

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290856** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2022.08.05(22) Дата подачи заявки
2020.10.11

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

(54) **СУХАЯ ПОРОШКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ**(31) **201921041251**(32) **2019.10.11**(33) **IN**(86) **PCT/IN2020/059541**(87) **WO 2021/070150 2021.04.15**

(71) Заявитель:

ГЛЕНМАРК СПЕШИАЛТИ С.А. (СН)

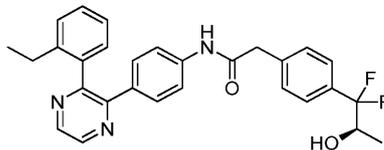
(72) Изобретатель:

**Кулкарни Сушрут, Анкам Раджеш
Вербирабхадрарао, Триведи Ракшит
Канубхай, Арават Вайджнат
Шадакшари, Лугаде Виджай Ганпат,
Навхат Сомешвар Дашратх (IN)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I), 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли. В частности, изобретение относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, изобретение относится к способу лечения заболевания легких с применением такой композиции.

**A1****202290856****202290856****A1**

СУХАЯ ПОРОШКОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I), 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, данное изобретение относится к способу лечения заболевания легких с применением такой композиции.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Респираторные заболевания, связанные с воспалением дыхательных путей, включают ряд заболеваний легких, такие как симптомы инфекции(й) легких, вызванные бактерией, вирусом или некоторыми типами грибов, такие как затруднение дыхания от легкой до умеренной степени, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и астма.

Астма представляет собой заболевание, характеризуемое повышенным откликом трахеи и бронхов на различные стимулы, и оно проявляется значительным сужением дыхательных путей, что меняется в степени тяжести или самопроизвольно, или в результате лечения. События, приводящие к обструкции дыхательных путей при астме, включают отек стенок дыхательных путей, инфильтрацию воспалительных клеток в легкие, выработку различных медиаторов воспаления и увеличение образования слизи.

Современная терапия для астмы включает бронхолитические лекарственные препараты, кортикостероиды и антагонисты лейкотриена. Бронхолитические лекарственные препараты расширяют бронхи и бронхоолы, снижая сопротивляемость в дыхательных путях и увеличивая поток воздуха в легкие. Кортикостероидные лекарственные препараты являются эффективными при сокращении симптомов астмы путем блокирования воспалительной реакции организма. Антагонисты лейкотриена обладают ограниченной эффективностью только с небольшим увеличением функции легких, что было показано в клинических исследованиях.

ХОЗЛ представляет собой термин, используемый для классификации двух основных заболеваний обструкции дыхательных путей: хронического бронхита и эмфиземы. Хронический бронхит представляет собой воспаление бронхиальных дыхательных путей. Эмфизема представляет собой воспаление альвеол или альвеолярных мешков в легких. Эмфизема обладает рядом причин, включая курение, воздействие загрязнителей на окружающую среду, дефицит альфа-один антитрипсина и старение. ХОЗЛ представляет собой заболевание дыхательного аппарата, характеризующееся необратимой обструкцией дыхательных путей, степень которой изменяется в зависимости от тяжести.

Соединение (I) является химически известным как 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль. Соединение (I) представляет собой перорально активный, мощный и селективный модулятор ROR γ , раскрытый в WO 2017/021879 (заявка '879), полностью включенный в данный документ посредством ссылки, для лечения заболевания или состояния, модулированного ROR γ , такого как астма, ХОЗЛ, ревматоидный артрит и другие воспалительные заболевания. В заявке '879 широко раскрыта фармацевтическая композиция для соединения (I).

Легочная доставка терапевтических средств может предложить несколько преимуществ по сравнению с другими способами доставки. Эти преимущества включают быстрое начало действия, удобство самостоятельного введения пациенту, возможность снижения побочных эффектов лекарственного средства, легкость доставки путем ингаляции, устранение игл и т. п. Ингаляционная терапия способна обеспечивать систему лекарственной доставки, которая проста в использовании в стационарных или амбулаторных условиях, приводит к очень быстрому началу действия лекарственного средства и вызывает минимальные

побочные эффекты. Существует множество лекарственных форм, предназначенных для легочного введения, такие как ингаляторы отмеренных доз, аэрозоли для доставки жидких частиц, небулайзеры, порошковые ингаляторы и т. п. В настоящее время заявитель обнаружил, что ингаляционные композиции представляют собой подходящую лекарственную форму для соединения (I), особенно композицию в ингаляторе сухого порошка.

В настоящее время заявитель обнаружил, что композиция для ингаляции содержит соединение (I) и его фармацевтически приемлемые соли, которые подходят для введения в легкие.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Один вариант осуществления относится к композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой вариант осуществления относится к композиции для ингаляции содержащей терапевтически эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

Другой вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких.

В некоторых вариантах осуществления заболевание легких выбрано из астмы, ХОЗЛ, бронхита, хронического или острого бронхостеноза, синдрома расстройства дыхания у взрослых, острого повреждения легких и бронхоэктаза.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ.

Сухая порошковая композиция для ингаляции может содержать терапевтически эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

Другой вариант осуществления относится к композиции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления композиция представляет собой инкапсулированную лекарственную форму.

Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и разбавитель.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей: терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, где лактозный компонент включает i) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон, и ii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит частицы со средним размером от около 1 микрона до около 200 микрон.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции является физически и химически стабильной.

В варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания(й) легких, что характеризуется обструкцией или ограничением дыхательных путей или симптомом, что встречается в части легких, включая без ограничения астму, эмфизему, бронхит, ХОЗЛ, синусит, респираторную недостаточность, реактивный синдром дисфункции дыхательных путей (РСДД), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), астму, вызванную раздражающими веществами, профессиональную бронхиальную астму, симптомы легочной(ых) инфекции(й), сенсорную гиперреактивность, воспаление дыхательных путей (или легочное), множественную химическую чувствительность, помощь в терапии при отказе от курения, пневмонию, бронхит, грипп, тяжелый острый респираторный синдром (SARS), SARS-CoV-2 (COVID-19), туберкулез и судорожный кашель (коклюш) и т. п. у субъекта, нуждающегося в этом.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу лечения симптома(ов) инфекции(й) легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления инфекция(и) легких включает(ют) вирусную, бактериальную или грибковую инфекцию. Симптомами легочной(ых) инфекции(й) являются расстройство органов дыхания от легкой до умеренной степени, сухой или влажный кашель, боль в груди, судорожный кашель и/или боль в

горле. Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту путем ингаляции.

В одном варианте осуществления заболевание легких является одним или более состоянием(ями), выбранным(и) из астмы, эмфиземы, бронхита, ХОЗЛ, синусита, респираторной недостаточности, реактивного синдрома дисфункции дыхательных путей (РСДД), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), астмы, вызванной раздражающими веществами, профессиональной бронхиальной астмы, симптомов легочной(ых) инфекции(й), сенсорной гиперреактивности, воспаления дыхательных путей (или легочного), множественной химической чувствительности, помощи в терапии при отказе от курения, пневмонии, бронхита, гриппа, SARS, SARS-CoV-2 (COVID-19), туберкулеза и судорожного кашля (коклюша).

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ, включающему введение композиции ингаляционного порошка, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу введения, включающему введение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

В одном варианте осуществления способ введения включает введение терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли при помощи ингалятора.

Еще один вариант осуществления относится к способу введения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту; причем способ включает введение разовой дозы быстро с одним или двумя вдохами небольшого объема при необходимости.

Еще один вариант осуществления относится к процессу получения ингалируемой сухой композиции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающему: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами), и ii) заполнение смеси в лекарственную форму капсулы/блистера/саше, предназначенных для однодозового ингалятора сухого порошка.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Используемые в данном изобретении термины определены следующим образом. Если определение, изложенное в данной заявке, и определение, изложенное ниже в обычной заявке, заявляющей приоритет на основании данной предварительной заявки, находятся в конфликте, определение в обычной заявке должно иметь преимущество в значении терминов.

Формы единственного числа включают отсылки к множественному числу, если иное четко не следует из

контекста. Таким образом, например, ссылка на «вспомогательное вещество» включает в себя одно вспомогательное вещество, а также два или более разных вспомогательных веществ, и т. п.

Химическое соединение в данном изобретении, называемое как соединение (I), в контексте данного изобретения представлено следующей химической структурой:



Соединение (I)

Соединение (I) является химически известным как 2-(4-(1,1-дифтор-2-гидроксипропил)фенил)-N-(4-(3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил)фенил)ацетамид. В предпочтительном варианте осуществления соединение (I) представляет собой 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пирозин-2-ил]фенил}ацетамид.

В другом варианте осуществления соединение (I) может существовать в аморфной или любой кристаллической форме.

В конкретном варианте осуществления соединение (I) может существовать в кристаллической Форме III и характеризуется характеристической дифракционной рентгенограммой, содержащей один или более следующих пиков, выраженных в 11,3, 12,1, 15,9, 18,1 и 20,0 ± 0,2° тета.

В конкретном варианте осуществления соединение (I) может существовать в виде рацемической смеси S и R изомеров.

В конкретном варианте осуществления соединение (I) может существовать в виде R-изомера.

В конкретном варианте осуществления соединение (I) может существовать в виде S-изомера.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном документе, относится к солевым формам, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без проявления излишней токсичности, раздражения и аллергических реакций, и соответствуют рациональному соотношению польза/риск, а также являются эффективными для их предполагаемого использования.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения (I) включает соли, полученные из фармацевтически приемлемых оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Примеры таких солей включают без ограничения ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминовою аммонийную соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат, дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, основную уксуснокислую соль, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Примеры солей, полученных из неорганических оснований, включают без ограничения алюминий, аммоний, кальций, медь, трехвалентное железо, двухвалентное железо, литий, магний, трехвалентный марганец, двухвалентный марганец, калий, натрий и цинк.

В одном предпочтительном варианте осуществления соединение (I) находится в своей свободной основной форме.

Термин «лечение», как используется в данном документе, относится к снижению степени тяжести и/или частоты симптомов, улучшению подавления, устранению симптомов и/или их подлинной причины, или любому клиническому улучшению заболевания или состояния.

Термин «предотвращение», как используется в данном документе, относится к профилактике заболевания или состояния или его симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин «предотвращение» относится к предотвращению рецидива/обострения заболеваний легких и/или симптомов.

Используемый в данном документе термин «около» при использовании для обозначения массовых % в композиции или других числовых количествах означает плюс или минус до 20% (альтернативно, до 10% или 5%) от указанного значения.

Термин «субъект» включает млекопитающих, таких как люди и одомашненные животные (например, домашние питомцы, включая кошек и собак) и не одомашненные животные (такие как дикие животные). Предпочтительно субъектом является человек.

Термин «терапевтически эффективное количество», как используется в данном документе, относится к количеству активного агента, достаточному для обеспечения желаемого терапевтического эффекта. Количество, необходимое для проявления терапевтической активности в композиции, и терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от около 0,1 нМ до около 20 мкМ.

Термин «терапевтически эффективное количество дозы», как используется в данном документе, относится к количеству активного агента, которое включено в лекарственную форму для доставки терапевтически эффективного количества к сайту-мишени. Например, терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли может быть выбрано из от около 0,1 мг до около 20 мг. Примеры доз включают около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, 15, 15,1, 15,2, 15,3, 15,4, 15,5, 15,6, 15,7, 15,8, 15,9, 16, 16,1, 16,2, 16,3, 16,4, 16,5, 16,6, 16,7, 16,8, 16,9, 17, 17,1, 17,2, 17,3, 17,4, 17,5, 17,6, 17,7, 17,8, 17,9, 18, 18,1, 18,2, 18,3, 18,4, 18,5, 18,6, 18,7, 18,8, 18,9, 19, 19,1, 19,2, 19,3, 19,4, 19,5, 19,6, 19,7, 19,8, 19,9 и 20 мг.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество дозы выбрано из около 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9 и 12 мг.

Термин «фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества», как используется в данном документе, относится к любому из компонентов фармацевтической композиции, отличному от активных средств, и которые одобрены регулирующими органами или обычно считаются безопасными для использования человеком или животными.

Термин «разовая доза» или «стандартная лекарственная форма», используемый в данном документе, относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, заполненной в однодозовый контейнер. Однодозовый контейнер здесь относится к капсуле (например, размер 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 и 4, с

соответствующими объемными вместимостями 1,37 мл, 950 мкл, 770 мкл, 680 мкл, 480 мкл, 360 мкл, 270 мкл и 200 мкл), или блистеру, или саше.

Используемый в данном описании термин «средний размер частиц» (или синонимично «усредненный размер частиц») относится к распределению частиц, где около 50 объемных процентов всех измеренных частиц обладают размером менее чем установленное значение среднего размера частиц, и около 50 объемных процентов всех измеряемых частиц обладают размером частиц более чем установленное значение среднего размера частиц. Это может быть обозначено термином « d_{50} » или « $d(0,5)$ ». Подобным образом, d_{90} значение относится к около 90 объемным процентам всех измеренных частиц, имеющих размер менее чем установленное значение среднего размера частиц (также называемый « d_{90} размер частиц»). Размер частиц может быть измерен с применением различных технологий, таких как лазерная дифракция, фотонная корреляционная спектроскопия (ФКС) и метод Култера.

Термин « d_{90} размер частиц», используемый в данном документе, относится к диаметру частиц, где девяносто процентов распределения обладает меньшим размером частиц, а десять процентов обладает большим размером частиц.

Исследование «массы мелкодисперсных частиц» обычно проводили с применением утвержденного способа каскадного импактора или импинджера, или подходящим образом утвержденной альтернативой. Обычно считается приемлемым устанавливать верхний и нижний пределы для результатов объединенных стадий, соответствующих среднему размеру частиц менее чем 5 микрон, хотя альтернативные примеры могут быть признаны приемлемыми при надлежащем обосновании. Масса лекарственного средства должна быть представлена в массе мелкодисперсных частиц, а не в процентном содержании выпущенной дозы (или другого производного параметра). Масса мелкодисперсных частиц обычно упоминается как масса/доза. Например, если сухая порошковая композиция для ингаляции имеет массу мелкодисперсных частиц 50 мкг, это означает, что масса мелкодисперсных частиц составляет 50 мкг/доза.

Термин «аэродинамический диаметр» определен как диаметр сферы плотностью 1000 кг/м^3 с той же скоростью оседания, что и интересующая частица. Аэродинамические диаметры могут быть выявлены любым из способов, обычно используемым в области техники. Указанные здесь значения аэродинамического диаметра определены с применением каскадного импактора Андерсона.

Массовый медианный аэродинамический диаметр (ММАД) определен как диаметр, при котором 50% частиц по массе являются большего размера и 50% являются меньшего размера.

«Индекс Карра» и «отношение Хауснера» часто используются как показатель сыпучести порошка. Индекс Карра и отношение Хауснера могут быть установлены с применением прибора для установления насыпной плотности. Объемная плотность и насыпная плотность порошковой композиции могут быть установлены при помощи прибора для установления насыпной плотности.

Термин «фракция мелких частиц» определен как вдыхаемая фракция выпущенных частиц, что означает, что они меньше размера частиц, который считается верхним пределом вдыхаемости. Фракция мелких частиц характеризуется аэродинамическим диаметром менее чем 5 микрон. Фракция мелких частиц обычно составляет от около 5 микрон до около 1 микрона ММАД.

Термин «заболевание легких», используемый в данном описании, относится к заболеванию, нарушению или состоянию, или симптому, который возникает в легочной системе. Заболевания легких включают без ограничения астму, эмфизему, бронхит, ХОЗЛ, синусит, респираторную недостаточность, реактивный синдром дисфункции дыхательных путей (РСДДД), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), астму, вызванную раздражающими веществами, профессиональную бронхиальную астму, сенсорную

гиперреактивность, воспаление дыхательных путей (или легочное), множественную химическую чувствительность, помощь в терапии при отказе от курения, хронический или острый бронхостеноз, острое повреждение легких, бронхоэктаз, пневмонию, бронхит, грипп, SARS, SARS-CoV-2 (COVID-19), туберкулез и судорожный кашель (коклюш).

Термин «лактоза» или «лактозный компонент», используемый в данном изобретении, без ограничения относится к любой лактозе ингалируемой степени, или лактозе с модифицированной поверхностью, или лактозе, полученной процессом, при котором удельная площадь поверхности лактозы составляет от около 0,15 м²/г до около 0,3 м²/г

В контексте данного изобретения ингаляционная композиция включает интраназальную или пероральную ингаляцию, или обе, в частности, если соединение (I) вводили в легкие или легочную часть субъекта.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции для ингаляционного введения, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Фармацевтические композиции, подходящие для введения ингаляционным путем, включают пероральные и назальные ингаляционные составы, такие как составы для ингалятора сухого порошка (DPI), составы для ингалятора отмеренных доз (MDI) (включая пероральные и назальные аэрозоли), назальные спреи и составы, подходящие для распыления.

Данное изобретение относится к композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления композиция для ингаляции по данному изобретению содержит соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

В другом варианте осуществления композиция для ингаляции по данному изобретению содержит терапевтически эффективную дозу соединения (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

В конкретном варианте осуществления ингаляционная композиция представляет собой назальный спрей.

В конкретном варианте осуществления представлена ингаляционная композиция, которая является подходящей для распыления.

В конкретном варианте осуществления ингаляционная композиция представляет собой ингаляционную композицию отмеренной дозы (MDI). Ингаляционная композиция с отмеренной дозой альтернативно означает аэрозольную композицию с пропеллентом.

В некоторых вариантах осуществления ингаляционная композиция по данному изобретению относится к композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более его фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

Соединение (I) может быть в форме раствора или суспензии в композиции.

В некоторых вариантах осуществления данное изобретение относится к композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ), что должна быть доставлена аэрозольными дозирующими ингаляторами, подходящими для легочного введения.

Композиция для ингаляции представляет собой аэрозольную композицию, доставляемую аэрозольными дозирующими ингаляторами, альтернативно называемыми MDI. Композиция MDI дополнительно содержит один или несколько пропеллентов, таких как пропеллент HFA. Подходящий пропеллент HFA является токсикологически безопасным и должен обладать давлением пара для обеспечения возможности введения

медикамента при помощи MDI под давлением. Пропеллент HFA также может быть выбран из HFA-134(a), HFA-227A, HFA-32 HFC-143(a), HFC-134, HFC-152a и их смеси, предпочтительно HFA-134(a) и HFA-227. Более предпочтительно пропеллент HFA представляет собой HFA-134(a). Композиции MDI по данному изобретению могут дополнительно содержать один или более растворителей и/или соразтворителей, выбранных из одного или более из C₂- C₆ алифатических спиртов (таких как без ограничения этиловый спирт и изопропиловый спирт), глицерина, полиоксиэтиленовых спиртов, полиоксиэтиленовых сложных эфиров жирной кислоты, углеводов (таких как без ограничения н-пропан, н-бутан, изобутан, н-пентан, изопентан, неопентан и н-гексан) и эфиров (таких как без ограничения диэтиловый эфир). Спиртовой соразтворитель в данном изобретении включает один или более C₂- C₆ алифатических спиртов, глицерин, полиоксиэтиленовые спирты, при этом соразтворитель дополнительно может содержать воду. Более предпочтительно соразтворителем является безводный этанол. Композиция MDI по данному изобретению может дополнительно содержать один или более стабилизатор(ов), выбранный(ых) из одной или более органических кислот, выбранных из, но не ограничиваясь, лимонной кислоты, виннокаменной кислоты, молочной кислоты, олеиновой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, оксалиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, яблочной кислоты и янтарной кислоты или их смесей; и один или более ионных и/или неионных поверхностно-активных веществ, включая без ограничения соли стеариновых кислот, такие как стеарат магния, сложные эфиры, такие как сложные эфиры аскорбилпальмитата, изопропилмиристата и токоферола, лецитин, тилоксапол, полисорбаты, такие как полисорбат 80, полисорбат 20 и полисорбат 40, витамин E-TPGS, макрогол гидроксистеараты, такие как макрогол-15-гидроксистеарат, ацелированные моноглицериды, такие как Myvacet 9-45 и Myvacet 9-08, эфиры полиоксиэтилена, этилолеат, триолеин, глицерилмонолаурат, глицерилмоноолеат, глицермоностеарат, глицермонорицинолеат, цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетилпиридиний хлорид, блок-сополимеры, натуральные масла, поливинилпирролидон, сложные эфиры сорбита и жирной кислоты, такие как сорбитан триолеат, полиэтиоксилированные сложные эфиры сорбита и жирной кислоты (например, полиэтиоксилированный сорбитантриолеат), сорбимакрогололеат, синтетические амфотензиды (тритоны), этиленоксидные эфиры продуктов конденсации октилфенолформальдегида.

В более конкретном варианте осуществления композиция для ингаляции представляет собой сухую порошковую композицию.

Данное изобретение предпочтительно относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления данное изобретение относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей: терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более его фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

Сухая порошковая композиция по данному изобретению может содержать дополнительные компоненты, которые обычно используются при получении сухой порошковой композиции, которую следует вводить с применением ингалятора сухого порошка. Таким образом, сухая порошковая композиция может дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ). Фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) действует(ют) как частицы разбавителя. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество обеспечивает основную часть, что улучшает обработку, распределение и дозировку соединения (I) по данному изобретению.

Примером такого фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества является лактоза, или маннит, или глюкоза. Фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) композиции по данному изобретению составляет по меньшей мере от 99,5% до около 30% на основе общей массы композиции. Несмотря на отсутствие выбора фармацевтически приемлемого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ) в сухой порошковой композиции, вспомогательное вещество должно быть тщательно выбрано с учетом различных физико-химических свойств вспомогательного вещества, таких как размер частиц, структура, сильно влияющая на характеристики композиции. Недостаточное разделение соединения (I) и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества может приводить к отсутствию однородности содержания и может привести к проблемам осаждения. Также следует учитывать, что фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) или разбавитель(и) для сухой порошковой композиции не всегда требуются, и иногда сухая порошковая композиция может содержать только соединение (I) без фармацевтически приемлемого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ).

Сухая порошковая композиция для ингаляции в вышеуказанных вариантах осуществления может необязательно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Сухая порошковая композиция для ингаляции может содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры таких вспомогательных вещества включают без ограничения разбавители и растворители.

Подходящее(ие) фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) включает(ют) без ограничения лактозу, лактозу с модифицированной поверхностью, глюкозу, мальтозу, эритритол, сорбит, раффинозу, ксилит, мальтит, инозитол, фруктозу, сахарозу, декстрозу, маннит, трегалозу, циклодекстрин, их гидраты и их смеси. Их средний размер частиц такого(их) вспомогательного(ых) вещества(веществ) может быть одинаковым или разным. Следует отметить, что сухая порошковая композиция может содержать одно или более вспомогательных веществ, выбранных из лактозы, глюкозы, мальтозы, эритритола, сорбита, раффинозы, ксилита, мальтита, инозитола, фруктозы, сахарозы, декстрозы, маннита, трегалозы и циклодекстрина или любых комбинаций любого из вышеуказанных.

Фармацевтически приемлемый разбавитель, подходящий для применения в данном изобретении, выбран из лактозы, лактозы с модифицированной поверхностью, глюкозы, мальтозы, эритритола, сорбита, раффинозы, ксилита, мальтита, инозитола, фруктозы, сахарозы, декстрозы, маннита, трегалозы, циклодекстрина, их гидратом и их смесей.

Предпочтительно фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой лактозу. Лактоза различных ингалируемых степеней доступна для применения в сухих порошковых композициях, и выбрана из Respitose[®] SV010, Respitose[®] SV003, Respitose[®] ML006, моногидрат лактозы Inhalation 40M, Lactose Anhydrous 120M, Lactohale[®] 300, Lactohale[®] 230, Lactohale[®] 220, Lactohale[®] 210, Lactohale[®] ML001, Lactohale[®] 206, Lactohale[®] 200, Lactohale[®] 800, Lactohale[®] 100 и т. п.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой лактозу с модифицированной поверхностью. Поверхность лактозной частицы является модифицированной, т. е., например, проводили смягчение частиц с целью получения лактозных частиц высокой диспергируемости для применения в сухой порошковой композиции для ингаляции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой лактозу, где лактозу получали способом, включающим просеивание непереработанной лактозы через сито с подходящим размером ячеек до получения требуемого снижения массы. В одном варианте осуществления подходящий размер ячеек выбран из от около 20 микрон до около 60 микрон. Более предпочтительно

подходящий размер ячеек выбран из от около 30 микрон до 50 микрон. В еще одном предпочтительном варианте осуществления подходящий размер ячеек составляет 38 микрон.

Термин «Respitose ML006», как используется в данном документе, относится к моногидрату лактозы ингалируемой степени, доступной от DFE Pharma of Goch, Germany, что представляет собой тонкоизмельченную лактозу ингалируемой степени с узким распределением частиц по размерам.

Термин «Respitose SV010», как используется в данном документе, относится к моногидрату лактозы ингалируемой степени, доступной от DFE Pharma of Goch, Germany, с относительно широким распределением частиц по размерам.

Термин «Inhalac70», как используется в данном документе, относится к моногидрату лактозы ингалируемой степени, доступной от MEGGLE Excipients & Technologie, Germany.

Термин «Lactohale LH200», как используется в данном документе, относится к моногидрату лактозы ингалируемой степени, доступной от DFE Pharma of Goch, Germany, что представляет собой более грубый вариант лактозы (размер частиц 120-160 микрон).

Термин «Lactohale LH300», как используется в данном документе, относится к моногидрату лактозы ингалируемой степени, доступной от DFE Pharma of Goch, Germany, что представляет собой более мелкий вариант лактозы (размер частиц менее чем 10 микрон).

Сухая порошковая композиция по данному изобретению может дополнительно содержать смазывающее вещество. Смазывающим веществом может быть, но не ограничиваясь, одно или более вспомогательных вещества, выбранных из лейцина, стеарата магния, стеарата натрия или полиэтиленгликоля. Также является возможным применение более одного смазывающего вещества в сухой порошковой композиции по данному изобретению.

Порошковая композиция может быть дополнительно заполнена в капсулу для ингаляции или может быть переработана в слегка прессованную таблетку или агломерацию порошка, который может быть легко раздроблен с получением порошка для ингаляции. Альтернативно, композиция может быть заполнена в виде отдельных единиц дозировки в капсулу, блистер или саше. Капсула может быть твердой желатиновой капсулой или твердой капсулой без желатина.

В конкретном варианте осуществления фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом является лактозный компонент. Лактозный компонент может быть одной или более лактозой(ами) с d_{90} размером частиц от около 1 микрона до около 200 микрон.

В конкретном варианте осуществления лактозный компонент может быть одной или более лактозой(ами) с d_{90} размером частиц от около 2 микрон до 185 микрон.

В варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции по данному изобретению находится в стандартной лекарственной форме.

В дополнительных вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции по данному изобретению заполнена в лекарственную форму капсулы/блистера/саше, предназначенных для монодозы/одноразовой дозы, т. е., сухая порошковая композиция для ингаляции в капсуле/блистере/саше предназначена для однократного ингалятора сухого порошка и может быть доставлена пользователю из

контейнера путем всасывания.

Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и их фармацевтически приемлемого(ых) вспомогательного(ых) вещества(веществ).

Еще в другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

В некоторых вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль микронизированы.

В некоторых вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль не микронизированы.

В некоторых вариантах осуществления соединение (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой смесь микронизированных и немикронизированных частиц.

Средний размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

В конкретном варианте осуществления d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 10 микрон.

В конкретном варианте осуществления d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 8 микрон, или менее чем около 7 микрон, или менее чем около 6 микрон, или менее чем около 5 микрон, или около 5 микрон, или около 4 микрон, или около 3 микрон, или около 2 микрон.

В конкретном варианте осуществления d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет не более чем около 5 микрон.

В конкретном варианте осуществления d_{10} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет более чем около 0,1 микрона.

В конкретном варианте осуществления d_{50} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от около 0,7 микрона до около 4 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 10 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 9 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 8 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 7 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 6 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемая соль составляет менее чем около 5 микрон.

В конкретном варианте осуществления аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли находится в диапазоне от около 0,1 микрона до около 5 микрон.

Размер частиц соединения (I) оказывает непосредственное влияние на скорость абсорбции и, в свою очередь, биологическую доступность нерастворимого соединения, такого как соединение (I), следовательно, размер частиц соединения (I) оптимизирован до менее чем около 5 микрон.

В некоторых вариантах осуществления частицы соединения (I) могут быть покрыты одним или более полимерным(и) вспомогательным(и) веществом(ами). Полимерное покрытие может включать, но не ограничиваться любым из следующего, хитозан, поливиниловый спирт, сополимер молочной и гликолевой кислоты или сахарные полимеры (например, декстран, декстрин). В сухой порошковой композиции по данному изобретению также является возможным применение более одного вида полимерного покрытия.

Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ), где средний размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ), где аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ), где аэродинамический размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 5 микрон.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой лактозный компонент, и лактозный компонент присутствует в количестве более чем около 30% на основе 100% общей массы композиции.

Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент.

Лактозный компонент может содержать одну или более лактозных частиц ингалируемой степени, каждая содержит различный средний размер частиц.

Лактозный компонент может содержать одну или более лактозных частиц ингалируемой степени, каждая содержит различный аэродинамический диаметр.

В одном варианте осуществления лактозный компонент представляет собой моногидрат лактозы со средним размером частиц от около 1 микрона до около 200 микрон.

В одном варианте осуществления лактозный компонент выбран из (i) лактозных частиц с d_{90} от около 1 микрона до около 60 микрон, (ii) лактозных частиц с d_{90} от около 50 микрон до около 200 микрон и (iii) их смеси.

В одном варианте осуществления лактозный компонент выбран из (i) лактозных частиц с d_{90} от около 2 микрон до около 50 микрон, (ii) лактозных частиц с d_{90} от около 50 микрон до около 185 микрон и (iii) смесей

лактозных частиц с d_{90} от около 2 микрон до около 50 микрон и лактозных частиц с d_{90} от около 50 микрон до около 185 микрон этого.

В конкретном варианте осуществления лактоза ингалируемых степеней является коммерчески доступной как сухие порошковые композиции, такие как Respitose® SV010, Respitose® SV003, Respitose® ML006, InhaLac 70, InhaLac 230, Lactohale® 300, Lactohale® 201, Lactohale® 200, моногидрат лактозы Inhalation 40M и Lactose Anhydrous 120M. Продукты Respitose и Lactohale доступны от DFE Pharma of Goch, Germany. Продукты InhaLac доступны от Meggle Group Wasserburg of Wasserburg, Germany. Lactose 40M и 120M доступны от Kerry Group of Beloit, WI, USA.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит смесь (i) лактозных частиц с d_{90} менее чем около 50 микрон и (ii) лактозных частиц с d_{90} менее чем около 200 микрон.

Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит смесь Respitose® ML006 (моногидрат лактозы с d_{10} от 0,5 микрон до 10 микрон, d_{50} от 10 микрон до 30 микрон, d_{90} от 30 микрон до 60 микрон) и Respitose® SV010 (лактоза с d_{10} от около 35 до около 65 микрон, d_{50} от около 95 до около 125 микрон и d_{90} от около 160 до около 190 микрон).

Еще другой вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент с аэродинамическим диаметром менее чем около 60 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент с аэродинамическим диаметром менее чем около 200 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, где лактозный компонент находится в количестве от 0 мг до около 19,9 мг.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон и в количестве от 0 мг до около 19,9 мг.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон и в количестве от около 1 мг до около 19,5 мг.

соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:10 до около 1:50.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей около 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент; где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:40.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей около 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент; где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:20.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей около 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент; где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:10.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент; где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:5.

В еще одном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции обладает массовым соотношением соединения (I) к лактозе, выбранным из 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:37, 1:38, 1:39, 1:40, 1:41, 1:42, 1:43, 1:44, 1:45, 1:46, 1:47, 1:48, 1:49 и 1:50.

В еще одном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции обладает массовым соотношением соединения (I) к лактозе, выбранным из 1:1, 1:1.5, 1:3, 1:7, 1:19 и 1:39.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose ML006 в массовом соотношении 0,1:24,9, т. е., 1:250.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose SV010 в массовом соотношении 0,1:24,9, т. е., 1:250.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Inhalac70 в массовом соотношении 0,1:24,9, т. е., 1:250.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose ML006 в массовом соотношении 10:15, т. е., 1:1,5.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose SV010 в массовом соотношении 10:15, т. е., 1:1,5.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Inhalac70 в массовом соотношении 10:15, т. е., 1:1,5.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I), Respitose ML006 и Respitose SV010 в массовом соотношении 0,5:7,5:12,0, соответственно, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I), Respitose ML006 и Respitose SV010 в массовом соотношении 10,0:4,0:6,0, соответственно, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I), Respitose ML006 и Inhalac 70 в массовом соотношении 0,5:7,5:12,0 соответственно, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение

(I), Respitose ML006, Respitose SV010 и Inhalac70 в массовом соотношении 0,5:7,5:6,0:6,0 соответственно, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Inhalac230 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Lactohale LH200 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Lactohale LH300 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose SV003 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Inhalac 400 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Respitose SV014 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В некоторых вариантах осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит соединение (I) и Lactohale LH201 в массовом соотношении 0,5:19,5, т. е., 1:39.

В одном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции, описанная в данном документе, находится в инкапсулированной лекарственной форме.

В другом варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции находится в лекарственной форме в саше.

В одном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции по данному изобретению является физически и химически стабильной и имеет суммарное содержание примесей менее чем около 2% масса/масса. Суммарное содержание примесей составляет не более чем 2%, или не более чем 1% масса/масса, или не более чем 0,15% масса/масса, или не более чем 0,1% масса/масса на основе общей массы композиции. Один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 0,1 мг до около 12 мг; и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит частицы с фракцией мелких частиц в диапазоне от около 1% до около 99%.

Частицы могут содержать фракцию мелких частиц в диапазоне от около 1% до около 99%, от около 10% до около 90%, от около 20% до около 80%, от около 30% до около 70%, от около 40% до около 60%, от около 40% до около 50% или от около 40% до около 55%.

В некоторых вариантах осуществления частицы композиции содержат фракцию мелких частиц от около 15% до около 60%.

В некоторых вариантах осуществления частицы композиции содержат фракцию мелких частиц по меньшей мере около 40%.

В некоторых вариантах осуществления частицы композиции содержат фракцию мелких частиц по меньшей мере около 50%.

В некоторых вариантах осуществления частицы композиции содержат фракцию мелких частиц по меньшей мере около 60%.

В предпочтительном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит i) около 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически

приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция включает частицы, содержащие фракцию мелких частиц в диапазоне от около 25% до около 40%.

В предпочтительном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит i) около 6 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция включает частицы, содержащие фракцию мелких частиц в диапазоне от около 50% до около 70%.

В предпочтительном варианте осуществления сухая порошковая композиция для ингаляции содержит i) около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция включает частицы, содержащие фракцию мелких частиц в диапазоне от около 40% до около 60%.

Фракция мелких частиц сухой порошковой композиции для ингаляции обладает аэродинамическим диаметром менее чем около 5 микрон.

В одном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 0,1 мг до около 12 мг; и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 5 мкг до около 6000 мкг.

Другой вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 0,5 мг до около 12 мг; и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 50 мкг до около 6000 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 50 мкг до около 200 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 10 мкг до около 400 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 500 мкг до около 1000 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 1000 мкг до около 3000 мкг.

В предпочтительном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 3000 мкг до около 6000 мкг.

объемом утряски в диапазоне от около 0,2 г/мл до около 1,25 г/мл.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется насыпным объемом утряски в диапазоне от около 0,5 г/мл до около 1,5 г/мл.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется насыпным объемом утряски в диапазоне от около 0,5 г/мл до около 1,5 г/мл.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется насыпным объемом утряски в диапазоне от около 0,5 г/мл до около 1,5 г/мл.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется насыпным объемом утряски в диапазоне от около 0,4 г/мл до около 1,2 г/мл.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется насыпным объемом утряски в диапазоне от около 0,2 г/мл до около 1 г/мл.

В другом варианте осуществления в данном изобретении представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 0,1 мг до около 12 мг и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон, или более предпочтительно ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В другом варианте осуществления в данном изобретении представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 0,1 мг до около 12 мг; и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон или более предпочтительно ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 2 микрон до около 6 микрон.

В варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая терапевтически эффективную дозу соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где композиция характеризуется фракцией мелких частиц композиции с аэродинамическим диаметром менее чем около 5 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В другом варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); где ММАД соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.

В варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон.

Другой вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где средний размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

Еще один вариант осуществления относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, включающей i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где средний размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет от около 0,1 микрона до около 10 микрон.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) от около 0,5 мг до около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) от около 3 мг до около 8 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) от около 5 до около 13 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) около 7,5 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) около 12 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:50.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) около 7 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) около 12 мг лактозных частиц с d_{90} размером

частиц менее чем около 200 микрон, где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:50.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) около 5,5 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) около 12 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:50.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) около 3 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) около 12 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:50.

В конкретном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая i) около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) около 3,4 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) около 6,6 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон, где массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:50.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, где лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон и в количестве от около 1 мг до около 19,9 мг.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного легочного нарушения или симптома легочной инфекции у субъекта, нуждающегося в этом.

Заболевание легких может быть любым нарушением, заболеванием системы дыхания, что характеризуется обструкцией или ограничением дыхательных путей или симптомом, что встречается в легких или системе дыхания вследствие легочной инфекции.

В варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания(й) легких, что характеризуется обструкцией или ограничением дыхательных путей или симптомом, что встречается в легочной системе, включая без ограничения астму, эмфизему, бронхит, ХОЗЛ, синусит, респираторную недостаточность, реактивный синдром дисфункции дыхательных путей (РСДД), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), астму, вызванную раздражающими веществами, профессиональную бронхиальную астму, симптомы легочной(ых) инфекции(й), сенсорную гиперреактивность, воспаление дыхательных путей (или легочное), множественную химическую чувствительность, помощь в терапии при отказе от курения, пневмонию, бронхит, грипп, SARS, SARS-CoV-2 (COVID-19), туберкулез и судорожный кашель (коклюш), и т. п. у субъекта, нуждающегося в этом.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или

лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

Еще один вариант осуществления относится к способу лечения симптома легочной инфекции.

Легочная инфекция, включая вирусную, бактериальную или грибковую инфекцию, также может приводить к воспалению и/или рубцеванию легких, плевральной полости, которая окружает легкие, альвеолы и/или бронхиальные проходы. В частности, пневмония, грипп, SARS, SARS-CoV-2 (COVID-19), туберкулез и судорожный кашель (коклюш) все могут привести к хроническим проблемам легких вследствие воспаления и рубцевания в легких.

В некоторых вариантах осуществления инфекция(и) легких включает(ют) вирусную, бактериальную или грибковую инфекцию. Симптомами легочной(ых) инфекции(й) являются расстройство органов дыхания от легкой до умеренной степени, сухой или влажный кашель, боль в груди, судорожный кашель и/или боль в горле.

Еще один вариант осуществления относится к способу лечения симптома(ов) инфекции(й) легких у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

В еще одном варианте осуществления представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при предотвращении, ингибировании, подавлении и/или лечении по меньшей мере одного заболевания легких.

Введение сухой порошковой композиции для ингаляции при помощи ингаляции может быть выполнено при помощи любого подходящего устройства, такого как ингалятор сухого порошка. Также может быть возможным, что сухая порошковая композиция для ингаляции по данному изобретению может включать ингалятор отмеренных доз. Ингалятор сухого порошка может быть переносимым или не переносимым, и ингалятор может быть разработан для одноразового использования или многократного использования, другими словами, ингалятор сухого порошка может быть ингалятором многократного использования или одноразового использования, в особенности, ингалятором сухого порошка по данному изобретению, содержащим однодозовый контейнер, т. е., ингалятор одноразового использования и одной дозы.

Ингалятор сухого порошка, используемый для сухой порошковой композиции по данному изобретению, может распылять композицию со скоростью от около 30 л/минута до около 100 л/минута. В конкретном варианте осуществления скорость потока из ингалятора сухого порошка при введении композиции составляет от около 30 л/минута до около 80 л/минута, от 30 л/минута до около 70 л/минута, от 40 л/минута до около 90 л/минута, от 30 л/минута до около 60 л/минута, от 40 л/минута до около 70 л/минута, от 50 л/минута до около 70 л/минута, 30 л/минута, 40 л/минута, 50 л/минута, 60 л/минута или 70 л/минута. Введение при таких скоростях может обеспечить в основном однородный профиль осаждения на всех стадиях воздействия.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту путем ингаляции, где способ обеспечивает терапевтически эффективное количество соединения (I) субъекту.

Еще один вариант осуществления относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения ХОЗЛ у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, выбранного из от около 0,1 мг до около 12 мг субъекту путем ингаляции, где способ обеспечивает терапевтически эффективное количество соединения (I) субъекту.

Полагали, что значение IC_{50} является показателем эффективности соединения при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель обычно означает молярную концентрацию конкретного соединения (или субстрата), которая необходима для ингибирования данного биологического процесса наполовину. Другими словами, это является полумаксимальной (50%) ингибиторной концентрацией (IC) соединения. IC_{50} соединения лекарственного средства может быть определено построением кривой концентрация-ответ, чтобы исследовать эффект различных концентраций ингибитора на обратимую активность агониста. Значения IC_{50} могут быть рассчитаны для представленного ингибитора определением концентрации, необходимой для ингибирования половины максимального биологического ответа агониста. Такие значения могут быть использованы для сравнения мощности двух ингибиторов.

Терапевтически эффективное количество соединения (I) или фармацевтически приемлемого вещества составляет менее чем около 20 мкМ, или менее чем около 10 мкМ, или около 6 мкМ, или около 3 мкМ, или около 1 мкМ, или менее чем 1000 нМ или , или менее чем около 900 нМ, или менее чем около 800 нМ, или менее чем около 700 нМ, или менее чем около 600 нМ, или менее чем около 500 нМ.

Терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 20 мкМ до около 0,1 нМ.

В частности, в варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта путем ингибирования IL-17 у субъекта, указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения I или фармацевтически приемлемой соли. Терапевтически эффективное количество соединения (I) или фармацевтически приемлемой соли может быть в диапазоне от около 20 мкМ до около 0,1 нМ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 1 мкМ до около 0,1 нМ, если *ex-vivo* оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 700 нМ до около 10 нМ, если *ex-vivo* оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 500 нМ до около 50 нМ, если *ex-vivo* оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 20 мкМ до около 0,1 нМ, если *ex-vivo* оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 10 мкМ до около 0,1 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 1 мкМ до около 10 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически приемлемого вещества составляет от около 500 нМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

В варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 20 мкМ до около 0,1 нМ.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 10 мкМ до около 1 нМ.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 1 мкМ до около 10 нМ.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 500 мкМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

В конкретном варианте осуществления данное изобретение относится к способу предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 500 мкМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для IL-17 ингибирования проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли ингибированием IL-17, что опосредует состояние заболевания легких при изготовлении

лекарственного препарата для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли ингибированием IL-17, что опосредует состояние заболевания легких при изготовлении лекарственного препарата для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом; где субъекту вводили терапевтически эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли при ингибировании IL-17, что опосредует состояние заболевания легких при изготовлении лекарственного препарата для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом; где субъекту вводили терапевтически эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 500 нМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для ингибирования IL-17 проводили из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

В некоторых вариантах осуществления представлено применение соединения (I) при ингибировании IL-17, что опосредует состояние заболевания легких при изготовлении лекарственного препарата для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения заболевания легких у субъекта, нуждающегося в этом; где субъекту вводили терапевтически эффективное количество соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли от около 500 нМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценку соединения (I) для ингибирования IL-17 проводили из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

Еще один вариант осуществления относится к способу введения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту; причем способ включает введение разовой дозы быстро с одним или двумя вдохами небольшого объема при необходимости.

Еще один вариант осуществления относится к способу введения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей от около 0,1 мг до около 12 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту; где способ включает введение разовой дозы быстро с одним или двумя вдохами небольшого объема при необходимости.

В еще одном варианте осуществления представлено применение сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких.

В варианте осуществления данное изобретение относится к способу получения композиции для ингаляции. Способ получения включает любой подходящий процесс, известный специалисту данной области техники, для получения сухой порошковой композиции для ингаляции, такой как

- i) простое смешивание соединения (I) и разбавителя;
- ii) совместную микронизацию соединения (I) с разбавителем с применением подходящего процесса измельчения, такого как струйное измельчение/измельчение в шаровой мельнице соединения (I) и лактозы вместе с или без смазывающего вещества, такого как стеарат магния;
- iii) кондиционирование соединения (I) с лактозой, такое как воздействие влаги, чтоб способствовать перекристаллизации материала без образования твердых агломератов;
- iv) смешивание соединения (I) и двух разбавителей, которые являются более грубыми и мелкими,

соответственно, смесь разбавителей готовили путем добавления еще двух разбавителей, например, два компонента предпочтительно просеивали поочередно в количестве от 15 до 45, наиболее предпочтительно от 20 до 40 слоев каждого, и смешивание двух разбавителей может происходить, пока все еще добавляли два компонента;

v) процесс смешивания предпочтительно может быть проведен предварительным дозированием вспомогательного вещества в соответствующий контейнер для смешивания. Затем сразу после начала дозирования вспомогательного вещества, может быть начата непрерывная подача (дозирование) активного вещества

Еще один вариант осуществления относится к процессу получения композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающему: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами), и ii) заполнение смеси в лекарственную форму капсулы/блистера/саше, предназначенных для однократного ингалятора сухого порошка.

В еще одном варианте осуществления представлен способ получения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающий стадии: i) смешивания соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с разбавителем, выбранным из одного или более лактозных компонентов; и ii) необязательно получение готовой смеси, включающей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и лактозный компонент; где стадия смешивания выбрана из i) простого смешивания, ii) совместного измельчения соединения (I) с лактозным компонентом, iii) кондиционирования соединения (I) с или без лактозного компонента; и v) дозирования лактозного компонента при процессе смешивания.

В некоторых вариантах осуществления процесс смешивания по данному изобретению представляет собой простое смешивание соединения (I) с одним или более лактозным компонентом по меньшей мере в течение от 10 минут до 1 часа со скоростью от 20 до 40 ± 10 об./мин.

В некоторых вариантах осуществления процесс смешивания по данному изобретению представляет собой простое смешивание соединения (I) с одним или более лактозным компонентом по меньшей мере в течение от 10 минут до 1 часа со скоростью от 30 до 35 ± 10 об./мин.

В некоторых вариантах осуществления процесс смешивания по данному изобретению представляет собой простое смешивание соединения (I) с более мелким лактозным компонентом с d_{90} размером частиц менее чем около 100 микрон, и конечное смешивание проводили путем смешивания смеси стадии i) с лактозным компонентом с d_{90} размером частиц более чем около 100 микрон.

В некоторых вариантах осуществления процесс смешивания по данному изобретению включает добавление соединения (I) к лактозному компоненту поэтапным или дозирующим способом.

В некоторых вариантах осуществления способ по данному изобретению может включать кондиционирование соединения (I) или его фармацевтически приемлемых солей в течение подходящего периода времени, такого как от 10 минут до 1, 2, 3 лет с избеганием твердых агломератов. Например, способ кондиционирования по данному изобретению включает подвергание соединения (I) контролируемым влажным состояниям 30-95 ОВ, предпочтительно 40-95 ОВ, 45-95 ОВ или 50-90 ОВ, предпочтительно микронизированную порошковую форму соединения (I) помещали в лоток и предпочтительно встряхивали или вращали, чтобы убедиться, что все частицы равным образом подвергались влажной атмосфере. Вращение или встряхивание также помогают избежать или снизить агломерацию частиц в течение процесса кондиционирования. Кондиционирование

предпочтительно проходит в течение периода по меньшей мере около 10 минут, по меньшей мере около 20 минут, по меньшей мере около 30 минут, по меньшей мере около 40 минут, по меньшей мере около 50 минут, по меньшей мере около 1 часа, по меньшей мере около 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36 или 48 часов.

В некоторых вариантах осуществления процесс смешивания включает совместное измельчение соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более компонентом(ами) лактозы.

Еще один вариант осуществления относится к процессу получения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающему: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с лактозными частицами с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон с получением смеси; и ii) смешивание смеси стадии i) с лактозными частицами с d_{90} размером частиц более чем около 100 микрон с получением готового ингаляционного порошка, содержащего соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще один вариант осуществления относится к процессу получения композиции для ингаляции сухого порошка, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающему: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с лактозными частицами с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон, предпочтительно менее чем около 30 микрон, более предпочтительно менее чем около 20 микрон; и ii) смешивание смеси стадии (i) с лактозными частицами с d_{90} размером частиц в диапазоне менее чем около 200 микрон, предпочтительно более чем около 160 микрон с получением готовой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) в лекарственной форме капсулы/блистера/саше, предназначенных для однократного ингалятора сухого порошка.

Еще один вариант осуществления относится к процессу получения композиции для ингаляции сухого порошка, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающему смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с лактозными частицами с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон, предпочтительно менее чем около 30 микрон, более предпочтительно менее чем около 20 микрон; и ii) смешивание смеси стадии (i) с лактозными частицами с d_{90} размером частиц в диапазоне от около 150 микрон до около 200 микрон с получением готовой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I).

В другом варианте осуществления представлен способ получения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, включающий:

- i) просеивание соединения (I) с частью количества моногидрата лактозы (Respitose ML006) с применением механического решета с отверстиями # 40 согласно Американскому обществу по испытаниям материалов (ASTM);
- ii) смешивание смеси стадии i) с применением блендера для порошка в течение 15 минут при от 20 до 40 ± 10 об./мин;
- iii) оставшееся количество моногидрата лактозы (Respitose ML006) просеивали через # 40 ASTM и смешивали со смесью стадии ii);
- iv) смешивание предварительно просеянного моногидрата лактозы (Respitose SV010) в блендере и смешивание порошка стадии iii) в смеси блендера для порошка в течение 15 минут при 30 ± 2 об./мин; и
- v) заполнение капсулы смесью стадии iv).

В некоторых вариантах осуществления готовую смесь заполняли в твердые желатиновые капсулы (например, размер 3 с объемом 270 мкл).

Способ получения сухой порошковой композиции по данному изобретению который включает контроль процессов, такой как анализ однородности смеси.

В другом варианте осуществления в данном изобретении представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая от около 1% до около 70% по массе соединения (I) или от около 1% до около 60% по массе соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 5 мкг до около 6000 мкг; где указанную композицию получали способом, включающим: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами).

В другом варианте осуществления в данном изобретении представлена сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая от около 1% до около 70% по массе соединения (I) или от около 30% до около 60% по массе соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 3000 мкг до около 5000 мкг; где указанную композицию получали способом, включающим: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемым(и) вспомогательным(и) веществом(ами).

Следующие примеры представлены для того, чтобы дать возможность данной области техники осуществить на практике данное изобретение и являются только иллюстративными для данного изобретения. Примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем данного изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Сухая порошковая композиция для ингаляции

ТАБЛИЦА 1

№ п/п	Ингредиенты	мг/единич. дозир. форму		
		1А	1В	1С
1	Соединение (I)	6	0,5	10
2	Моногидрат лактозы (Respitose ML006)	0	6	4
3	Моногидрат лактозы (Respitose SV010)	0	13,5	6
4	Всего	6	20	20
		В капсуле	В капсуле	В капсуле

Способ получения: i) смесь соединения (I) и моногидрата лактозы (Respitose ML006) получали смешиванием; ii) смесь стадии i) смешивали с моногидратом лактозы (Respitose SV010); и iii) наполняли смесью стадии ii) капсулу/блистер/саше с получением конечной лекарственной формы в однодозовом ингаляторе сухого порошка.

Пример 2: Исследование депонирования лекарственного препарата in vitro:

Было обнаружено, что соединение (I) совместимо с различными коммерчески доступными ингаляционными степенями моногидрата лактозы, включая Respitose ML006, Respitose SV010, Lactohale 201, Lactohale 200, Inhalac 230, Inhalac 70. Моногидрат лактозы выбран в качестве разбавителя для соединения (I) (микронизированного) с размером частиц $d_{90} \leq 5$ микрон.

Исследования по разработке состава проводили для демонстрации того, что соединение лекарственного средства (I) воспроизводимо доставляется с применением устройства для ингаляции с монодозой Instahaler P

и способно осаждаться в легких. Доставляемая доза определялась способом однородности доставляемой дозы (DDU). Каскадный импактор Андерсена (АСИ) использовали для оценки осаждения выпускаемой дозы.

ТАБЛИЦА 2

Композиции	Дозировка	Масса мелкодисперсных частиц/доза (мкг)	Доставляемая доза (мкг)	Фракция мелких частиц (%)	ММАД (микрон)	GSD (%)
Пример 1А	6,0 мг	1650,60	2759,20	59,82	3,0164	1,8997
Пример 1С	10,0 мг	3552,11	8263,76	42,98	3,0039	2,0814
Пример 1В	0,5 мг	152,23	404,99	37,59	3,2803	2,3189

Заключение: Композиции примера 1А, 1В и 1С показали результат, показанный в ТАБЛИЦЕ 2.

Пример 3: Сухие порошковые композиции для ингаляции, заполненные в капсулу

ТАБЛИЦА 3

Ингредиенты	мг/капсула				
	3А	3В	3С	3D	3Е
Соединение (I)	0,5	1,0	2,5	5,0	10,0
Моногидрат лактозы (Respitose ML006)	7,5	7,0	5,5	3,0	3,4
Моногидрат лактозы (Respitose SV010)	12,0	12,0	12,0	12,0	6,6
Оболочка капсулы без действующего вещества (ЕНG) '3' размера белый/белый (непрозрачный)	1 капсула	1 капсула	1 капсула	1 капсула	1 капсула

Процесс изготовления сухих порошковых композиций подобен процессу, описанному в примере 1.

Композиции примера 3 оценивали на параметры сухих порошковых композиций для ингаляции.

ТАБЛИЦА 4

Композиции	BD (г/мл)	TD (г/мл)	Содержимое воды (%)	Индекс Карра (%)	Соотношение Хаузнера	Масса мелкодисперсных частиц/доза	ММАД	GSD
3А	0,615	1,07	5,45	42,52	1,73	123 мкг	4,508	2,114
3В	0,546	0,964	5,33	43,36	1,77	283 мкг	4,271	2,054
3С	0,506	0,906	4,94	44,15	1,79	744 мкг	3,613	2,116
3D	0,428	0,824	4,69	48,06	1,93	2048 мкг	3,011	2,154

3E	0,312	0,594	3,18	47,47	1,9	4217 мкг	3,103	2,122
----	-------	-------	------	-------	-----	----------	-------	-------

Пример 4: Сухие порошковые композиции для ингаляции

ТАБЛИЦА 5

Ингредиенты	мг/капсула				
	4A	4B	4C	4D	4E
Соединение (I)	0,5	1,0	2,5	5,0	10,0
Моногидрат лактозы (Respitose ML006)	6,0	6,0	6,0	3,0	4,0
Моногидрат лактозы (Respitose SV010)	13,5	13,0	11,5	12,0	6,0
Всего в мг	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0

Процесс изготовления композиции примера 4 подобен вышеуказанному примеру 1

Исследования стабильности проводили для композиций примера 4A, заполненных в капсулу, которые закружали в ПЭВП с 1 гм оксида кремния и герметизировали индукцией.

Исследование	Описание	Исходный уровень	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Анализ	Не менее 90% и не более 110%	98,8	102,5	101,2	102,4	100	100,4	102,2
Сопутствующие вещества	Примесь А (не более 0,5%)	0,29	0,28	НП	0,29	0,28	0,28	0,28
	Единичная примесь (не более 1%)	0,05	0,07	НП	0,09	0,07	0,13	0,14
	Общее содержание примесей (не более 2%)	0,45	0,45	НП	0,52	0,39	0,64	0,72
Масса мелкодисперсных частиц	Не менее 50 мкг	152,23 мкг	167,24 мкг	165,21 мкг	157,59 мкг	144,83 мкг	159,87 мкг	131,72 мкг
Однородность доставки	В среднем от 85% до 115%	105,3	НП	НП	91,8	93,9	НП	100,1

емой дозы	Мин. 75%	96,5	НП	НП	83	85,4	НП	77,9
	Макс.125 %	120,6	НП	НП	99,7	101,9	НП	119,2

Таблица 5В Краткое описание результатов (долгосрочные) 25°C±2°C и 60% ±5% ОВ для примера 4А								
Исследование	Описание	Исходный уровень	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Анализ	Не менее 90% и не более 110%	100,1	103	102,9	99,9	98,5	97	96,3
Сопутствующие вещества	Примесь А (не более 0,5%)	0,28	0,29	НП	0,27	0,28	0,27	0,27
	Единичная примесь (не более 1%)	0,04	0,04	НП	0,08	0,08	0,08	0,07
	Общее содержание примесей (не более 2%)	0,42	0,42	НП	0,49	0,41	0,56	0,69
Масса мелкодисперсных частиц	Не менее 50 мкг	386,4	394,76	389,05	395,43	349,27	381,87	352,62
Однородность доставки емой дозы	В среднем от 85% до 115%	100,2	НП	НП	89,7	99,0	НП	95,1
	Мин. 75%	91,8	НП	НП	76,6	87,1	НП	87,0
	Макс.125 %	114,3	НП	НП	НП	НП	НП	5

Исследования стабильности проводили для композиций примера 4Е, заполненных в капсулу, которые загружали в ПЭВП с 1 гм оксида кремния и герметизировали индукцией.

ТАБЛИЦА 6А Краткое описание результатов (ускоренные) 40°C±2°C и 75% ±5% ОВ для примера 4Е						
Исследо	Описание	Исходны	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев

вание		й уровень				
Анализ	Не менее 90% и не более 110%	102,4	98,2	98,1	98,0	97,1
Сопутствующие вещества а	Примесь А (не более 0,5%)	0,28	0,26	НП	0,28	0,27
	Единичная примесь (не более 1%)	0,04	0,05	НП	0,10	0,10
	Общее содержание примесей (не более 2%)	0,41	0,37	НП	0,51	0,52
Масса мелкодисперсных частиц	Не менее 50 мкг	4795,77	4644,54	4422,41	4221,05	4228,31
Однородность доставки емой дозы	В среднем от 85% до 115%	92,9	НП	НП	84,6	99,4
	Мин. 75%	86,4	НП	НП	80,0	92,6
	Макс.125%	102,7	НП	НП	101,7	107,8

ТАБЛИЦА 6В Краткое описание результатов (ускоренные) 40°C±2°C и 75% ±5% ОВ для примера 4Е								
Исследование	Описание	Исходный уровень	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Анализ	Не менее 90% и не более 110%	102,4	101,3	99,6	99,1	101,8	100,7	98,6
Сопутствующие вещества а	Примесь А (не более 0,5%)	0,28	0,26	НП	0,28	0,25	0,26	0,25
	Единичная примесь (не более 1%)	0,04	0,05	НП	0,11	0,1	0,1	0,09
	Общее содержание примесей (не более 2%)	0,41	0,36	НП	0,59	0,52	0,63	0,77

	2%)							
Масса мелкодисперсных частиц	Не менее 50 мкг	4795,77	4872,83	5093,99	4568,79	4557,01	4392,51	4333,24
Однородность доставляемой дозы	В среднем от 85% до 115%	92,9	НП	НП	87,2	97,7	НП	92,8
	Мин. 75%	86,4	НП	НП	77,8	88,2	НП	85,0
	Макс. 125%	102,7	НП	НП	НП	НП	НП	3,01

* - НП означает не проводилось

Пример 5: Составы для различных скоростей потока

Исследовали различные скорости потока композиций примеров 5А - 5F. Различные опытные партии, выбранные для одной дозировки (2,5 мг), что содержат соединение (I) с различными размерами частиц (PSD) с d_{90} в диапазоне от 3,1 микрон до 4,9 микрон. Различные скорости потока при 30 л/минута, 60 л/минута и 90 л/минута оценивали при таком исследовании с применением аэродинамического распределения частиц по размерам с применением каскадного импактора Андерсона.

ТАБЛИЦА 7

Ингредиенты	Пример 5А	Пример 5В	Пример 5С	Пример 5D	Пример 5Е	Пример 5F
Соединение (I)	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Распределение частиц по размерам соединения (I)	4,85	4,20	3,78	3,73	3,18	3,18
Моногидрат лактозы (Respitose ML006)	5,50	5,50	6,00	5,50	6,00	5,50
Моногидрат лактозы (Respitose SV010)	12,00	12,00	11,50	12,00	11,50	12,00

ТАБЛИЦА 8

Композиция	Фракция мелких частиц			ММАД		
	90 л/минута	60 л/минута	30 л/минута	90 л/минута	60 л/минута	30 л/минута
Пример 5А	32,92	33,19	23,93	3,60	3,78	4,72

Пример 5B	53,12	48,45	28,31	2,69	2,94	4,07
Пример 5C	44,26	44,82	24,96	3,07	3,06	4,22
Пример 5D	53,29	48,26	28,19	2,66	2,87	3,99
Пример 5E	57,67	44,80	19,58	2,25	2,64	3,97
Пример 5F	56,63	48,12	20,90	2,34	2,59	3,94

Заключение: Скорость потока оказывала непосредственное влияние на фракцию мелких частиц (FPF) и зависит от размера частиц лекарственного вещества. Наблюдали, что максимум FPF достигали при скорости потока 90 л/минута, а минимум достигали при скорости потока 30 л/минута. Тем не менее, не существует значительной разницы между значениями 90 л/минута и 60 л/минута.

Пример 6: Ex-vivo оценка соединения (I) для ингибирования IL-17 из клеток бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ХОЗЛ.

Методика:

Тестируемое соединение получали готовкой 10 мМ исходного раствора соединения (I) в 100% ДМСО. Солевой раствор готовили взвешиванием 0,85 г NaCl и растворяли в 100 мл дистиллированной воды, значение pH 7,0 доводили до значения pH 7,4. Затем это фильтровали стерилизацией.

Получение PBS: - Растворяли 8 г NaCl (137 мМ), 0,2 г KCl (2,7 мМ), 1,44 г Na₂HPO₄ (4,3 мМ), 0,25 г KH₂PO₄ (1,4 мМ) в 1 л дистиллированной воды. Доводили значение pH до 7,4 и это автоклавируют.

Бронхоскопия:

Гибкую фибробронхоскопию проводили после действующего согласия и распыления лидокаина. Пациенту вводили 2 мг мидазолама в/в и наблюдали путем пульсовой оксиметрии и кардиомонитора. Жидкость БАЛ собирали повторяемыми аспирациями солевого раствора предпочтительно из средней доли.

Выделение клеток БАЛ:

ЖБАЛ пропускали через клеточное сито с удалением дебриса и слизи. Клетки БАЛ собирали из ЖБАЛ центрифугированием при 800 об./мин в течение 10 мин.

Обработка клеток:

Клетки БАЛ высевали при плотности 1×10^5 клеток - 2×10^5 клеток/лунка в 96-луночном планшете, покрытом античеловеческим CD3 антителом (10 мкг/мл) и античеловеческим CD2 антителом (2 мкг/мл). Планшет осторожно встряхивали и клетки инкубировали в течение 5-10 минут в инкубаторе с 37°C и 5% CO₂ для акклиматизации.

1. Клетки предварительно инкубировали в течение 60 минут при 37°C с последовательными разведениями соединения (I). За этим следовало добавление античеловеческого CD28 антитела (2 мкг/мл).
2. Клетки инкубировали в течение 48 – 72 ч в инкубаторе при 37°C с 5% CO₂.
3. Планшеты центрифугировали при 1200 об./мин при 4°C в течение 12 минут, супернатант собирали и использовали для оценки IL17 методом ELISA.

Расчеты: концентрацию цитокина IL17 в супернатанте определяли с применением линейной регрессии по стандартному графику и впоследствии умножали на соответствующие коэффициенты разбавления. Кратный ответ (FR) рассчитывали как пг/мл hIL17 в лунках с пробой (обработанных) по отношению к пг/мл hIL17 в основных лунках.

Процент ингибирования для каждого набора, обработанного испытуемым соединением, рассчитывали с применением формулы процентного ингибирования = $\{100 - (\text{пг/мл испытуемого соединения/пг/мл индуцированного} \times 100)\}$, и значения IC₅₀ рассчитывали из кривой концентрация-ответ нелинейным

регрессионным анализом с применением программного обеспечения GraphPad Prism.

Результаты:

Клетки БАЛ высвобождали измеримые уровни IL-17, попадающие в динамический диапазон наборов ELISA. Соединение (I) показывало зависимое от концентрации снижение провоспалительного цитокина IL17 из стимулированных клеток БАЛ с IC_{50} 142,7 нМ. Наблюдали > 70% ингибирования высвобождения IL17 при концентрации ICmax 1-3 микрон.

ТАБЛИЦА 9

Клетки ХОЗЛ - БАЛ	
Соединение (I)	IL-17A (% ингибирования)
0,1 нМ	4,97
1 нМ	2,39
3 нМ	10,95
10 нМ	13,94
30 нМ	18,71
100 нМ	41,41
300 нМ	66,79
1 мкМ	71,12
3 мкМ	76,68
6 мкМ	78,79
10 мкМ	81,10
IC_{50} (нМ)	142,71

Пример 6: Ex-vivo оценка соединения (I) для ингибирования IL-17 из периферической крови у пациентов с ХОЗЛ.

Обработка цельной крови человека:

1. ~ 8 мл цельной крови собирали у каждого пациента.
2. Цельную кровь человека разбавляли 1:1 0,85% NaCl.
3. Разбавленную кровь загружали в 96-луночный планшет. Кровь предварительно инкубировали в течение 60 минут при 37°C серийными разбавлениями соединения (I).
4. Затем это переносили в 96-луночный планшет, покрытый античеловеческим CD3 антителом (конечная концентрация - 10 мкг/мл). За этим следовало добавление античеловеческого CD28 антитела (2 мкг/мл).
5. Клетки инкубировали в течение 48 ч в инкубаторе при 37°C 5% CO₂. Планшеты центрифугировали при 1200 об./мин при 4°C в течение 12 минут, супернатант собирали и использовали для оценки IL17 методом ELISA.

Расчеты: Концентрацию цитокина IL17 в супернатанте определяли с применением линейной регрессии по стандартному графику и впоследствии умножали на соответствующие коэффициенты разбавления. Кратный

ответ (FR) рассчитывали как пг/мл hIL17 в лунках с пробой (обработанных) по отношению к пг/мл hIL17 в основных лунках.

Процент ингибирования для каждого набора, обработанного испытуемым соединением, рассчитывали с применением формулы

Процент ингибирования = $\{100 - (\text{пг/мл испытуемого соединения}/\text{пг/мл индуцированного} \times 100)\}$

IC₅₀ значения рассчитывали из кривых концентрация-ответ нелинейным регрессионным анализом с применением программного обеспечения GraphPad Prism.

Результаты:

Соединение (I) эффективно ингибировало высвобождение провоспалительных цитокинов IL17 из стимулированной цельной крови с IC₅₀ 281,9 нМ. (Фигура 4 а таблица 3)

Таблица 10

Цельная кровь	
Соединение (I)	IL17 A (% ингибирования)
0,1 нМ	0,27
1 нМ	5,57
3 нМ	14,91
10 нМ	15,08
30 нМ	27,60
100 нМ	36,81
300 нМ	43,38
1 мкМ	56,89
3 мкМ	64,99
6 мкМ	69,25
10 мкМ	76,15
20 мкМ	78,80
IC ₅₀ (нМ)	281,9

Пример 8: Исследования распределения частиц по размерам:

Размер частиц соединения (I) исследовали в различных партиях и он представлен в таблицах ниже.

ТАБЛИЦА 11: Данные размера частиц в ходе первоначального формирования (в мкм)

№ партии АФИ	Результаты повторных испытаний PSD		
	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀
A	1,222	2,064	3,664
B	0,106	1,376	3,278
C	1,128	2,010	3,783

ТАБЛИЦА 12: Данные размера частиц в течение промежуточного формирования (в микронах)

№ партии АФИ	Результаты повторных испытаний PSD		
	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀

D	0,110	1,510	3,638
E	1,376	2,591	5,060
F	1,244	2,383	4,752

Исследования распределения частиц по размерам проводили с применением Malvern Mastersizer 2000S с использованием влажного дисперсионного способа. Пробу от около 25 грамм до 50 грамм соединения (I) переносили в мерный стакан, к пробе в мерном стакане добавляли 2-3 капли ponidet P-40 и 4-5 капель воды, добавляли 25-30 мл воды и обрабатывали ультразвуком в течение 180 секунд с непрерывным перемешиванием, и дисперсию/раствор соединения (I) добавляли в блок для обработки проб Hydro 20000S. Измерение размера частиц проводили с применением Malvern Mastersizer 2000S.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ингаляции, содержащая: 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамид (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемую соль
2. Композиция для ингаляции, содержащая: 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамид (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).
3. Композиция для ингаляции, содержащая: терапевтически эффективное количество дозы 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).
4. Сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая: 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамид (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая: терапевтически эффективное количество дозы 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемой соли.
6. Сухая порошковая композиция для ингаляции, содержащая: терапевтически эффективное количество дозы 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ).
7. Композиция по пп. 5 и 6, в которой терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг.
8. Композиция по п. 6, в которой фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) выбрано(ы) из лактозы, глюкозы, мальтозы, эритритола, сорбита, раффинозы, ксилита, мальтита, инозитола, фруктозы, сахарозы, декстрозы, маннита, трегалозы, циклодекстрина и их смесей.
9. Композиция по п. 6, в которой фармацевтически приемлемое(ые) вспомогательное(ые) вещество(а) представляет(ют) собой лактозу одной или более ингалируемых степеней.
10. Композиция по пп. 4, 5 и 6, в которой соединение (I) является микронизированным.
11. Композиция по пп. 4, 5 и 6, в которой d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 10 микрон.
12. Композиция по пп. 4, 5 и 6, в которой d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 5 микрон.
13. Композиция по п. 9, в которой массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:100.
14. Композиция по п. 9, в которой массовое соотношение соединения (I) к лактозе выбрано из 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18, 1:19, 1:20, 1:21, 1:22, 1:23, 1:24, 1:25, 1:26, 1:27, 1:28, 1:29, 1:30, 1:31, 1:32, 1:33, 1:34, 1:35, 1:36, 1:37, 1:38, 1:39, 1:40, 1:41, 1:42, 1:43, 1:44, 1:45, 1:46, 1:47, 1:48, 1:49 и 1:50.
15. Композиция по п. 9, в которой массовое соотношение соединения (I) к лактозе выбрано из 1:1, 1:1,5, 1:3, 1:7, 1:19 и 1:39.

16. Композиция по п. 9, в которой d_{90} размер частиц лактозы ингалируемых степеней находится в диапазоне от около 1 микрона до около 200 микрон.
17. Композиция по п. 9, в которой d_{90} размер частиц лактозы ингалируемой степени составляет менее чем около 60 микрон.
18. Композиция по п. 9, в которой d_{90} размер частиц лактозы ингалируемой степени составляет менее чем около 190 микрон.
19. Композиция по п. 9, причем композиция содержит частицы с фракцией мелких частиц в диапазоне от около 1% до около 99%.
20. Композиция по п. 9, причем композиция содержит частицы с фракцией мелких частиц по меньшей мере около 60%.
21. Композиция по п. 9, причем композиция содержит частицы с фракцией мелких частиц в диапазоне от около 15% до около 60%.
22. Композиция по п. 9, причем композиция содержит массу мелкодисперсных частиц от около 5 мкг до около 6000 мкг.
23. Композиция по п. 6, причем композиция содержит мелкодисперсные частицы массой по меньшей мере около 5 мкг.
24. Композиция по п. 9, причем композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 50 мкг до около 6000 мкг.
25. Композиция по п. 9, причем композиция содержит около 0,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); при этом композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 50 мкг до около 200 мкг.
26. Композиция по п. 9, причем композиция содержит около 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); при этом композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 10 мкг до около 400 мкг.
27. Композиция по п. 9, причем композиция содержит около 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); при этом композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 500 мкг до около 1000 мкг.
28. Композиция по п. 9, причем композиция содержит около 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); при этом композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 1000 мкг до около 3000 мкг.
29. Композиция по п. 9, причем композиция содержит около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более фармацевтически приемлемое(ых) вспомогательное(ых) вещество(веществ); при этом композиция содержит мелкодисперсные частицы массой в диапазоне от около 3000 мкг до около 6000 мкг.
30. Композиция по п. 9, причем массовый медианный аэродинамический диаметр соединения (I) в указанной композиции находится в диапазоне от около 1 микрона до около 6 микрон.
31. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит i) терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) лактозные

42. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит 1 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, при этом лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 190 микрон и в количестве от около 1 мг до около 19 мг.
43. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит 2,5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, при этом лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 190 микрон и в количестве от около 1 мг до около 17,5 мг.
44. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит 5 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, при этом лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 190 микрон и в количестве от около 1 мг до около 15 мг.
45. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли и лактозный компонент, при этом лактозный компонент содержит лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 190 микрон и в количестве от около 1 мг до около 10 мг.
46. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг и лактозный компонент, при этом лактозный компонент содержит i) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон и ii) лактозные частицы с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон.
47. Композиция по п. 9, причем сухая порошковая композиция для ингаляции содержит i) от около 0,5 мг до около 10 мг соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; ii) от около 3 мг до около 8 мг лактозных частиц, с d_{90} размером частиц менее чем около 50 микрон; iii) от около 5 до около 13 мг лактозных частиц с d_{90} размером частиц менее чем около 200 микрон; при этом массовое соотношение соединения (I) к лактозе составляет от около 1:1 до около 1:39.
48. Способ предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного легочного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества дозы 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида (соединение (I)) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.
49. Способ по п. 48, в котором терапевтически эффективное количество дозы соединения (I) находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 20 мг.
50. Способ по п. 48, который включает введение композиции субъекту при помощи ингаляции.
51. Способ по п. 48, в котором заболевание легких выбрано из астмы, эмфиземы, бронхита, хронического обструктивного заболевания легких, синусита, угнетения дыхания, реактивного синдрома дисфункции дыхательных путей, острого респираторного дистресс-синдрома, астмы, вызванной раздражающими веществами, профессиональной бронхиальной астмы, симптомов легочной(ых) инфекции(й), сенсорной гиперреактивности, воспаления дыхательных путей, множественной химической чувствительности, помощи в терапии при отказе от курения, пневмонии, бронхита, гриппа, тяжелого острого респираторного синдрома, SARS, SARS-CoV-2, туберкулеза и судорожного кашля.
52. Способ по п. 48, в котором заболевание легких представляет собой хроническое обструктивное

заболевание легких.

53. Способ по п. 48, в котором заболевание легких представляет собой астму.

54. Способ предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких у субъекта путем ингибирования IL-17 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества 2-{4-[(2S)-1,1-дифтор-2-гидроксипропил]фенил}-N-{4-[3-(2-этилфенил)пиразин-2-ил]фенил}ацетамида (соединение (I)) или фармацевтически приемлемой соли.

55. Способ по п. 54, в котором терапевтически эффективное количество соединения (I) фармацевтически активного вещества составляет от около 20 мкМ до около 0,1 нМ.

56. Способ предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 500 мкМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценка соединения (I) для ингибирования IL-17 проводится из клеток бронхоальвеолярного лаважа пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких.

57. Способ предотвращения, ингибирования, подавления и/или лечения по меньшей мере одного заболевания легких, опосредованного блокадой IL-17 у нуждающегося в этом субъекта, при этом способ включает ведение субъекту терапевтически эффективного количества соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли; где терапевтически эффективное количество составляет от около 500 мкМ до около 50 нМ, если ex-vivo оценка соединения (I) для ингибирования IL-17 проводится из периферической крови пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких.

58. Способ получения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, который включает стадии: i) смешивания соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с разбавителем, выбранным из одного или более лактозных компонентов; и ii) необязательно получения готовой смеси, включающей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль и лактозный компонент; где стадия смешивания выбрана из i) простого смешивания, ii) совместного измельчения соединения (I) с лактозным компонентом, iii) кондиционирования соединения (I) с или без лактозного компонента; и v) дозирования лактозного компонента при процессе смешивания.

59. Способ по п. 58, в котором стадия смешивания представляет собой простое смешивание по меньшей мере в течение от 10 минут до 1 часа со скоростью от около 20 до около 40 ± 10 об./мин.

60. Способ по п. 58, в котором процесс смешивания по данному изобретению представляет собой простое смешивание соединения (I) с лактозным компонентом, обладающим d_{90} размером частиц менее чем около 100 микрон, и конечное смешивание проводят с лактозным компонентом с d_{90} размером частиц более чем около 100 микрон.

61. Способ по п. 58, в котором d_{90} размер частиц соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли составляет менее чем около 10 микрон.

62. Способ получения сухой порошковой композиции для ингаляции, содержащей соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом способ включает: i) смешивание терапевтически эффективного количества дозы соединения (I) или его фармацевтически приемлемой соли с лактозными частицами с d_{90} размером частиц менее чем около 60 микрон с получением смеси; и ii) смешивание смеси стадии i) с лактозными частицами с d_{90} размером частиц более чем около 100 микрон с получением готового ингаляционного порошка, содержащего соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.