартной иммуносупрес-
сии при BOS 1 и BOS 2 (степени 1 - 2) по сравнению со стандартной иммуносу-
15 прессией отдельно (СЛ).

Пациенты были включены в график на последующие 48 недель (24 не-
дели с введением L-CsA, как описано ниже и 24 недели последующего наблюде-
ния без введения в группе испытуемых). Пациенты в группе СЛ могли перейти
в группу лечения L-CsA после достижения первичной конечной точки или в
20 группу L-CsA, если первичная начальная точка достигалась в течение 24 недель
последующего наблюдения.

Пациентам было назначен прием два раза в сутки или 5 мг/1,25 мл или
10 мг/2,5 мл L-CsA, для пациентов с односторонним легочным трансплантатом
(ОЛТ) или двусторонним легочным трансплантатом (ДЛС) (группа L-CsA), соот-
25 ветственно, в дополнение к стандартной системной иммуносупрессии или
стандартная системная иммуносупрессия отдельно (группа СЛ) в течение 24
недель, с последующими 24 неделями без введения исследуемого лекарствен-
ного средства (L-CsA).

Состав L-CsA применяли в форме восстановленного лиофилизата в 0,25 % солевом растворе и распыляли при помощи небулайзера eFlow® (PARI, Германия). На клапан выдоха ингаляционной камеры был установлен фильтр. Кроме того, небулайзер был разработан таким образом, что он может приводиться в действие, только если ключ-карта (чип-карта eFlow®), на которой отслеживается время и продолжительность ингаляции, вставлена в небулайзер.

Протокол лечения:

Пациенты были случайным образом распределены или в группу L-CsA (лечения) или в группу СЛ (не получающих лечение CsA). L-CsA вводили в дозе 5 мг или 10 мг два раза в сутки (для пациентов с односторонним или двусторонним легочным трансплантатом, соответственно), в дополнение к стандартной иммуносупрессии, состоящей из такролимуса (0,06 мг/кг; минимальная остаточная концентрация 8-12 нг/мл), мофетила микофенолата (1 г перорально 2 р/сутки) или сиролимуса (2 мг перорально в сутки; концентрация 7-12 нг/мл) и преднизона (20 мг/сутки), в то время как группа СЛ получала только стандартную иммуносупрессию. При применении сиролимуса в комбинации с такролимусом уровни в крови сохранялись в значении 4-5 нг/мл. На основании клинических показателей и протоколов исследовательских центров лечащими врачами-клиницистами были сделаны поправки. Профилактика инфекции включала вальцит, вориконазол, и сульфаметоксазол/триметоприм. Усиленная иммунная супрессия состояла из прерывистых схем лечения кортикостероидами (метилпреднизолон для внутривенного введения в дозе 1 г в сутки в течение 3 дней или преднизон для перорального введения (100 мг с постепенным снижением до 10 мг в течение 14 дней) или антитимоцитарный глобулин (1,5 мг на килограмм в сутки от 3 до 5 дней). Развитие BOS оценивалось по ОФВ₁ до и после лечения при оценке сопутствующих заболеваний, с интервалом, по меньшей мере, в три недели и контролировалось двумя исследователями.

Конечные точки:

Первичными конечными точками развития BOS являлись:

- 1) ≥ 20 -и процентное снижение в ОФВ₁ с момента рандомизации;
- 2) смерть или
- 3) ретрансплантация.

Вторичные конечные точки включали изменения функции легких, переносимость аэрозоля, фармакокинетику, изменения цитокинов и лекарственную токсичность. Стандартные лабораторные данные отбирали с 30-дневными интервалами. Цитокины (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN - γ и TNF- α) измеряли до рандомизации и на конец периода лечения из жидкости BAL при помощи мультиплексного анализа (Biorad®) с применением считывающего устройства Luminex 100 и анализировали с применением программного обеспечения Biorad.

Статистический анализ:

Комбинированная первичная конечная точка развития BOS и общей выживаемости пациентов сравнивалась методом Каплана-Майера и проверкой по лонгранговому критерию. Тип трансплантата как фактор, оказывающий влияние на выживаемость, оценивали по модели пропорциональных интенсивностей отказов Кокса. Данные представлены с применением относительных рисков (ОР) и 95% доверительных интервалов (95 % ДИ). Для анализа функции легких, применялись многофакторные линейные статистические модели со смешанными эффектами (PROC MIXED, SAS версия 9.1.3; SAS Institute, Кэри, Северная Каролина)(Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data; Biometric 1982; 38:963-974). Анализируемые пре-рандомизационные и пострандомизационные внутригрупповые и межгрупповые значения смешанной модели с поправкой на изменения, которые могли потенциально повлиять на функцию после рандомизации. Значения цитокина сравнивали при помощи двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA. Статистику смешанной модели применяли для анализа лабораторных значений и уровней лекарственных средств. Все результаты, включая перекрестные случаи, анализировали в соответствии с результатами рандомизации. Всего было проанализировано 242 функциональных легочных пробы, 42 образцов бронхоальвеолярного лаважа (BAL) на исследование цитокинов и 603 образца крови.

Результаты

Характеристики пациентов:

11 пациентов было рандомизировано в группу L-CsA и 10 в группу СЛ (см. Фиг. 1). Исходные характеристики и клиническое ведение в двух группах 5 являлись сопоставимыми. Распределение основных демографических показателей не отличалось значительно среди групп. Средняя продолжительность лечения L-CsA составляла $167,5 \pm 12,5$ дней. Никаких нежелательных явлений, требующих досрочного исключения из исследования, связанных с L-CsA, не было, и не был утрачен контакт для последующего наблюдения ни с одним па- 10 циентом.

В двух случаях, когда достигалась первичная конечная точка в группе СЛ, пациенты получали перекрестное лечение L-CsA и один пациент, рандомизиро- ванный в группу L-CsA, возобновил прием L-CsA (снижение ОФВ₁ >20%) после первоначального 24-недельного интервала во введении лекарственного сред- 15 ства. Один пациент был досрочно исключен из исследования после первоначального 24-недельного интервала во введении L-CsA по причине отмены системной иммуносупрессии, требующейся из-за рецидивирующего рака кожи.

Стабилизация облитерирующего бронхиолита:

Вероятность бессобытийной выживаемости анализировали при помощи 20 общего анализа выживаемости Каплана-Мейера, т.е. без стратификации на пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких, а также стратификации на одностороннюю или двустороннюю трансплантацию легких (также именуемых в настоящем документе «ОТЛ» или «ДТЛ», соответственно). Пациенты, прекращающие свое участие в исследовании в любое время и по лю- 25 бой причине до достижения события конечной точки, были цензурированы.

Для проведения анализов, была определена полная выборка для анализа (FAS) и популяция анализа по протоколу (PPS). FAS включала всех пациентов, которые получали, по меньшей мере, одну дозу исследуемого лечения. PPS включала всех пациентов из FAS без существенных нарушений протокола, ко-

торые, вероятно, создают угрозу научным аспектам и интерпретации результатов исследования (например, ошибочные включения, соблюдение предписанного режима терапии меньше, чем на 75%, запрещенные сопутствующие лекарственные средства).

5 Стабилизация BOS наблюдалась согласно первичной конечной точке исследования для группы лечения L-CsA по сравнению с группой СЛ и у реципиентов двух и одного легкого анализировали отдельно: у 9 из 11 пациентов, получавших L-CsA и СЛ, вероятность бессобытийной выживаемости составляла 82 % в сравнении с 50% для 5 из 10 пациентов, получавших только СЛ. (ОР (относительный риск): 3,19; 95% ДИ (доверительный интервал): 0,62 –16,50; p = 10 0,14; см. Фиг. 2)

Для пациентов с двусторонней трансплантацией легких, вероятность бессобытийной выживаемости составляла 83 % для группы лечения L-CsA в сравнении с группой, получавшей только СЛ. Кроме того, для пациентов с двусторонней трансплантацией легких относительный риск (ОР) составлял 3,43 15 при 95% ДИ, равном 0,31 – 37,95; p = 0,29, что означает риск в 3,43 раза выше в отношении возникновения развития BOS, необходимости ретрансплантации или смерти для группы пациентов с двусторонней трансплантацией легких, получающих только СЛ по сравнению с пациентами с двусторонней трансплантацией легких, получающих лечение L-CsA. (см. Фиг. 3) 20

Для пациентов с односторонней трансплантацией легких вероятность бессобытийной выживаемости составляла 80 % для группы, получающей L-CsA в сравнении с 50 % для группы, получающих только СЛ. Кроме того, для пациентов с односторонней трансплантацией легких относительный риск (ОР) составлял 2,78 при 95% ДИ, равном 0,29 – 26,98; p = 0,36, что означает риск в 2,78 25 раза выше в отношении возникновения развития BOS, необходимости ретрансплантации или смерти для группы пациентов с односторонней трансплантацией легких, получающих только СЛ по сравнению с пациентами с односторонней трансплантацией легких, получающих лечение L-CsA. (см. Фиг. 4)

В двух случаях, когда достигалась первичная конечная точка в группе L - CsA, один пациент ответил на возобновление приема L-CsA (на основе критериев первичной конечной точки) и другой перенес ретрансплантацию; из 5 первичных событий в группе СЛ, 2 пациентов перенесли ретрансплантацию, 2 потребовалась искусственная вентиляция легких и 1 из двух случаев, кто перешел с СЛ, ответил на лечение L-CsA.

Как можно увидеть из графика Каплана-Майера на Фиг. 2-4, эффект L-CsA, вводимого пациентам с двусторонней трансплантацией легких является значительно выше, чем пациентам с односторонней трансплантацией легких при анализе в течение полных 48 недель периода лечения и наблюдения. Относительный риск (ОР) как показатель вероятности выживаемости 1:2,78 (L-CsA:СЛ) для пациентов с односторонней трансплантацией легких является значительно менее благоприятным, чем для пациентов с двусторонней трансплантацией легких с отношением 1:3,43 (L-CsA :СЛ).

Вероятность общей выживаемости в течение 5 лет после рандомизации продемонстрировала очевидное улучшение для пациентов с односторонней или двусторонней трансплантацией легких, получавших L-CsA: 5 пациентов из 11 участников, получавших L-CsA (45%) были живы через 5 лет последующего наблюдения по сравнению с 0 из первоначальных 10 пациентов, получавших только СЛ. Медиана выживаемости группы пациентов, получавших L-CsA, составила 4,1 в сравнении с 2,9 лет для группы пациентов, получавших только СЛ ($p = 0,03$; см. Фиг. 5). Причиной смерти являлось хроническое отторжение аллотрансплантата с исключением в двух случаях, одна смерть наступила в результате диссеминированного рака кожи (L - CsA) и почечной недостаточности (СЛ).

Изменения функции легких

В качестве показателя стабилизации или развития BOS у пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS в группе L-CsA и группе СЛ в течение 48-недельного периода исследования

наблюдались изменения значений ОФВ₁ (объем форсированного выдоха после первой секунды форсированного выдоха).

Как показано на Фиг.6 анализ изменения общего ОФВ₁ для пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких после корректировки пре-рандомизационных и пострандомизационных данных измерений в смешанной модели с изменяющимся наклоном регрессии дал однозначный результат: в группе пациентов, получающих L-CsA (11 пациентов) небольшое снижение средних абсолютных значений ОФВ₁ наблюдалось, начиная от приблизительно 1,75 л на момент рандомизации до 1,70 л на конец 48-недельного периода, при котором в группе пациентов, получающих СЛ (10 пациентов; у одного пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП из-за потребности в искусственной вентиляции легких; этот пациент был включен в расчеты наклона регрессии ОФВ₁: значение ОФВ₁, равное 0, было принято на момент времени, когда пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП (функциональных легочных проб) наблюдалось последовательное и значительное снижение значений ОФВ₁ приблизительно от 1,75 л приблизительно до 1,15 л. Следует отметить, что в этом общем анализе пациентов с односторонней и двусторонней трансплантацией легких месячное изменение в ОФВ₁ (ΔОФВ₁/месяц) составляло -0,007 при 95% ДИ от -0,033 до 0,018 для группы пациентов, получавших L-CsA, в сравнении с -0,054 при 95 % ДИ от -0,100 до -0,006 (p = 0,10).

Как показано на Фиг.7 изменение абсолютных значений ОФВ₁ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с двусторонней трансплантацией легких в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы, получавшей СЛ (нижний график; «СЛ») дает даже более значительный результат: у пациентов группы лечения L-CsA (6 пациентов), средние абсолютные значения ОФВ₁ оставались по существу постоянными, равными 1,8 л на протяжении 48-недельного периода. В противоположность этому, для группы пациентов с двусторонней трансплантацией легких в группе лечения СЛ (4 па-

циента) средние абсолютные значения ОФВ₁ заметно снизились приблизительно с 1,8 л приблизительно до 1,1 л в течение того же самого периода. Следовательно, следует отметить, что месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) для пациентов с двусторонней трансплантацией легких составило 0,000 при 95 % ДИ от -0,049 до 0,049 для пациентов группы лечения L-CsA и -0,061 при 95 % ДИ от -0,096 до -0,026 ($p = 0,07$) для группы лечения СЛ.

Как показано на Фиг.8 изменение абсолютных значений ОФВ₁ в течение 48-недельного периода исследования для пациентов с односторонней трансплантацией легких в группе лечения L-CsA (верхний график; «L-CsA») и для группы, получавшей СЛ (нижний график; «СЛ») показывает аналогичную тенденцию: у пациентов группы лечения L-CsA (5 пациентов), наблюдалось снижение средних абсолютных значений ОФВ₁ приблизительно от 1,75 л сразу после рандомизации приблизительно до 1,4 л на 48-ой неделе после рандомизации. Для группы пациентов с односторонней трансплантацией легких в группе лечения СЛ (6 пациентов; у одного пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП из-за потребности в искусственной вентиляции легких; этот пациент был включен в расчеты наклона регрессии ОФВ₁: значение ОФВ₁, равное 0 было принято на момент времени, когда пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП (функциональных легочных проб) средние значения ОФВ₁ заметно снизились приблизительно с 1,75 л приблизительно до 1,05 л в течение того же самого периода (из-за способа расчета график для группы лечения СЛ заканчивается на момент месяца 1). Следовательно, месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) для пациентов с двусторонней трансплантацией легких составило -0,029 при 95 % ДИ от -0,019 до 0,001 для группы лечения L-CsA и -0,600 при 95 % ДИ от -2,074 до 0,872 ($p = 0,37$) для группы лечения СЛ.

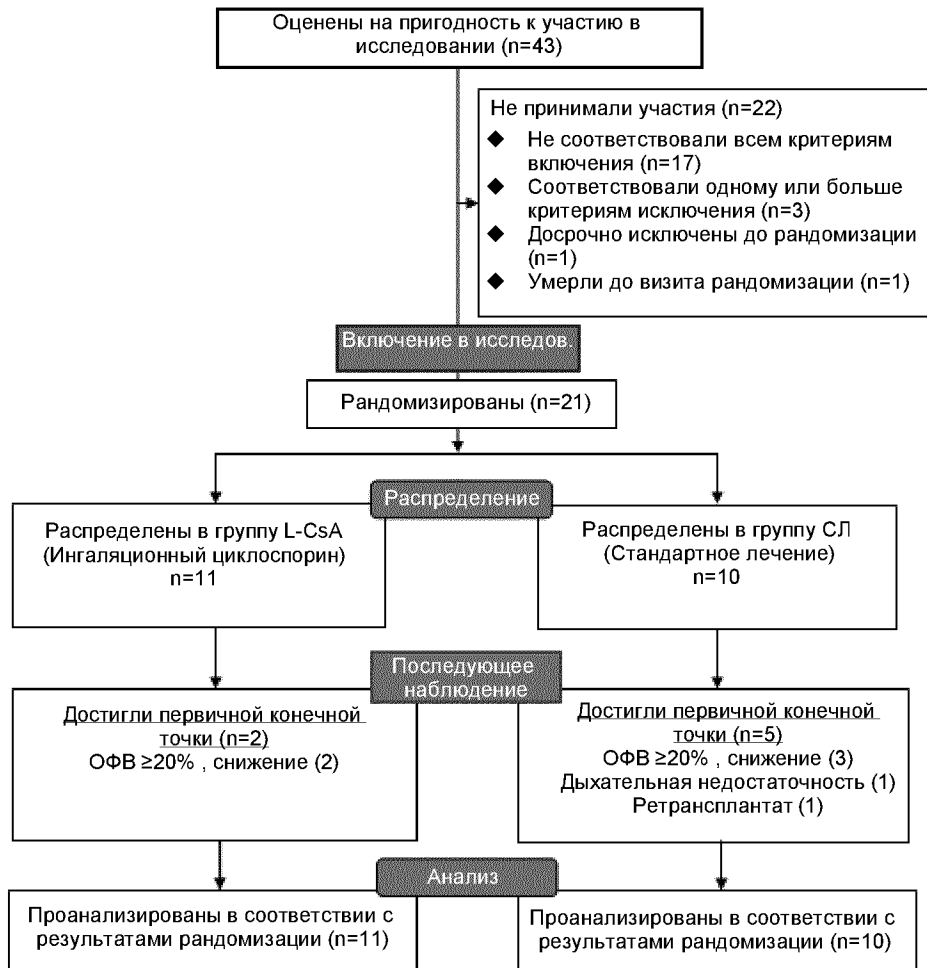
Формула изобретения

1. Композиция, содержащая липосомальный циклоспорин A(L-CsA) для применения для предотвращения синдрома облитерирующего бронхиолита(BOS) у пациента с двусторонней трансплантацией легких или для лечения BOS или для предотвращения или замедления развития BOS у пациентов с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS,
5
где композицию вводят указанному пациенту путем ингаляций указанной композиции в аэрозольной форме, содержащей терапевтически эффективную дозу циклоспорина А.
10
2. Композиция для применения по пункту 1, отличающаяся тем, что пациенту с двусторонней трансплантацией легких поставлен диагноз BOS 1 или BOS 2.
- 15 3. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композиция является жидкой композицией, содержащей водный жидкий носитель.
4. Композиция для применения по п. 3, отличающаяся тем, что водный жидкий носитель по существу состоит из солевого раствора, предпочтительно солевого раствора с концентрацией 0,25%.
20
5. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что жидкая композиция имеет концентрацию CsA в диапазоне от 0,5 до 10 мг/мл.
6. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что жидкую композицию готовят разведением липосомального циклоспорина А в лиофилизированной форме.
25
7. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что циклоспорин А вводят в эффективной суточной дозе от 5 до 30 мг.

8. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что циклоспорин А вводят в эффективной суточной дозе 20 мг.
- 5 9. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композицию вводят указанному пациенту два раза в сутки.
10. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что композицию вводят в течение по меньшей мере 24-недельного периода.
- 10 11. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что пациент с двусторонней трансплантацией легких получает совместную стандартную иммуносупрессивную терапию.
12. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что состав переводят в аэрозоль при помощи электронного небулайзера с вибрирующей мембраной.
- 15 13. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что состав вводят в виде ингаляций с соблюдением предписанного режима терапии по меньшей мере в объеме 75%.
14. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что развитие BOS у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS предотвращается или снижается до уровня 20 % снижения объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) указанного пациента по сравнению со значением ОФВ₁ на начало лечения.
- 20 15. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что вероятность бессобытийной выживаемости пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS, составляет по меньшей мере 60 % через по меньшей мере 48 недель с начала лечения, где событие выбирают из снижения ОФВ₁ по меньшей мере на 20%, необходимости ретрансплантации и/или смерти.
- 25 30

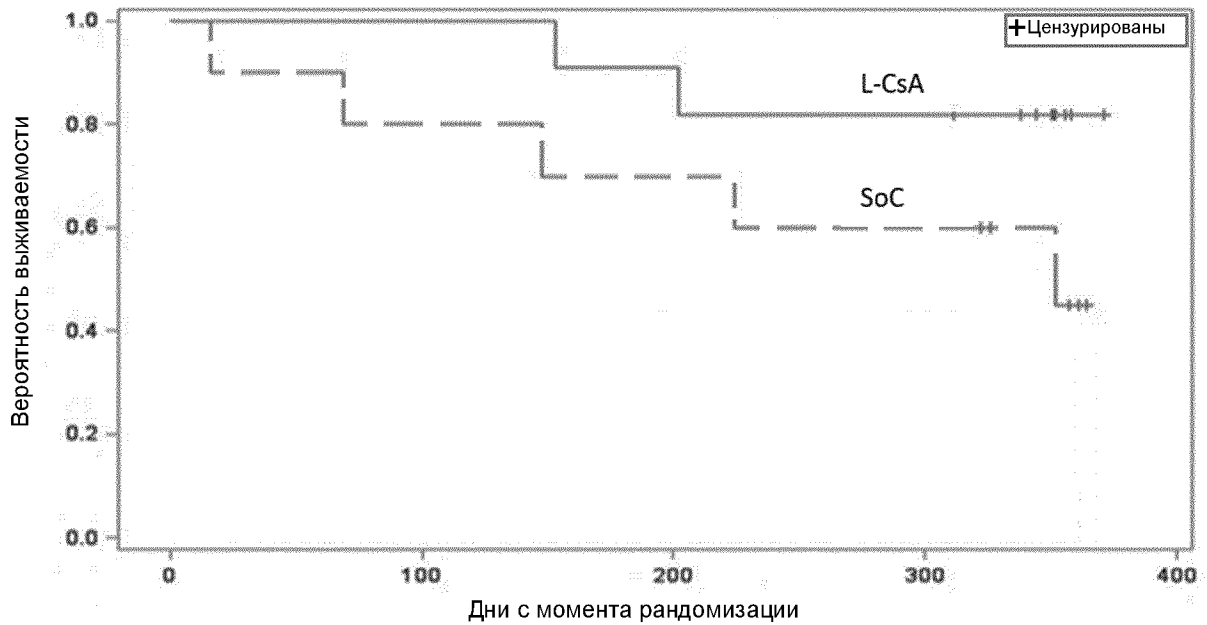
16. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что среднее месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS остается по существу постоянным или имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц.
17. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что риск наступления события, выбранного из снижения ОФВ₁ по меньшей мере на 20%, необходимости ретрансплантации и/или смерти в течение по меньшей мере 48-недельного периода с начала лечения для пациента с двусторонней трансплантацией легких, получающего композицию из настоящего изобретения в аэрозольной форме, содержащего CsA, снизился по меньшей мере на 30 % (абс.), предпочтительно по меньшей мере на 35 % (абс.) по сравнению с риском наступления соответствующего явления при получении только стандартной иммуносупрессивной терапии (СЛ).
18. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что среднее месячное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/месяц) у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS остается по существу постоянным или имеет значение в диапазоне приблизительно от 0 приблизительно до 0,04 л/месяц.
19. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что абсолютное изменение в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/абс.) от исходного (на начало лечения) и до конца периода лечения пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS составляет не больше 350 мл.
20. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что относительная потеря в ОФВ₁ (Δ ОФВ₁/отн.) у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS относительно потери ОФВ₁ у пациента, получающего только стандартную иммуносупрессивную терапию (СЛ), составляет по меньшей мере 200 мл.

21. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких не был диагностирован стеноз дыхательных путей до начала лечения, и предпочтительно, в течение 24 недель после начала лечения, как установлено бронхоскопией с бронхоальвеолярным лаважем (БАЛ).
5
22. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS не была диагностирована нелеченая инфекция до рандомизации, и предпочтительно в течение 24 недель после начала лечения.
10
23. Композиция для применения по любому предыдущему пункту, отличающаяся тем, что максимальная концентрация CsA в крови у пациента с двусторонней трансплантацией легких с диагностированным BOS и получающим жидкую композицию, содержащую CsA, составляет до 100 нг/мл, предпочтительно до 60 нг/мл.
15



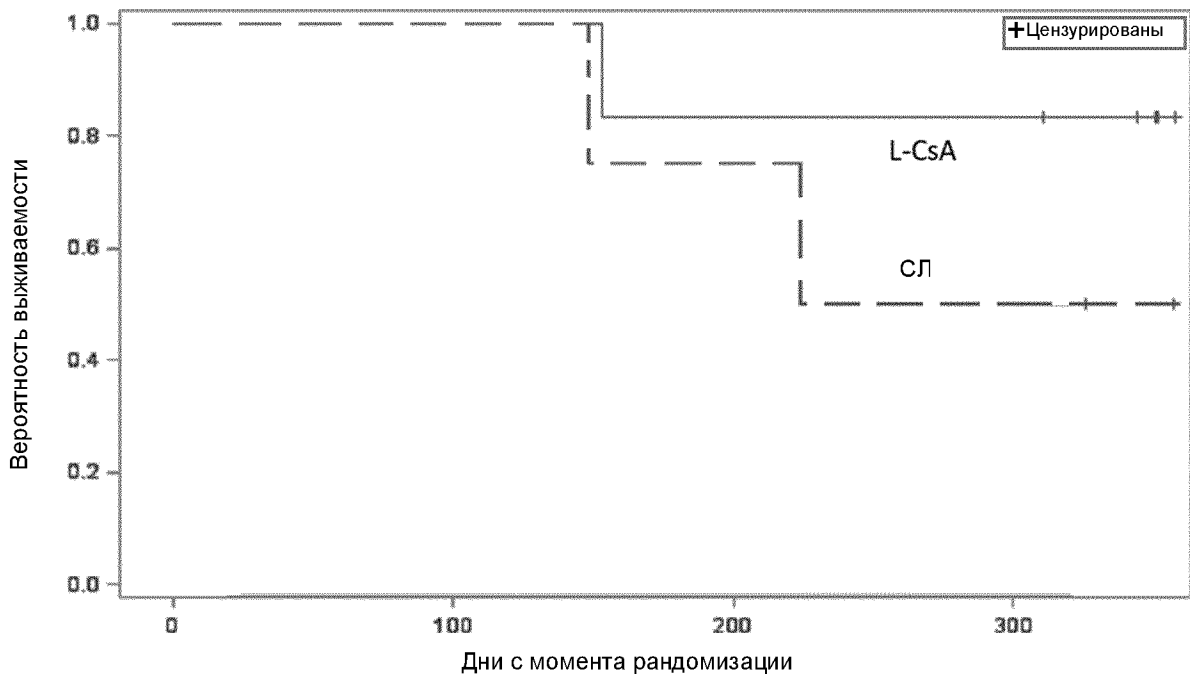
Фиг. 1

График Каплана-Майера: Вероятность бессобытийной выживаемости
(Событие = развитие BOS, ретрансплантат, или смерть)



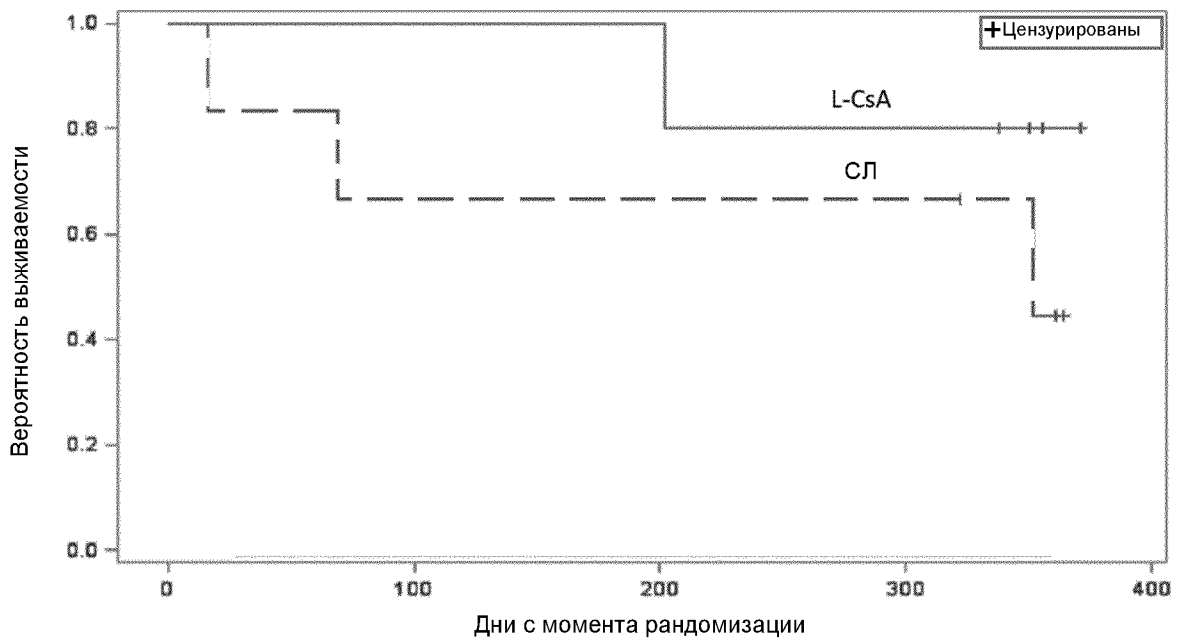
Фиг. 2

График Каплана-Майера для двусторонней трансплантации:
Бессобытийная выживаемость (Событие = развитие BOS, ретрансплантат, или смерть)



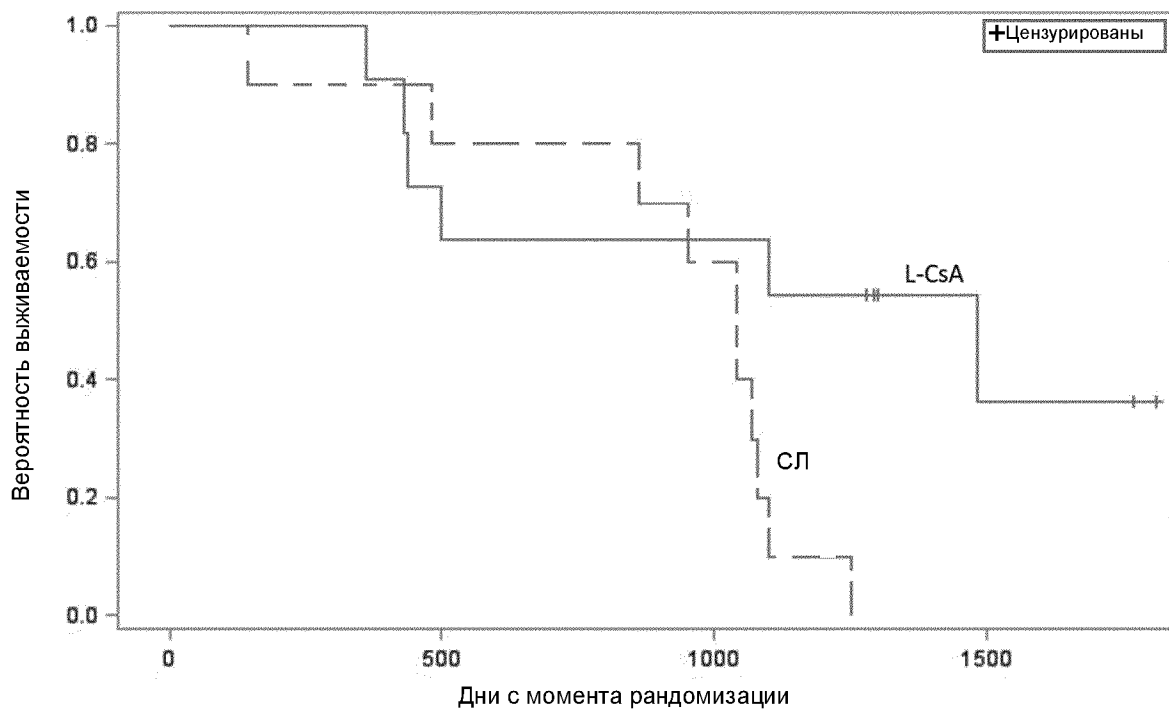
Фиг. 3

График Каплана-Майера для односторонней трансплантации: Бессобытийная выживаемость
(Событие = развитие BOS, ретрансплантат, или смерть)



ФИГ. 4

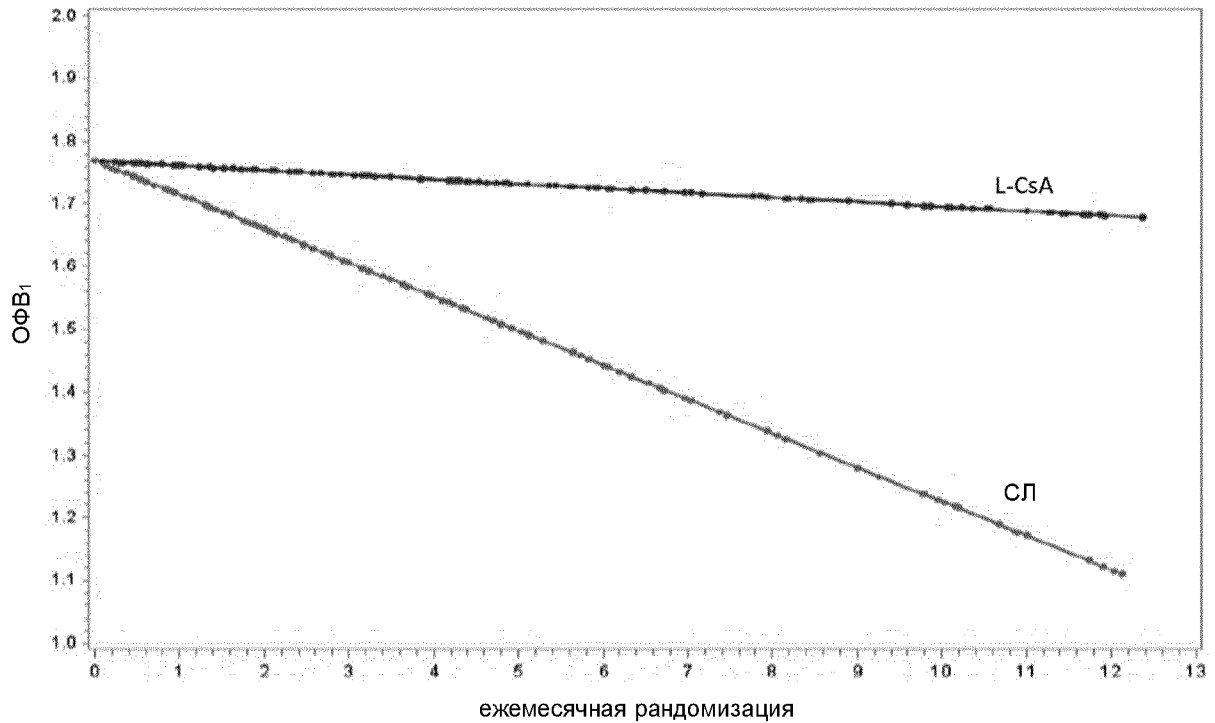
График Каплана-Майера: Выживаемость после рандомизации (L-CsA в сравнении с СЛ)
Оценка выживаемости множительным методом



ФИГ. 5

Тенденции общего $ОФВ_1$ по группам лечения, корректировка с учетом
пре-рандомизационных тенденций $ОФВ_1$

Односторонние и двусторонние легочные трансплантаты*

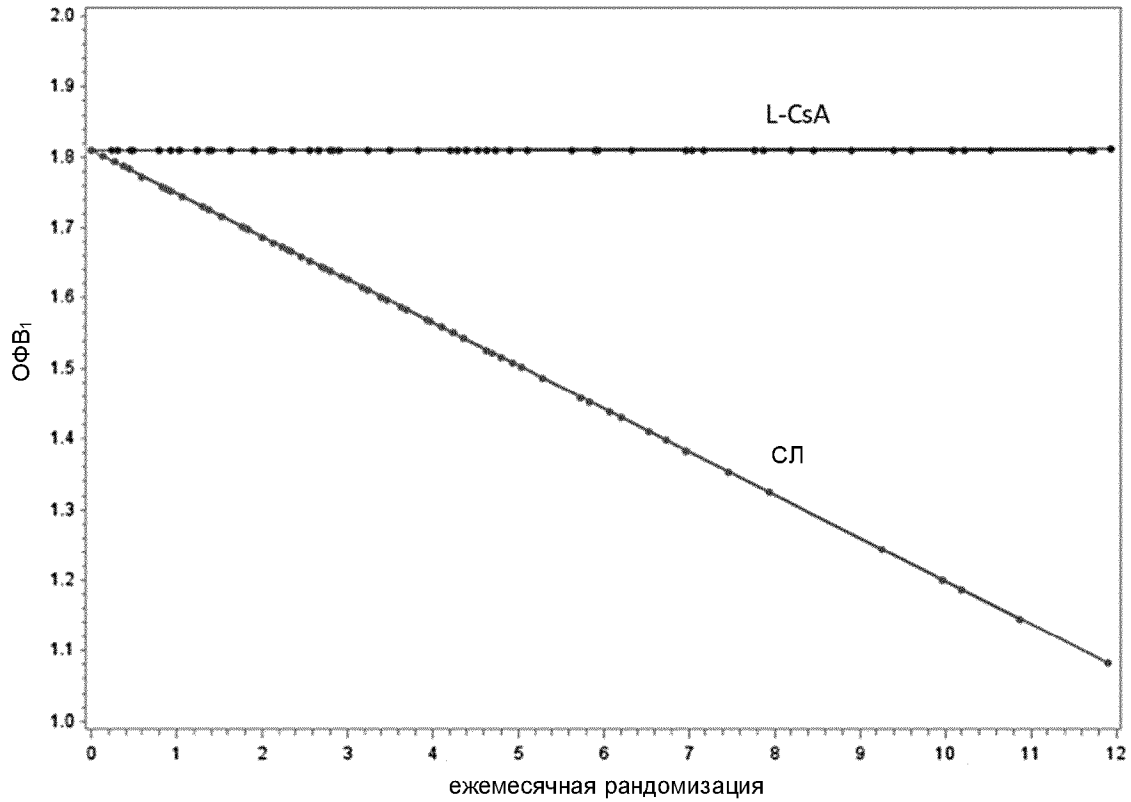


Фиг. 6

*Для одного пациента значение $ОФВ_1$, равное 0, было принято на момент времени, когда пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП

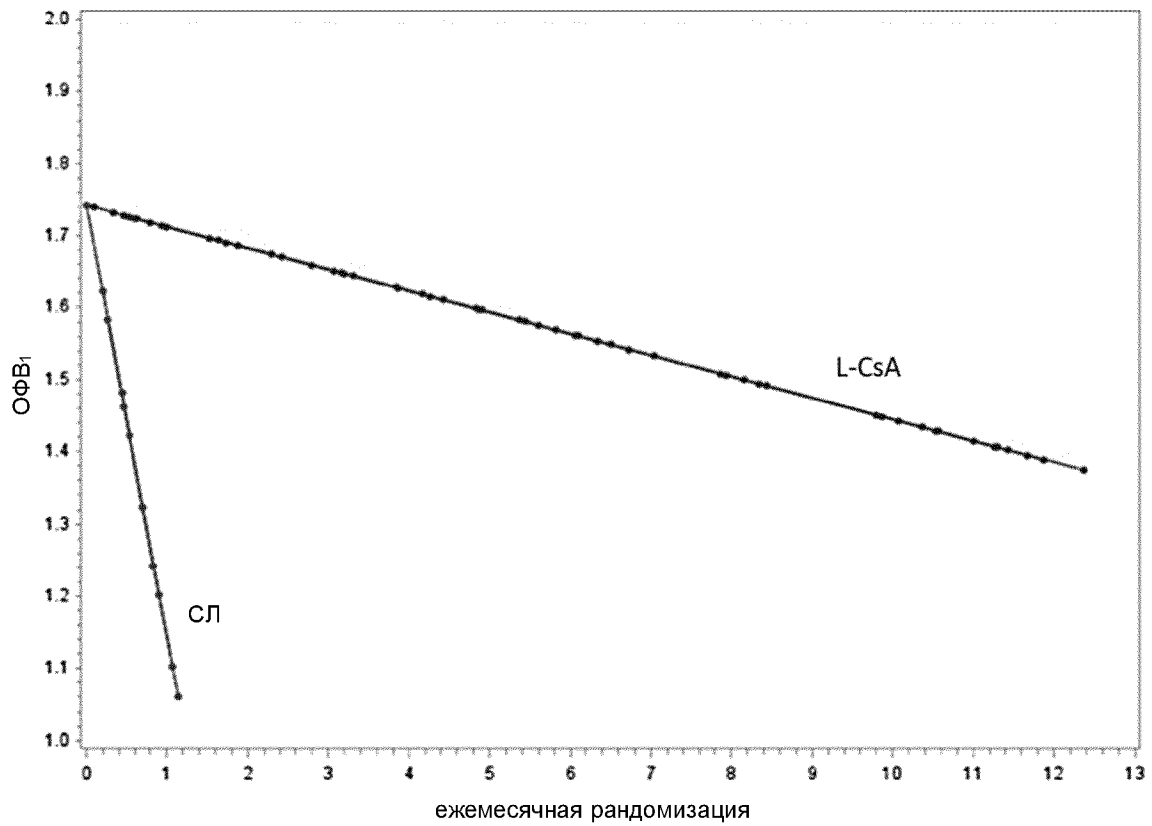
Тенденции общего $ОФВ_1$ по группам лечения, корректировка с учетом пре-рандомизационных тенденций $ОФВ_1$

Двусторонние легочные трансплантаты



Фиг. 7

Односторонние легочные трансплантаты*



Фиг. 8

*Для одного пациента значение ОФВ₁, равное 0, было принято на момент времени, когда пациент находился на искусственной вентиляции легких; у этого пациента отсутствовали пострандомизационные измерения ФЛП