

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091288** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.11.06

(51) Int. Cl. *A61K 33/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.28

(54) **ИМПУЛЬСНОЕ ВВЕДЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(31) **62/611,331**

(72) Изобретатель:

(32) **2017.12.28**

**Куинн Дебора, Шах Параг, Деккер
Мартин (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2018/067794**

(74) Представитель:

(87) **WO 2019/133777 2019.07.04**

Нилова М.И. (RU)

(71) Заявитель:

**БЕЛЛЕРОФОН ПУЛЬС
ТЕКНОЛОДЖИС ЛЛС (US)**

(57) В настоящей заявке описаны способы лечения легочной гипертензии посредством поддержания частоты дозирования и/или минимизации пропущенных вдохов при импульсном введении вдыхаемого оксида азота (II).

202091288

A1

A1

202091288

ИМПУЛЬСНОЕ ВВЕДЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ОКСИДА АЗОТА (II) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [0001] Принципы и варианты реализации настоящего изобретения в целом относятся к области доставки вдыхаемого оксида азота (II).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Вдыхаемый оксида азота (II) (iNO) хорошо известен как эффективный вазодилататор для применения при детской легочной гипертензии, такой как персистирующая легочная гипертензия новорожденного (PPHN). Предполагалось, что iNO может быть эффективным вазодилататором для лечения различных типов легочной гипертензии (ЛГ), включая легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) (I группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

15 [0003] Соответственно, существует потребность в новых способах лечения, в которых iNO применяют для лечения ЛГ, такой как группы 1-5 ВОЗ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 [0004] Различные аспекты настоящего изобретения относятся к способам лечения ЛГ путем поддержания частоты дозирования и/или минимизации пропущенных вдохов во время импульсного введения iNO.

25 [0005] В одном или более вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, вводят множество импульсов газа, содержащего NO, во время множества вдохов, при этом газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов и при этом максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30 секунд.

[0006] В одном или более вариантах реализации пациенту, нуждающемуся в этом, вводят множество импульсов газа, содержащего NO, во время множества вдохов, при этом газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов и при этом по меньшей мере 300 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый час.

30 [0007] В одном или более вариантах реализации пациенту вводят эффективное количество iNO в комбинации с эффективным количеством длительной кислородной терапии (LTOT).

[0008] В одном или более вариантах реализации пациенту вводят iNO во время первой половины вдоха.

35 [0009] В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

[0010] В одном или более вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает трех, двух или одного вдоха.

- [0011] В одном или более вариантах реализации средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9, примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.
- 5 [0012] В одном или более вариантах реализации среднее количество последовательных пропущенных вдохов не превышает примерно 3, примерно 2,5, примерно 2, примерно 1,5, примерно 1 или примерно 0,5 вдохов.
- [0013] В одном или более вариантах реализации по меньшей мере примерно 300, примерно 310, примерно 320, примерно 330, примерно 340, примерно 350, примерно 360, примерно 370, примерно 380, 10 примерно 390, примерно 400, примерно 410, примерно 420, примерно 430, примерно 440, примерно 450, примерно 460, примерно 470, примерно 480, примерно 490, примерно 500, примерно 510, примерно 520, примерно 530, примерно 540, примерно 550, примерно 560, примерно 570, примерно 580, примерно 590, примерно 600, примерно 625, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950 или примерно 1000 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый 15 час.
- [0014] В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 300 микрограммов NO на килограмм идеальной массы тела в час (мкг/кг ИдМТ/час). В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 100 мкг/кг ИдМТ/час, например, от примерно 30 до примерно 75 20 мкг/кг ИдМТ/час.
- [0015] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного минимального времени лечения, например, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80 или примерно 90 минут, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, 25 примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев.
- 30 [0016] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени каждый день, например, по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.
- [0017] В одном или более вариантах реализации пациент имеет низкую, среднюю или высокую 35 вероятность ЛГ.
- [0018] В одном или более вариантах реализации ЛГ включает одну или более из ЛАГ (1 группа ВОЗ); ЛГ, связанную с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанную с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).
- 40 [0019] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛАГ.
- [0020] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD) 3 группы ВОЗ.

[0021] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF) 3 группы ВОЗ.

[0022] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD) 3 группы ВОЗ.

5 [0023] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.

[0024] В одном или более вариантах реализации пациент имеет ЛГ, связанную с саркоидозом.

[0025] В одном или более вариантах реализации пациент имеет вентиляционно-перфузионное (V/Q) несоответствие.

10 [0026] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее снижение систолического легочного артериального давления (sPAP) в группе пациентов после по меньшей мере 20 минут введения iNO по меньшей мере примерно на 2 миллиметра ртутного столба (мм рт. ст.)

[0027] В одном или более вариантах реализации введение iNO обеспечивает среднее снижение sPAP в группе пациентов после 20 минут введения iNO, по меньшей мере примерно на 4 мм рт. ст.

15 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0028] Прежде чем описывать несколько примеров вариантов реализации настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено деталями конструкции или стадиями процесса, изложенными в последующем описании. Настоящее изобретение допускает другие варианты реализации и может быть применено на практике или осуществлено различными способами.

20 [0029] Неожиданно было обнаружено, что частота введения iNO-терапии оказывает существенное влияние на эффективность лечения у пациентов с ЛГ. Различные аспекты настоящего изобретения относятся к способам поддержания частоты дозирования и/или минимизации пропущенных вдохов во время импульсного введения iNO.

[0030] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеют диагноз ЛГ. Пациенту(ам) может быть поставлен диагноз кардиологом, пульмонологом или другим врачом в соответствии с подходящими критериями с использованием таких методов, как эхокардиография, катетеризация правой стороны сердца и т. д. Примеры таких критериев включают, но не ограничиваются ими, пациентов, которые имеют среднее легочное артериальное давление (mPAP) в состоянии покоя по меньшей мере 25 мм рт. ст., или скорость трикуспидальной регургитации, превышающую 2,9 м/с, или другие комбинации факторов, определенные соответствующим врачом. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила пять категорий ЛГ: ЛАГ (1 группа ВОЗ); ЛГ, связанная с заболеванием левых отделов сердца (2 группа ВОЗ), ЛГ, связанная с заболеванием легких и/или хронической гипоксемией (3 группа ВОЗ), хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (4 группа ВОЗ) или ЛГ с неясными многофакторными механизмами (5 группа ВОЗ).

35 [0031] Примеры пациентов 2 группы ВОЗ включают пациентов с систолической дисфункцией, диастолической дисфункцией и/или пороком клапана.

[0032] Примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с PH-COPD и пациентов с интерстициальным заболеванием легких (ILD), таких как пациенты с PH-IPF. Другие примеры пациентов 3 группы ВОЗ включают пациентов с сочетанным фиброзом легких и эмфиземой (CPFE), хроническим воздействием высоты или другими заболеваниями легких, такими как нарушение дыхания во сне или пороки развития. COPD, ILD и другие заболевания легких могут быть диагностированы в соответствии с

любым подходящим фактором или комбинацией факторов, таких как изложенные в руководствах Американского торакального общества. Одним из примеров набора критериев для диагностики COPD являются критерии согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет PH-COPD. По меньшей мере в 5 одном варианте реализации пациент имеет PH и ILD, например, пациент с PH-IPF. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет ЛГ, связанную с отеком легких от высотной болезни.

[0033] В одном или более вариантах реализации пациент или группа пациентов имеет низкую, среднюю или высокую вероятность ЛГ, как определено с помощью эхокардиографии или другого подходящего метода. Один примерный набор критериев для оценки вероятности ЛГ изложен в Руководстве 10 ESC/ERS 2015 по диагностике и лечению легочной гипертензии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет низкую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет среднюю вероятность ЛГ согласно эхокардиографии. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет высокую вероятность ЛГ согласно эхокардиографии.

[0034] Примеры пациентов 5 группы ВОЗ включают пациентов с гематологическими 15 расстройствами, системными расстройствами с поражением легких (например, саркоидоз, гистиоцитоз клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз и васкулит), нарушениями обмена веществ (например, заболевания щитовидной железы и нарушение отложения гликогена) и другие заболевания, такие как обструкция, связанная с опухолью, или почечная недостаточность. По меньшей мере в одном варианте реализации пациент имеет ЛГ, связанную с саркоидозом.

20 [0035] В одном или более вариантах реализации пациент имеет V/Q несоответствие.

[0036] iNO можно вводить посредством серии импульсов или любым другим подходящим 25 способом доставки iNO в легкие пациента. Примерные устройства для введения iNO описаны в патенте США № 5558083; патенте США № 7523752; патенте США № 8757148; патенте США № 8770199; патенте США № 8893717; патенте США № 8944051; публикации заявки на патент США № 2013/0239963; публикации заявки на патент США № 2014/0000596; и публикации заявки на патент США № 2016/0106949, содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

[0037] В одном или более вариантах реализации iNO вводят с помощью устройства для доставки 30 NO, в котором применяются цилиндры, содержащие NO и газ-носитель, такой как азот (N₂). Примерные концентрации NO в цилиндрах включают, но не ограничиваются ими, концентрации в диапазоне от примерно 100 ppm до примерно 15000 ppm, например, примерно 100, примерно 200, примерно 300, примерно 400, примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000, примерно 1500, примерно 2000, примерно 2500, примерно 3000, примерно 3500, примерно 4000, примерно 4500, примерно 5000, примерно 6000, примерно 7000, примерно 8000, примерно 9000, примерно 10000 или 35 примерно 15000 ppm. В одном или более вариантах реализации концентрация NO в цилиндре составляет примерно 4880 ppm.

[0038] В одном или более вариантах реализации NO получают в клинике или в месте введения. Например, для получения NO можно применять различные химические реакции, такие как взаимодействие 40 N₂ и кислорода (O₂) в присутствии электрода или взаимодействие диоксида азота (II) (NO₂) с восстановителем.

[0039] В одном или более вариантах реализации iNO вводят посредством серии импульсов. iNO 40 может иметь определенный объем импульса, такой как примерно 0,1, примерно 0,2, примерно 0,3, примерно 0,4, примерно 0,5, примерно 0,6, примерно 0,7, примерно 0,8, примерно 0,9, примерно 1, примерно 1,5,

примерно 2, примерно 3, примерно 4 или примерно 5 мл. Объем импульса может быть одинаковым от одного вдоха к следующему, или объем импульса может варьироваться в зависимости от частоты дыхания пациента и/или количества iNO, уже доставленного пациенту.

5 [0040] В одном или более вариантах реализации эффективное количество iNO находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 300 мкг/кг ИдМТ/час. Идеальная масса тела пациента коррелирует с предполагаемым размером легких пациента и зависит от пола и роста пациента. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100

10 мкг/кг ИдМТ/час.

[0041] В одном или более вариантах реализации пациенту при каждом вдохе доставляют постоянную дозу iNO, такую как постоянная доза в нмоль/вдох, нг/вдох или мл/вдох. Примерные дозы включают примерно 10, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80, примерно 90, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 300, примерно 400,

15 примерно 500, примерно 600, примерно 700, примерно 800, примерно 900, примерно 1000 или примерно 1500 нмоль NO на вдох.

[0042] В одном или более вариантах реализации iNO вводят с постоянной концентрацией. Например, iNO можно вводить с постоянной концентрацией, составляющей от примерно 1 ppm до примерно 100 ppm. В различных вариантах реализации доза iNO составляет примерно 1, примерно 2, примерно 3,

20 примерно 4, примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 25, примерно 30, примерно 35, примерно 40, примерно 45, примерно 50, примерно 55, примерно 60, примерно 65, примерно 70, примерно 75, примерно 80, примерно 85, примерно 90, примерно 95 или примерно 100 ppm.

[0043] В одном или более вариантах реализации необходимое количество газа вводят пациенту в течение нескольких вдохов способом, который не зависит от дыхательной схемы пациента. Например, доза

25 iNO для пациента может быть назначена в пересчете на мкг/кг ИдМТ/час, таким образом, необходимое количество доставляется пациенту каждый час независимо от характера дыхания пациента или частоты дыхания. Устройство для доставки NO может иметь устройство ввода, такое как клавиатура, дисплей, сенсорный экран или другой пользовательский интерфейс для введения данных о назначении для пациента. Количество NO во вдохе (например, нмоль NO, нг NO, мл газа, содержащего NO и т. д.) может быть

30 рассчитано на основе дыхательной схемы пациента в настоящее время, и это количество NO может быть доставлено пациенту со следующим вдохом или с несколькими вдохами. Устройство для доставки NO может контролировать дыхательную схему или частоту дыхания пациента (или изменения в дыхательной схеме или частоте дыхания) и пересчитывать и/или иным образом корректировать количество NO-содержащего газа, которое доставляется при текущем дыхании или при последующем дыхании. Устройство

35 доставки NO может иметь систему управления с соответствующим программным и/или аппаратным обеспечением (например, датчики расхода, датчики давления, процессоры, память и т. д.) для контроля дыхания, вычисления или иного определения количества доставляемого NO, и может быть связан с другими компонентами устройства доставки NO (например, датчики расхода, датчики давления, клапаны, газопроводы и т. д.) для подачи газа, содержащего NO. Количество NO на вдох может быть рассчитано

40 и/или скорректировано после каждого вдоха или может быть рассчитано и/или скорректировано с определенными интервалами, например, каждую минуту, каждые 10 минут, каждые 10 вдохов, каждые 100 вдохов и т. д.

[0044] В одном или более вариантах реализации iNO не доставляется пациенту при каждом вдохе, и по меньшей мере один вдох пропускается во время терапии iNO. Период времени между отдельными импульсами газа, содержащего NO, может варьироваться или может быть постоянным. В различных вариантах реализации могут быть предложены максимальный период времени между импульсами, максимальный средний период времени между импульсами и/или минимальная частота импульсов.

[0045] Различные ситуации могут привести к пропуску iNO на определенном вдохе. Например, можно применять режим периодического дозирования, при котором iNO вводят каждый n-й вдох, при этом n больше 1. В различных вариантах реализации n составляет примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10. Когда n не является целым числом (например, 1,1 или 2,5), n может представлять собой среднее значение за несколько вдохов. Например, введение iNO каждые 2,5 вдоха показывает, что iNO вводят в среднем в 2 вдохах из каждых 5 вдохов (т.е. $5/2 = 2,5$). Аналогичным образом, введение iNO каждые 1,1 вдоха указывает на то, что iNO вводят в среднем в 10 вдохах из каждых 11 вдохов (то есть $11/10 = 1,1$). Аналогичные расчеты могут быть выполнены для других режимов периодического дозирования, где iNO вводят при каждом n-м вдохе, где n больше 1.

[0046] В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают предварительно определенные вдохи. Пропуск предварительно определенных вдохов может быть основан на предварительно определенных схемах, таких как пропуск каждого второго вдоха, пропуск каждого третьего вдоха, пропуск двух последовательных вдохов и доставка на третьем вдохе и т. д. Предварительно определенная схема может включать доставку газа, содержащего NO, на каждый n-й вдох, например, если n больше 1, например, примерно 1,01, примерно 1,1, примерно 1,2, примерно 1,3, примерно 1,4, примерно 1,5, примерно 1,6, примерно 1,7, примерно 1,8, примерно 1,9, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10.

[0047] В одном или более вариантах реализации пропускают один или более вдохов в определенный период времени. Например, 1, 2, 3, 4, 5 и т. д. вдохов можно пропустить каждый час, каждые 30 минут, каждые 15 минут, каждые 10 минут, каждую минуту, каждые 30 секунд и т. д. В некоторых вариантах реализации всего лишь один вдох пропускают во время всей iNO-терапии. В других вариантах реализации во время iNO-терапии пропускают несколько вдохов.

[0048] В одном или более вариантах реализации можно применять режим периодического дозирования, в котором пропускают случайно выбранные вдохи. Пропуск случайно выбранных вдохов может быть определен в соответствии с генератором случайных чисел и/или может быть основан на текущих клинических состояниях, таких как характер дыхания пациента, частота дыхания пациента, количество iNO, которое было доставлено пациенту, прописанное пациенту количество iNO и т. д., и/или может основываться на настройках устройства для доставки NO, таких как минимальный объем импульса.

[0049] В одном или более вариантах реализации устройство для доставки NO может иметь минимальное количество газа, которое может быть доставлено при вдохе, например, минимальный объем импульса. Это минимальное количество газа может быть установлено пользователем или может быть минимальным пороговым значением, установленным спецификациями устройства для доставки NO. В одном или более вариантах реализации, когда количество газа, содержащего NO, которое должно быть доставлено пациенту на конкретном вдохе, меньше, чем минимальное количество газа на вдох (например,

минимальный объем импульса), введение газа для этого вдоха пропускается. В одном или более вариантах реализации, когда вдох пропускается, вычисляется новое количество газа на вдох, и/или количество газа переносится и добавляется к количеству газа, которое должно быть подано в одном или более последующих вдохах.

5 [0050] В дополнение к примерным ситуациям, описанным выше, настоящее изобретение также охватывает другие ситуации, которые могут привести к пропуску одного или более вдохов во время iNO-терапии. Такие ситуации включают, но не ограничиваются ими, пропуск вдоха или паузу в iNO-терапии вследствие: замены или переключения цилиндра или картриджа с лекарственным средством; продувки устройства для доставки NO; взаимодействия с другими устройствами или системами доставки, такими как 10 LTOT, постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP), двухфазное положительное давление в дыхательных путях (BPAP) и т. д.; условий срабатывания сигнализации устройства для доставки NO, таких как апноэ, пустой цилиндр с лекарством/картридж, пустой аккумулятор и т. д.; или условий неисправности устройства для доставки NO.

[0051] В одном или более вариантах реализации существует максимальный период времени между 15 последовательными импульсами газа, содержащего NO. Например, период времени между последовательными импульсами может изменяться или может быть постоянным, но может быть предусмотрен верхний предел, который предотвращает слишком длинный период между последовательными импульсами газа. В примерных вариантах реализации максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30, примерно 25, 20 20 примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9 примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд.

[0052] В одном или более вариантах реализации максимальный период времени между 25 последовательными импульсами газа, содержащего NO, предложен в форме максимального количества вдохов. В примерных вариантах реализации максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает четырех, трех, двух или одного вдоха.

[0053] В одном или более вариантах реализации средний период времени между 30 последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает определенного периода времени, например, не превышает примерно 30, примерно 25, примерно 20, примерно 15, примерно 14, примерно 13, примерно 12, примерно 11, примерно 10, примерно 9 примерно 8,5, примерно 8, примерно 7,5, примерно 7, примерно 6,5 или примерно 6 секунд. Снова, период времени между отдельными импульсами может изменяться или может быть одинаковым.

[0054] В одном или более вариантах реализации среднее количество последовательных пропущенных вдохов не превышает примерно 3, примерно 2,5, примерно 2, примерно 1,5, примерно 1 или примерно 0,5 вдохов.

35 [0055] В одном или более вариантах реализации частота введения импульсов предложена в форме количества импульсов в заданный период времени, например, импульсы в час. Например, в одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 300, примерно 310, примерно 320, примерно 330, примерно 340, примерно 350, примерно 360, примерно 370, примерно 380, примерно 390, примерно 400, примерно 410, примерно 420, примерно 430, примерно 440, примерно 450, примерно 460, 40 примерно 470, примерно 480, примерно 490, примерно 500, примерно 510, примерно 520, примерно 530, примерно 540, примерно 550, примерно 560, примерно 570, примерно 580, примерно 590, примерно 600,

примерно 625, примерно 650, примерно 700, примерно 750, примерно 800, примерно 850, примерно 900, примерно 950 или примерно 1000 импульсов газа, содержащего NO, в час.

[0056] Также можно применять более короткие периоды, и эти частоты импульсов также могут быть выражены в форме импульсов в минуту или другого периода времени. В одном или более вариантах реализации пациенту вводят по меньшей мере примерно 5, примерно 5,1, примерно 5,2, примерно 5,3, примерно 5,4, примерно 5,5, примерно 5,6, примерно 5,7, примерно 5,8, примерно 5,9 примерно 6, примерно 6,1, примерно 6,2, примерно 6,3, примерно 6,4, примерно 6,5, примерно 6,6, примерно 6,7, примерно 6,8, примерно 6,9 примерно 7, примерно 7,1, примерно 7,2, примерно 7,3, примерно 7,4, примерно 7,5, примерно 7,6, примерно 7,7, примерно 7,8, примерно 7,9 примерно 8, примерно 8,1, примерно 8,2, примерно 8,3, примерно 8,4, примерно 8,5, примерно 8,6, примерно 8,7, примерно 8,8, примерно 8,9 примерно 9, примерно 9,5, примерно 10, примерно 10,5, примерно 11, примерно 11,5, примерно 12, примерно 12,5, примерно 13, примерно 13,5, примерно 14, примерно 14,5, примерно 15, примерно 16, примерно 17, примерно 18, примерно 19 или примерно 20 импульсов в минуту.

[0057] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени ежедневно. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 1 часа в день. В различных вариантах реализации iNO вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день.

[0058] В одном или более вариантах реализации iNO вводят в течение определенного времени лечения. Например, iNO можно вводить в течение по меньшей мере примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80 или примерно 90 минут, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев или 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

[0059] В одном или более вариантах реализации пациент также получает длительную кислородную терапию (LTOT). В различных вариантах реализации LTOT вводят в течение по меньшей мере примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов в день. В различных вариантах реализации LTOT вводят в дозе от примерно 0,5 л/мин до примерно 10 л/мин, например, примерно 0,5, примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9 или примерно 10 л/мин. LTOT можно вводить непрерывно или посредством импульсов.

[0060] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия обеспечивает среднее снижение sPAP в группе пациентов по меньшей мере примерно на 1 мм рт. ст. В различных вариантах реализации среднее снижение sPAP в группе пациентов составляет по меньшей мере примерно 1, примерно 1,5, примерно 2, примерно 2,5, примерно 3, примерно 3,5, примерно 4, примерно 4,1, примерно 4,2, примерно 4,3, примерно 4,4 или примерно 4,5 мм рт. ст.

[0061] В одном или более вариантах реализации iNO-терапия снижает sPAP в течение определенного периода времени, например, после введения iNO в течение примерно 10, примерно 15, примерно 20, примерно 30, примерно 40, примерно 50, примерно 60, примерно 70, примерно 80 или примерно 90 минут, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 11, примерно 12, примерно 16, примерно 18 или примерно 24 часов, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6 или примерно 7 дней, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7 или примерно 8 недель, или примерно 1, примерно 2, примерно 3, примерно 4, примерно 5, примерно 6, примерно 7, примерно 8, примерно 9, примерно 10, примерно 12, примерно 18 или примерно 24 месяцев.

[0062] По меньшей мере в одном варианте реализации введение iNO обеспечивает среднее снижение sPAP в группе пациентов после по меньшей мере 20 минут введения iNO по меньшей мере примерно на 1 мм рт. ст., например, по меньшей мере примерно на 1,5, примерно на 2, примерно на 2,5, примерно на 3, примерно на 3,5, примерно на 4, примерно на 4,1, примерно на 4,2, примерно на 4,3, примерно на 4,4 или примерно на 4,5 мм рт. ст.

ПРИМЕРЫ

Пример 1 - Действие импульсного введения iNO-терапии на sPAP у пациентов с PH-COPD

[0063] Данное исследование представляло собой фазу 2 плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного клинического исследования в двух частях, характеризующее фармакодинамические эффекты импульсного введения iNO по сравнению с плацебо у субъектов с PH-COPD на LTOT (IK-7002-COPD- 201; NCT01728220). Первичный результат данного исследования представлял собой изменение систолического легочного артериального давления (sPAP) по сравнению с исходным уровнем после лечения посредством iNO (измерено с помощью 2D трансторакальной эхокардиографии с доплером). Вторичный результат представлял собой снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO₂) \geq 5 мм рт. ст. от исходного уровня после лечения посредством iNO.

[0064] Субъекты имели подтвержденный диагноз COPD в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). Субъекты также имели скорость трикуспидальной регургитации (TRV) \geq 2,9 м/с, измеренную с помощью эхокардиограммы, объем форсированного выдоха за 1 секунду/форсированная жизненная емкость после бронходилатации (FEV₁/FVC) < 0,7 и FEV₁ < 60% от предполагаемого. Возраст всех субъектов составлял не менее 40 лет, и они были курильщиками в прошлом, у которых было по меньшей мере 10 условных лет курения табачных сигарет до начала исследования. Все субъекты также получали LTOT в течение по меньшей мере 3 месяцев по меньшей мере по 10 часов в день.

[0065] Субъектам с PH-COPD осуществляли импульсное введение iNO в дозе 3, 10, 15, 30 или 75 мкг/кг ИдМТ/час в течение по меньшей мере 20 минут или осуществляли импульсное введение плацебо (99,999% N₂) в течение по меньшей мере 20 минут. Дозы 3 и 10 мкг/кг ИдМТ/час вводили из мини-цилиндра, содержащего 2440 ppm NO, и дозы 15, 30 и 75 мкг/кг ИдМТ/час вводили из мини-цилиндра, содержащего 4880 ppm NO.

[0066] Результаты показали, что доза iNO 3 мкг/кг ИдМТ/час была неэффективной, в то время как дозы iNO 10, 30 и 75 мкг/кг ИдМТ/час продемонстрировали эффективность. Снижение sPAP для всех трех доз было приблизительно одинаковым. Неожиданно доза iNO 15 мкг/кг ИдМТ/час не продемонстрировала

эффективности, хотя более низкая доза 10 мкг/кг ИдМТ/час и более высокая доза 30 мкг/кг ИдМТ/час действительно продемонстрировали эффективность.

[0067] Устройство для доставки NO обеспечивало доставку газа, содержащего NO, пульсирующим образом в начале вдоха пациента. Минимальный объем импульса ограничен, и для более низких доз может быть необходимо пропустить 1 или более вдохов для поддержания постоянной дозы в мкг/кг ИдМТ/час.

[0068] Оценка частоты дыхания, дозы и концентрации лекарственного средства показала, что для дозы iNO 15 мкг/кг ИдМТ/час наблюдалось больше пропущенных вдохов и более низкая частота дозирования по сравнению с дозами iNO 10 и 30 мкг/кг ИдМТ/час. В приведенной ниже таблице 1 показаны средние значения sPAP, частота дыхания и частота доставки для доз iNO 10, 15, 30 и 75 мкг/кг ИдМТ/час.

Таблица 1

Доза iNO (мкг/кг ИдМТ/час)	10	15	30	75
Пациенты (N)	21	21	24	24
Среднее изменение sPAP относительно исходного уровня	-4,4	-2,4	-4,5	-4,3
Средняя частота дыхания во время лечения (brn)	17,9	19,2	17,3	17,8
Среднее количество пропущенных вдохов	1	2	1	0
Средняя частота доставки (секунды)	6,7	9,4	6,9	3,4

[0069] Как видно из таблицы 1, при дозе iNO 15 мкг/кг ИдМТ/час в среднем присутствовало 2 пропущенных вдоха, в то время как при дозе iNO 10 и 30 мкг/кг ИдМТ/час в среднем присутствовал 1 пропущенный вдох, и при дозе iNO 75 мкг/кг ИдМТ/час, как правило, не было пропущенных вдохов. Кроме того, при дозе iNO 15 мкг/кг ИдМТ/час доставляли импульс в среднем каждые 9,4 секунды, по сравнению с дозами iNO 10 и 30 мкг/кг ИдМТ/час, которые доставляли в среднем менее чем через 7 секунд.

[0070] Данные демонстрируют, что увеличение времени между импульсами или увеличение количества пропущенных вдохов приведет к снижению или к отсутствию эффективности iNO-терапии.

[0071] В данном описании ссылка на «один вариант реализации», «определенные варианты реализации», «различные варианты реализации», «один или более вариантов реализации» или «вариант реализации» означает, что конкретный признак, структура, материал или характеристика, описанные в связи с вариантом реализации, включены по меньшей мере в один вариант реализации изобретения. Таким образом, появление фраз, таких как «в одном или более вариантах реализации», «в определенных вариантах реализации», «в различных вариантах реализации», «в одном варианте реализации» или «в варианте реализации» в различных местах в данном описании, не обязательно относится к тому же варианту реализации изобретения. Кроме того, конкретные признаки, структуры, материалы или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах реализации.

[0072] Хотя в настоящем изобретении предоставлено описание со ссылкой на конкретные варианты реализации, следует понимать, что эти варианты реализации являются просто иллюстрацией принципов и применений изобретения. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что различные модификации и изменения могут быть сделаны в настоящем изобретении без отклонения от его

сущности и объема. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает в себя модификации и вариации, которые находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения и ее эквивалентов.

Формула изобретения:

1. Способ лечения легочной гипертензии, включающий:
введение множества импульсов газа, содержащего оксид азота (II) (NO), нуждающемуся в этом
5 пациенту во время множества вдохов, при этом газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов, и при этом максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 30 секунд.
2. Способ лечения легочной гипертензии, включающий:
10 введение множества импульсов газа, содержащего оксид азота (II) (NO), нуждающемуся в этом пациенту во время множества вдохов, при этом газ, содержащий NO, не вводят пациенту по меньшей мере за один вдох из множества вдохов и при этом по меньшей мере 400 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый час.
- 15 3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 15 секунд.
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что максимальный период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 9 секунд.
20
5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает двух вдохов.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что максимальное количество последовательных пропущенных вдохов не превышает одного вдоха.
25
7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 10 секунд.
- 30 8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 9 секунд.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что средний период времени между последовательными импульсами газа, содержащего NO, не превышает примерно 7 секунд.
35
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что по меньшей мере 450 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый час.
- 40 11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что по меньшей мере 500 импульсов газа, содержащего NO, вводят пациенту каждый час.

12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что пациент имеет легочную артериальную гипертензию (I группа ВОЗ).
13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию 3 группы ВОЗ, связанную с интерстициальным заболеванием легких (PH-ILD).
14. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию 3 группы ВОЗ, связанную с идиопатическим легочным фиброзом (PH-IPF).
15. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что пациент имеет легочную гипертензию 3 группы ВОЗ, связанную с хронической обструктивной болезнью легких (PH-COPD).
16. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что пациент имеет низкую, среднюю или высокую вероятность легочной гипертензии.
17. Способ по любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что пациенту вводят дозу NO в диапазоне от примерно 5 до примерно 300 мкг/кг ИдМТ/час.
18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что пациенту вводят дозу NO в диапазоне от примерно 30 до примерно 75 мкг/кг ИдМТ/час.
19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение по меньшей мере 15 минут.
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение по меньшей мере 1 часа.
21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение нескольких дней в течение по меньшей мере 2 часов в день.
22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение нескольких дней в течение по меньшей мере 6 часов в день.
23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение по меньшей мере 4 недель.
24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что газ, содержащий NO, вводят в течение по меньшей мере 3 месяцев.