

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043027**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.19

(51) Int. Cl. **A61K 31/33 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201790905

(22) Дата подачи заявки
2015.10.22

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(31) **62/067,916**

(32) **2014.10.23**

(33) **US**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/US2015/056824**

(87) **WO 2016/065103 2016.04.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Гликлик Алан (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) GENETIC ENGINEERING AND
BIOTECHNOLOGY NEWS, vol. 32, no. 20, 15
November 2012 (2012-11-15), - 15 November 2012
(2012-11-15), page 44, XP002752209, see "Arena
Pharmaceuticals"
US-A1-2011053958

(57) Изобретение относится к способу лечения легочной артериальной гипертензии, включающему введение пациенту, который нуждается в этом, 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфенил) (фенил)карбамоилокси)метил)циклогексил)метокси)уксусной кислоты (соединение 1) либо ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, включающей повышение дозы до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза. Способ согласно изобретению предоставляет эффективное лечение легочной артериальной гипертензии у пациентов, которые нуждаются в лечении соединением 1.

B1

043027

043027

B1

Предложены способы, полезные для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ); идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, врожденным пороком сердца, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, приемом лекарственного средства или токсина, наследственной геморрагической телеангиэктазией, спленэктомией, легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ) или легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ); а также ЛАГ со значительным поражением вен или капилляров.

Простациклин (PGI₂) представляет собой липидную молекулу, образующуюся из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Он является сильным сосудорасширяющим средством, антипролиферативным, антитромботическим и антитромбоцитарным средством, действие которого опосредовано его активностью агониста рецептора, связанного с G-белком (рецептора PGI₂; например, рецептора PGI₂ человека, регистрационный № GenBank® NP 000951, и его аллелей). Известно, что связывание PGI₂ (или другого такого агониста) с рецептором PGI₂ приводит к спариванию с Gs-белком и повышению внутриклеточных уровней цАМФ (см., например, Zhang et al., Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454: 80-88).

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является опасным для жизни заболеванием, характеризующимся прогрессирующей легочной васкулопатией, приводящей к гипертрофии правого желудочка. В отсутствие лечения развивается недостаточность правых отделов сердца. Установлено, что простациклин, оказывающий сосудорасширяющее и антипролиферативное действие на легочную сосудистую сеть, у пациентов с ЛАГ находится на низком уровне по сравнению с обычными контрольными индивидуумами. Экзогенное введение простациклина или аналога простациклина (т.е. агониста рецептора PGI₂) стало важной стратегией в лечении ЛАГ (см., например, Tudor et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96: 527-541; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81).

Трепостинил и илопрост являются одобренными FDA аналогами простациклина, которые, подобно простациклину, неактивны при пероральном приеме. Берапрост является активным при пероральном приеме аналогом простациклина, одобренным для лечения ЛАГ в Японии, однако он не прошел регистрацию для лечения ЛАГ в Европе и США. Из трех одобренных FDA лекарственных средств простациклин наиболее изучен применительно к лечению пациентов с ЛАГ. Ориентировочная годовая стоимость лечения ЛАГ этими лекарственными средствами составляет 25000-200000 долларов в зависимости от дозы. В настоящее время многие эксперты считают внутривенно вводимый простациклин наиболее надежным средством для контроля болезни у пациентов с наиболее тяжелой формой ЛАГ. Вследствие короткого периода полувыведения простациклина лечение путем внутривенного введения является сложным из-за необходимости в непрерывной инфузии. Пациенты имеют риск потенциально смертельного возобновления симптомов легочной гипертензии в случае внезапного прекращения инфузии, а также значительный риск развития осложнений, связанных с использованием катетеров, включая сепсис. (См., например, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; Naeije et al., Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8: 2247-2265; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28: 127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81).

2-(((1г,4г)-4-(((4-хлорфенил)(фенил)карбамоилокси)метил)циклогексил)метокси)уксусная кислота (соединение 1), также известная как APD811, которая является перорально используемым агонистом рецептора простациклина (IP), описана в публикации патента США № 2011/0053958, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Соединение 1 представляет собой исследуемое потенциальное лекарственное средство, предназначенное для лечения вазоспастических заболеваний, таких как легочная артериальная гипертензия.

Существует потребность в эффективном лечении пациентов, которые нуждаются в лечении соединением 1. Настоящее изобретение удовлетворяет эту потребность, а также предоставляет дополнительные преимущества.

Сущность изобретения

Предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий введение пациенту, который нуждается в этом, 2-(((1г,4г)-4-(((4-хлорфенил)(фенил)карбамоилокси)метил)циклогексил)метокси)уксусной кислоты (соединение 1), либо ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально; при этом соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования; где схема титрования включает введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, эквивалентной 0,05 мг соединения 1 один раз в сутки в течение примерно одной недели, и если пациент переносит начальную дозу, введение увеличенной дозы, эквивалентной 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки; пока не будет введена оптимизированная доза для лечения легочной артериальной гипертензии, при этом оптимизированная доза означает терапевтическую дозу, оптимизированную для нужд конкретного пациента, и означает наивысшую дозу соединения 1, или дозу его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, эквивалентную наивысшей дозе соединения 1, которая вызывает биологическую или медицинскую ответную реакцию у пациента, и которая может переноситься пациентом, что определяет сам пациент.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, при условии, что пациент переносит первоначальную дозу, осуществляют введение увеличенной дозы, которая эквивалентна 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки в течение примерно одной недели.

Кроме того, при условии, что пациент переносит увеличенную дозу, осуществляют дополнительное введение увеличенной дозы, которая эквивалентна 0,2 мг соединения 1 один раз в сутки.

В частном варианте осуществления изобретения, схема титрования включает цикл введения увеличенной дозы в течение периода, составляющего примерно одну неделю, и затем дополнительное введение увеличенной дозы, где приращение дозы эквивалентно 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки, при этом цикл повторяют до тех пор, пока пациент переносит более высокую дозу, до достижения введения оптимизированной дозы.

Предпочтительно, повышение дозы выполняют в течение примерно 9 недель.

Оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, может быть эквивалентна 0,16, 0,2, 0,4, 0,6 или 1,2 мг соединения 1.

Также, в частных вариантах осуществления изобретения, соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, могут быть сформулированы в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

При этом капсула или таблетка может содержать количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное количеству от 0,01 до 0,6 мг соединения 1.

В соответствии с изобретением, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) выбирают из:

идиопатической ЛАГ;

семейной ЛАГ;

ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита;

ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента;

ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией;

ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией;

ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина;

ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией;

ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией;

ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров;

ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и

ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) у пациента.

Подробное описание изобретения

При использовании в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, должны иметь значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда из контекста, в котором они употребляются, следует иное.

Соединение 1: используемый в настоящем документе термин "соединение 1" означает 2-(((1g,4r)-4-(((4-хлорфенил)(фенил)карбамоилокси)метил)циклогексил)метокси)уксусную кислоту, включая ее кристаллические формы. В качестве неограничивающего примера, соединение 1 может присутствовать в кристаллической форме, раскрытой в документе WO 2009117095 (полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки), которая может быть охарактеризована с помощью одного или более из следующих значений 20 для пиков на спектре ПРД: 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,8, 18,9, 20,3, 20,7 и 21,5, при этом указанные пики могут отличаться примерно на $\pm 0,2^\circ$ 20.

Введение: используемый в настоящем документе термин "введение" означает предоставление соединения, либо другой терапии, воздействия или лечения. Например, медицинский работник может непосредственно обеспечивать пациента соединением в виде образца или может опосредованно обеспечивать пациента соединением путем предоставления устного или письменного назначения для соединения. Кроме того, например, пациент может получать соединение самостоятельно, без участия медицинского работника. Введение соединения может включать или не включать фактическое усвоение пациентом соединения. В случае, если пациент усваивает соединение, его организм некоторым образом изменяется с помощью соединения.

Назначение: используемый в настоящем документе термин "назначение" означает указание, предписание или рекомендацию для использования лекарственного средства или другой терапии, воздействия или лечения. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может устно советовать, рекомендовать или предписывать использование соединения, режим дозирования или другое лечение пациенту. В этом случае медицинский работник может предоставлять или не предоставлять назначение для соединения, режима дозирования или лечения. Кроме того, медицинский работник может предоставлять или не предоставлять рекомендованное соединение или лечение. Например, медицинский работник может советовать пациенту, где приобретать соединение без предоставления соединения. В некоторых

вариантах осуществления медицинский работник может предоставлять пациенту назначение для соединения, режима дозирования или лечения. Например, медицинский работник может выдавать письменное или устное назначение пациенту. Назначение может быть записано на бумаге или на электронном носителе, например, в виде компьютерного файла, например, на ручном компьютерном устройстве. Например, медицинский работник может изменять записанное на бумаге или электронном носителе назначение для соединения, режима дозирования или лечения. Кроме того, назначение может быть передано во время телефонного разговора (устно) или отправлено по факсу (письменно) в аптеку или амбулаторию. В некоторых вариантах осуществления пациенту может быть предоставлен образец соединения или лечения. В настоящем документе выдача образца соединения означает подразумеваемое назначение соединения. Различные системы здравоохранения в мире используют различные способы назначения и/или введения соединений или вариантов лечения, и данные способы охвачены настоящим изобретением.

Назначение может включать, например, имя пациента и/или идентификационную информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, назначение может включать название лекарственного средства, концентрацию, дозу, частоту введения, путь введения, выдаваемое число или количество и число повторных выданных лекарственного средства, имя врача и подпись врача. Кроме того, например, назначение может содержать DEA номер или номер в государственном реестре.

Медицинский работник может быть, например, врачом, медсестрой, практикующей медсестрой или другим профессионалом в сфере здравоохранения, который может назначать или вводить соединения (лекарственные средства) для оптимизации веса. Кроме того, термин "медицинский работник" может включать любого, кто может рекомендовать, назначать, вводить или предостерегать пациента от использования соединения или лекарственного средства, включая, например, сотрудника страховой компании.

Предотвращать, предотвращение или профилактика: используемый в настоящем документе термин "предотвращать", "предотвращение" или "профилактика", например, профилактика ожирения, означает предотвращение возникновения или начала развития одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием, и не обязательно означает полное предотвращение заболевания. Например, термин "предотвращать", "предотвращение" или "профилактика" означает введение терапевтического средства на профилактической или превентивной основе пациенту, у которого может в конечном счете проявиться по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но у которого это событие пока не произошло. Такие пациенты могут быть идентифицированы на основании факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим развитием заболевания. Альтернативно, превентивную терапию можно проводить без предварительного определения фактора риска, в качестве профилактической меры. Задержку начала развития по меньшей мере одного симптома также можно считать предотвращением или профилактикой.

Лечить, лечение или терапия: используемый в настоящем документе термин "лечить", лечение" или "терапия" означает введение терапевтического средства пациенту, у которого уже проявился по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать смягчение, ослабление или облегчение симптомов заболевания или состояния, предотвращение дополнительных симптомов, устранение основополагающих метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или устранение симптомов заболевания или состояния. Например, термин "лечение" применительно к заболеванию означает уменьшение степени тяжести одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием. Таким образом, лечение заболевания необязательно означает уменьшение степени тяжести всех симптомов, связанных с заболеванием, и необязательно означает полное уменьшение степени тяжести одного или более симптомов, связанных с заболеванием.

Переносить: в настоящем документе говорится, что пациент "переносит" дозу соединения, если введение данной дозы данному пациенту не приводит к неприемлемому нежелательному явлению или неприемлемому сочетанию нежелательных явлений. Специалист в данной области понимает, что переносимость является субъективной категорией, и что то, что может быть переносимым для одного пациента, может быть непереносимым для другого пациента. Например, один пациент может быть неспособен переносить головную боль, в то время как второй пациент может находить головную боль переносимой, но быть неспособным переносить рвоту, при этом для третьего пациента отдельно головная боль или отдельно рвота являются переносимыми, но пациент неспособен переносить сочетание головной боли и рвоты, даже если степень тяжести каждого из этих явлений меньше, чем в случае каждого из них в отдельности.

Нежелательное явление: используемый в настоящем документе термин "нежелательное явление" означает неблагоприятное медицинское явление, связанное с лечением соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом или гидратом. В одном варианте осуществления нежелательное явление выбирают из головной боли, тошноты, рвоты и боли в челюсти. В другом варианте осуществления нежелательное явление выбирают из головной боли, тошноты, рвоты, боли в челюсти, гиперемии, аномальной частоты пульса, аномального интервала QT, систолического кровяного давления в сидячем

положении >160 мм рт. ст., диастолического кровяного давления в сидячем положении >100 мм рт. ст., систолического кровяного давления <90 мм рт. ст., или сочетания двух или более из вышеперечисленного. В одном варианте осуществления нежелательное явление выбирают из боли в животе, кровотечения из носа, мышечных болей, ощущения жара, сердцебиения, головокружения, зуда, диареи, давления в груди, боли в суставах, ощущения пощипывания или покалывания в коже, а также пониженного кровяного давления. В одном варианте осуществления нежелательное явление выбирают из боли в груди, ощущения дискомфорта в груди и эритемы.

Оптимизированная доза: используемый в настоящем документе термин "оптимизированная доза" означает терапевтическую дозу, оптимизированную для нужд конкретного пациента, и означает наивысшую дозу соединения 1, или дозу его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, эквивалентную наивысшей дозе соединения 1, которая вызывает желательную биологическую или медицинскую ответную реакцию у пациента, и которая может переноситься пациентом, что определяет сам пациент, необязательно, консультируясь с лечащим пациента медицинским работником. Количество соединения 1 в оптимизированной дозе может быть разным для разных пациентов. Кроме того, количество соединения 1 может различаться время от времени для конкретного пациента.

Повышение дозы: используемый в настоящем документе термин "повышение дозы" соединения означает увеличение количества соединения до тех пор, пока пациент не перестанет переносить увеличенное количество. Повышения дозы можно добиваться за счет одного или более приращений дозы, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления способ включает назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, в количестве, эквивалентном $0,01$ мг соединения 1 2 раза в сутки, в течение примерно одной недели, с последующим повышением дозы, как описано в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза. Введение оптимизированной дозы два раза в сутки затем можно продолжать столько, сколько необходимо. В некоторых вариантах осуществления способ включает назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, в количестве, эквивалентном $0,01$ мг соединения 1 один раз в сутки, в течение примерно одной недели, с последующим повышением дозы до количества, эквивалентного $0,01$ мг соединения 1 два раза в сутки, в течение примерно одной недели, с последующим повышением дозы, как описано в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза. Введение оптимизированной дозы два раза в сутки затем можно продолжать столько, сколько необходимо.

Понятно, что выражение "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или выражение "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат", используемые применительно к соединению 1, охватывают фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения 1, фармацевтически приемлемые соли соединения 1, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения 1. Также понятно, что выражение "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" или выражение "фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат", используемые применительно к соединению 1, которое находится в форме солей, охватывают фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей.

Для специалистов в данной области понятно, что лекарственные формы, описанные в настоящем документе, могут содержать в качестве активного компонента либо соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или гидрат. Кроме того, различные гидраты и сольваты соединения 1 и его солей найдут применение в качестве промежуточных соединений при производстве фармацевтических композиций. Обычные методы изготовления и определения подходящих гидратов и сольватов, помимо тех, которые упомянуты в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области; см., например, страницы 202-209 в публикации K.J. Guillery, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids" в Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Соответственно, один из аспектов настоящего изобретения относится к способам назначения и/или введения гидратов и сольватов соединения 1 и/или его фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть выделены и охарактеризованы методами, известными в данной области, такими как термогравиметрический анализ (ТГА), ТГА-масс-спектрометрия, ТГА-инфракрасная спектроскопия, порошковая рентгеновская дифракция (ПРД), титрование по методу Карла Фишера, рентгеновская дифракция высокого разрешения и тому подобное. Есть несколько коммерческих организаций, быстро и эффективно предоставляющих услуги по определению сольватов и гидратов на регулярной основе. Примеры компаний, предоставляющих такие услуги, включают Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) и Aptuit (Greenwich, CT).

Настоящее изобретение охватывает все изотопы атомов в настоящих соединениях, солях, сольватах и гидратах. Изотопы представляют собой атомы, имеющие одно и то же атомное число, но разные массовые числа. Один аспект настоящего изобретения включает каждое сочетание одного или более атомов в настоящих соединениях, солях, сольватах и гидратах, которые заменены атомом, имеющим то же атомное число, но другое массовое число. Одним таким примером является замена атома, являющегося наиболее распространенным в природе изотопом, например, ^1H или ^{12}C , который присутствует в настоящих соединениях, солях, сольватах и гидратах, другим атомом, не являющимся наиболее распространен-

ным в природе изотопом, например, ^2H или ^3H (вместо ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (вместо ^{12}C). Соль, в которой имеет место такая замена, обычно называют меченой изотопом солью. Изотопное мечение настоящих соединений, солей, сольватов и гидратов можно осуществлять с использованием любого из множества методов синтеза, известных специалисту в данной области, и считается, что специалистам также известны методы синтеза и доступные реагенты, необходимые для выполнения такого изотопного мечения. В качестве общего примера, и без ограничения, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотопом фосфора является ^{32}P . Изотопом серы является ^{35}S . Изотопом хлора является ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{81}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект настоящего изобретения включает композиции, такие как композиции, полученные в процессе синтеза, предварительного формулирования и тому подобного, а также фармацевтические композиции, такие как композиции, полученные с целью использования в организме млекопитающего для лечения одного или более из заболеваний, описанных в настоящем документе, содержащие одно или более из настоящих соединений, солей, сольватов и гидратов, при этом естественное распределение изотопов в композиции изменено. Другой аспект настоящего изобретения включает композиции и фармацевтические композиции, содержащие соединения, соли, сольваты и гидраты, описанные в настоящем документе, при этом соль обогащена в одном или более положениях изотопом, отличным от наиболее распространенного в природе изотопа. Способы количественного определения таких изменений или обогащений изотопами хорошо известны, например, масс-спектрометрия, и в случае изотопов, которые являются радиоактивными изотопами, известны дополнительные методы, такие как использование детекторов радиоактивности в сочетании с ВЭЖХ или ГХ.

В настоящем документе термин "более чем" используют взаимозаменяемо с символом $>$, и термин "менее чем" используют взаимозаменяемо с символом $<$. Аналогично, термин "менее чем или равно" используют взаимозаменяемо с символом $\leq$.

При использовании целого числа в описании способа, раскрытого в настоящем документе, перед целым числом может быть включен термин "примерно".

Во всем тексте данного описания, если из контекста не следует иначе, слово "включают", или его вариации, такие как "включает" или "включающий", должно означать включение указанного этапа или элемента, или целого числа, либо группы этапов или элементов, или целых чисел, но не исключение любого другого этапа или элемента, или целого числа, либо группы элементов или целых чисел.

Во всем тексте данного описания, если специально не указано иначе или из контекста не следует иначе, ссылку на один этап, композицию, группу этапов или группу композиций следует понимать, как охватывающую одно и несколько (т.е. одно или более) из этих этапов, композиций, групп этапов или групп композиций.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем документе, должен применяться, с соответствующими изменениями, к любому и каждому другому варианту осуществления, если специально не указано иначе.

Специалисты в данной области понимают, что изобретение(я), описанное в настоящем документе, может подвергаться изменениям и модификациям, помимо тех, которые описаны конкретно. Следует понимать, что изобретение(я) включает все такие вариации и модификации. Изобретение(я) также включает все этапы, признаки, композиции и соединения, описанные или указанные в настоящем описании, отдельно или коллективно, а также любые и все сочетания, или любые два или более из указанных этапов или признаков, если специально не указано иначе.

Настоящее изобретение(я) не должно быть ограничено в объеме конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которые предназначены исключительно для иллюстративных целей. Очевидно, что функционально эквивалентные продукты, композиции и способы входят в объем изобретения(й), описанного в настоящем документе.

Понятно, что некоторые признаки изобретения(й), которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в сочетании в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки изобретения(й), которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любом подходящем частичном сочетании. Например, способ, включающий назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, может быть разделен на два способа; один, включающий назначение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, и другой, включающий введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата. Кроме того, например, способ, включающий назначение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, и отдельный способ по изобретению, включающий введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, могут быть объединены в один способ, включающий назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата.

Предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой со-

ли, гидрата или сольвата, при этом соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования, включающей повышение дозы соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в течение периода времени не более примерно девяти недель до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза.

Также предложен способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в лечении легочной артериальной гипертензии, включающий назначение и/или введение пациенту соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, и

увеличение дозы соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в течение периода времени не более примерно девяти недель до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза для пациента.

Также предложен способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в лечении соединением 1 либо его фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом, включающий:

назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, пациенту в начальной дозе, эквивалентной 0,01 мг соединения 1 один раз в сутки, в течение примерно одной недели; и

определение того, переносит ли пациент начальную дозу;

при этом, если пациент переносит начальную дозу, дозу увеличивают до дозы, эквивалентной 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки;

при этом, если пациент не переносит начальную дозу, то оптимизированная доза для пациента является меньшей, чем доза, эквивалентная 0,01 мг соединения 1 один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в этом, дополнительно включает:

определение того, переносит ли пациент дозу, эквивалентную 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки;

при этом, если пациент переносит дозу, эквивалентную 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки, дозу увеличивают на количество, равное первой величине приращения;

при этом, если пациент не переносит дозу, эквивалентную 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки, то оптимизированная доза для пациента является меньшей, чем доза, эквивалентная 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в этом, дополнительно включает:

назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, пациенту в увеличенной дозе в течение примерно одной недели; и

определение того, переносит ли пациент увеличенную дозу;

при этом, если пациент переносит увеличенную дозу, дозу дополнительно увеличивают на количество, равное второй величине приращения, причем вторая величина приращения является такой же, или отличается от первой величины приращения;

при этом, если пациент не переносит увеличенную дозу, то оптимизированная доза для пациента равна разнице между увеличенной дозой и первой величиной приращения.

Также предложен способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в этом, включающий:

назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, эквивалентной 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки, в течение примерно одной недели; и

определение того, переносит ли пациент начальную дозу;

при этом, если пациент переносит начальную дозу, дозу увеличивают на количество, равное первой величине приращения; и

при этом, если пациент не переносит начальную дозу, то оптимизированная доза для пациента составляет меньше, чем эквивалент 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способ определения оптимизированной дозы для пациента дополнительно включает:

назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в увеличенной дозе в течение примерно одной недели; и

определение того, переносит ли пациент увеличенную дозу;

при этом, если пациент переносит увеличенную дозу, дозу дополнительно увеличивают на количество, равное второй величине приращения, причем вторая величина приращения является такой же, или отличается от первой величины приращения;

при этом, если пациент не переносит увеличенную дозу, то оптимизированная доза для пациента равна разнице между увеличенной дозой и первой величиной приращения.

Также предложен способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в этом, включающий цикл:

назначения и/или введения увеличенной дозы в течение примерно одной недели; дополнительного увеличения дозы на количество, равное величине приращения; и определение того, переносит ли пациент дополнительно увеличенную дозу;

при этом цикл повторяют до тех пор, пока пациент переносит дополнительно увеличенную дозу, причем величина приращения в каждом повторении цикла является одной и той же, или разной; и

при этом, если пациент не переносит дополнительно увеличенную дозу, то оптимизированная доза для пациента равна разнице между дополнительно увеличенной дозой и величиной приращения для последнего повторения цикла.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает назначение и/или введение пациенту оптимизированной дозы соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата.

В некоторых вариантах осуществления повышение дозы выполняют в течение примерно 9 недель.

В некоторых вариантах осуществления количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимое пациенту, увеличивают с примерно равными временными интервалами до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза. В некоторых вариантах осуществления количество увеличивают с примерно недельными интервалами.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования включает назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, эквивалентной 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки, в течение примерно одной недели и, если пациент переносит начальную дозу, увеличение дозы.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования дополнительно включает назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в увеличенной дозе в течение примерно одной недели и, если пациент переносит увеличенную дозу, дополнительное увеличение дозы.

В некоторых вариантах осуществления схема титрования включает цикл назначения и/или введения увеличенной дозы в течение примерно одной недели, а затем дополнительного увеличения дозы, при этом цикл повторяют, пока пациент переносит дополнительно увеличенную дозу, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза.

В некоторых вариантах осуществления, в которых схема титрования включает цикл назначения и/или введения увеличенной дозы, как описано в настоящем документе, цикл выполняют один раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют дважды. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют три раза. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют четыре раза. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют пять раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют шесть раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют семь раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют восемь раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют девять раз. В некоторых вариантах осуществления цикл не повторяют.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения легочной артериальной гипертензии включает введение по схеме титрования, включающей цикл

1) назначения и/или введения в течение примерно одной недели дозы, которая выше на величину приращения, чем доза для предыдущего периода, и

2) определения того, переносит ли пациент более высокую дозу в течение такого примерно однедельного периода;

при этом этапы 1) и 2) цикла повторяют до тех пор, пока пациент переносит более высокую дозу, причем величина приращения при каждом повторении цикла является такой же, или отличается от предыдущей величины приращения;

при этом, если пациент не переносит более высокую дозу, то оптимизированная доза для пациента равна разнице между более высокой дозой и величиной приращения для последнего повторения цикла.

В некоторых вариантах осуществления способ определения оптимизированной дозы для пациента, который нуждается в этом, включает назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в течение более чем одного периода, каждый примерно по одной неделе, при этом способ включает цикл

1) назначения и/или введения в течение примерно одной недели дозы, которая выше на величину приращения, чем доза для предыдущего периода, и

2) определения того, переносит ли пациент более высокую дозу в течение такого примерно однедельного периода;

при этом этапы 1) и 2) цикла повторяют до тех пор, пока пациент переносит более высокую дозу, причем величина приращения при каждом повторении цикла является такой же, или отличается от предыдущей величины приращения;

при этом, если пациент не переносит более высокую дозу, то оптимизированная доза для пациента равна разнице между более высокой дозой и величиной приращения для последнего повторения цикла.

В некоторых вариантах осуществления цикла

1) назначения и/или введения в течение примерно одной недели дозы, которая выше на величину

ное 0,01 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,02 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,03 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,04 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,06 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,08 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,1 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,2 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,3 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,6 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01-0,6 мг соединения 1, например 0,01-0,3 мг соединения 1, например 0,01-0,2 мг соединения 1, например 0,01-0,1 мг соединения 1, например 0,02-0,08 мг соединения 1, например 0,03-0,06 мг соединения 1, например 0,04 мг соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция имеет форму капсулы или таблетки. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция имеет форму капсулы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции композиция имеет форму таблетки.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) имеет многофакторную патологию. Вазоконстрикция, ремоделирование стенок легочных сосудов и тромбоз способствуют возрастанию легочного сосудистого сопротивления при ЛАГ (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S).

Соединения, раскрытые в настоящем документе, полезны для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и ее симптомов. Известно, что ЛАГ включает следующие формы легочной артериальной гипертензии, описанные в клинической классификации легочной артериальной гипертензии по версии Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2003 г.: идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ); семейная ЛАГ (СЛАГ); ЛАГ, ассоциированная с другими состояниями (АЛАГ), например, ЛАГ, ассоциированная с коллагенозом сосудов, ЛАГ, ассоциированная с врожденными системно-легочными шунтами, ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией, ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарственных средств или токсинов, или ЛАГ, ассоциированная с другими состояниями; а также ЛАГ, ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров.

Идиопатическая ЛАГ означает ЛАГ по неустановленным причинам.

Семейная ЛАГ означает ЛАГ, для которой передача по наследству предполагается или документально подтверждена.

ЛАГ, ассоциированная с коллагенозом сосудов, включает ЛАГ, ассоциированную со склеродермией, ЛАГ, ассоциированную с CREST-синдромом (кальциноз кожи, феномен Рейно, эзофагеальная дисфункция, склеродактилия и телеангиэктазия), ЛАГ, ассоциированную с системной красной волчанкой (СКВ), ЛАГ, ассоциированную с ревматоидным артритом, ЛАГ, ассоциированную с артериитом Такаюсу, ЛАГ, ассоциированную с полимиозитом, и ЛАГ, ассоциированную с дерматомиозитом.

ЛАГ, ассоциированная с врожденными системно-легочными шунтами, включает ЛАГ, ассоциированную с атриальным септическим дефектом (АСД), ЛАГ, ассоциированную с вентрикулярным септическим дефектом (ВСД) и ЛАГ, ассоциированную с незаращением артериального протока.

ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарственных средств или токсинов, включает ЛАГ, ассоциированную с приемом аминорекса, ЛАГ, ассоциированную с приемом соединения фенфлурамина (например,

ЛАГ, ассоциированную с приемом фенфлурамина, или ЛАГ, ассоциированную с приемом дексфенфлурамина), ЛАГ, ассоциированную с приемом некоторых токсических масел (например, ЛАГ, ассоциированную с приемом рапсового масла), ЛАГ, ассоциированную с приемом алкалоидов пирролизидина (например, ЛАГ, ассоциированную с приемом ройбуша), и ЛАГ, ассоциированную с приемом монокроталина.

ЛАГ, ассоциированная с другими состояниями, включает ЛАГ, ассоциированную с заболеванием щитовидной железы, ЛАГ, ассоциированную с гликогенозом, ЛАГ, ассоциированную с болезнью Гоше, ЛАГ, ассоциированную с наследственной геморрагической телеангиэктазией, ЛАГ, ассоциированную с гемоглобинопатией, ЛАГ, ассоциированную с миелопролиферативным заболеванием, и ЛАГ, ассоциированную со спленэктомией.

ЛАГ, ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров, включает ЛАГ, ассоциированную с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ) и ЛАГ, ассоциированную с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ). (См., например, Simonneau et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43: 5S-12S; McGoon et al., *Chest*, 2004, 126: 14S-34S; Rabinovitch, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2007, 2: 369-399; McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114: 1417-1431; Strauss et al., *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28: 127-142; Taichman et al., *Clin. Chest. Med.*, 2007, 28: 1-22).

Доказательства связи ЛАГ со склеродермией и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Badesch et al. (Badesch et al., *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132: 425-434). Доказательства связи ЛАГ с коллагенозом, смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), системной красной волчанкой (СКВ), синдромом Шегрена и CREST-синдромом, и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Humbert et al. (*Eur. Respir. J.*, 1999, 13: 1351-1356). Доказательства связи ЛАГ с CREST-синдромом и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Miwa et al. (*Int. Heart J.*, 2007, 48: 417-422). Доказательства связи ЛАГ с СКВ и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Robbins et al. (*Chest*, 2000, 117: 14-18). Доказательства связи ЛАГ с ВИЧ-инфекцией и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Aguilar et al. (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162: 1846-1850). Доказательства связи ЛАГ с врожденными пороками сердца (включая АСД, ВСД и незаращение артериального протока) и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Rosenzweig et al. (*Circulation*, 1999, 99: 1858-1865). Доказательства связи ЛАГ с приемом фенфлурамина и дексфенфлурамина, анорексигенов, описаны в публикации Archer et al. (*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158: 1061-1067). Доказательства связи ЛАГ с наследственной геморрагической телеангиэктазией описаны в публикации McGoon et al. (*Chest*, 2004, 126: 14-34). Доказательства связи ЛАГ со спленэктомией описаны в публикации Hoepfer et al. (*Ann. Intern. Med.*, 1999, 130: 506-509). Доказательства связи ЛАГ с портальной гипертензией и положительный эффект агониста рецептора PGI₂ на ЛАГ описаны в публикации Hoepfer et al. (*Eur. Respir. J.*, 2005, 25: 502-508).

Симптомы ЛАГ включают диспноэ, стенокардию, обмороки и отек (McLaughlin et al., *Circulation*, 2006, 114: 1417-1431). Соединения, раскрытые в настоящем документе, полезны для лечения симптомов ЛАГ.

В некоторых вариантах осуществления легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) выбирают из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаэсу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) у пациента.

Также предложены способы лечения ЛАГ у пациента, который нуждается в этом, включающие назначение и/или введение пациенту соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложены способы лечения ЛАГ у пациента, который нуждается в этом, включающие введение пациенту соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложены способы лечения идиопатической ЛАГ у пациента, который нуждается в этом, включающие назначение и/или введение пациенту соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложены способы лечения идиопатической ЛАГ у пациента, который нуждается в этом, включающие введение пациенту соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложены способы лечения семейной ЛАГ у пациента, который нуждается в этом, включающие назначение и/или введение пациенту соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли,

включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,2 мг соединения 1, два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,3 мг соединения 1, два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,6 мг соединения 1, два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01-0,6 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,3 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,2 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,1 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,02-0,08 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,03-0,06 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,04 мг соединения 1 два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения ЛАГ соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде таблетки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) у пациента, включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01 мг соединения 1, один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) у пациента, включающий назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01 мг соединения 1, два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоцииро-

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, включающего назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01-0,6 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,3 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,2 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,01-0,1 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,02-0,08 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,03-0,06 мг соединения 1, два раза в сутки, например, 0,04 мг соединения 1 два раза в сутки.

В некоторых вариантах осуществления способов лечения ЛАГ соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде таблетки.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), включающего назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01 мг соединения 1, один раз в сутки.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), включающего назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,01 мг соединения 1, два раза в сутки.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), включающего назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,02 мг соединения 1, два раза в сутки.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосу-

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), включающего назначение и/или введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное 0,06 мг соединения 1, два раза в сутки.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным

рованной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы. В некоторых вариантах осуществления, соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде таблетки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции или способа для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эффективна для создания разницы по меньшей мере примерно 40 метров в 6МХД (6MWD) относительно показателей 6МХД до введения дозы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции или способа для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эффективна для создания разницы по меньшей мере примерно 45 метров в 6МХД относительно показателей 6МХД до введения дозы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтической композиции или способа для лечения ЛАГ, выбранной из: идиопатической ЛАГ; семейной ЛАГ; ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита; ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента; ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией; ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией; ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина; ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией; ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией; ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров; ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ), доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эффективна для создания разницы по меньшей мере примерно 50 метров в 6МХД относительно показателей 6МХД до введения дозы.

При использовании в настоящем документе термин "6МХД" означает "дистанция шестиминутной ходьбы", т.е. дистанция, которую пациент проходит за шестиминутный период времени. В некоторых вариантах осуществления 6МХД представляет собой дистанцию, которую пациент проходит в течение шести минут в помещении. В некоторых вариантах осуществления 6МХД представляет собой дистанцию, которую пациент проходит в течение шести минут по ровной поверхности в помещении, т.е. от примерно 15 до примерно 50 метров в длину, поворачиваясь вокруг каждый раз, когда достигает заданной точки поворота на поверхности.

В некоторых вариантах осуществления 6МХД определяют в соответствии с руководством Американского общества специалистов в области торакальной медицины при проведении теста шестиминутной ходьбы ("6MWT" ("6MWT")), описанного в публикации Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 166, p. 111-117, 2002; DOI: 10.1164/rccm.166/1/111, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки; также доступной на сайте <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/sixminute.pdf>.

В некоторых вариантах осуществления 6МХД оборудование, которое может быть использовано или

находиться поблизости, может включать оборудование для измерения насыщения крови O_2 и налобные датчики; таймер обратного отсчета или секундомер; механический счетчик пройденных кругов; два небольших конуса для указания точек поворота; кресло, которое можно передвигать вдоль маршрута ходьбы; рабочий бланк; источник кислорода; телефон и автоматизированный электронный дефибриллятор. Субъект может подготовиться к 6МХТ, надев удобную одежду и подходящую для ходьбы обувь; использовать любые вспомогательные устройства для ходьбы, такие как трость или ходунки; продолжать использовать любой режим лечения, в том числе, прием соединения 1 перед началом 6МХТ; принимать легкую пищу перед ранними утренними или ранними полуденными 6МХТ и избегать энергичных физических упражнений за 2 часа до начала теста. Перед проведением теста субъект может сидя отдыхать в кресле, расположенном рядом со стартовой позицией, в течение по меньшей мере 10 мин. Информация, которая может быть записана, включает одно или более из следующего: стартовая позиция, длина коридора, направление движения субъекта, время теста и общее состояние здоровья субъекта.

Тест 6МХТ может быть немедленно остановлен по следующим причинам: (1) боль в груди, (2) невыносимое диспноэ, (3) судороги ног, (4) шатающаяся, нетвердая походка, (5) обильное потоотделение и (6) бледность или мертвенно-бледный цвет лица. Субъекты, которым необходимо дополнительное снабжение кислородом, должны вдыхать постоянную дозу кислорода в течение по меньшей мере 15 мин до измерения насыщения крови O_2 и до завершения теста 6МХТ. Абсолютные противопоказания для проведения теста 6МХТ включают следующее: нестабильную стенокардию в течение предыдущего месяца и инфаркт миокарда в течение предыдущего месяца. Относительные противопоказания включают ЧСС в состоянии покоя более 120, сКД более 180 мм рт. ст. и дКД более 100 мм рт. ст.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, включающего назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, включающего введение соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения идиопатической ЛАГ, включающего назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения идиопатической ЛАГ, включающего введение соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения семейной ЛАГ, включающего назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения семейной ЛАГ, включающего введение соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, включающего назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, включающего введение соединения 1 по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе.

Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита, включающего назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, либо его фармацевтической композиции, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе. Также предложено применение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, описанных в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для лечения ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, по-

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий

назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, раскрытой в настоящем документе;

введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза; и

назначение или введение пациенту оптимизированной дозы два раза в сутки в течение примерно 13 недель для достижения разницы по меньшей мере примерно 50 метров в 6МХД у пациента относительно показателей 6МХД до введения начальной дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий

назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, раскрытой в настоящем документе;

введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза; и

назначение или введение пациенту оптимизированной дозы два раза в сутки в течение времени, достаточного для достижения разницы по меньшей мере примерно 40 метров в 6МХД у пациента относительно показателей 6МХД до введения начальной дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий

назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, раскрытой в настоящем документе;

введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза; и

назначение или введение пациенту оптимизированной дозы два раза в сутки в течение времени, достаточного для достижения разницы по меньшей мере примерно 45 метров в 6МХД у пациента относительно показателей 6МХД до введения начальной дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий

назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, раскрытой в настоящем документе;

введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза; и

назначение или введение пациенту оптимизированной дозы два раза в сутки в течение времени, достаточного для достижения разницы по меньшей мере примерно 50 метров в 6МХД у пациента относительно показателей 6МХД до введения начальной дозы.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий назначение и/или введение пациенту, который нуждается в этом, соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, раскрытой в настоящем документе; и введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, по схеме титрования, раскрытой в настоящем документе, до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза, при этом схема титрования включает повышение дозы соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, в течение периода времени не более примерно девяти недель до тех пор, пока не будет достигнута оптимизированная доза.

Также предложен модуль для титрования, позволяющий соблюдать режим изменения дозировки лекарственного средства на протяжении некоторого периода времени, при этом лекарственное средство представляет собой соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, включающий:

подложку с комплектом приемных ячеек, причем указанный комплект включает множество колонок и множество рядов;

множество наборов твердых лекарственных форм, при этом каждая твердая лекарственная форма в наборе имеет одинаковую дозу лекарственного средства, которая отличается от дозы твердой лекарственной формы другого набора, каждый набор размещают в приемных ячейках одного из соседних рядов и одной из соседних колонок; другие наборы твердых лекарственных форм размещают в других рядах, каждый ряд отмечают, как относящийся к последовательному периоду времени, каждую колонку отмечают, как относящуюся к отдельному дню периода времени, наборы твердых лекарственных форм с увеличенными дозами размещают в приемных ячейках рядов, отмеченных как последовательные периоды времени;

и знаки, помещенные рядом с колонками и рядами, отображают общие дни и последовательные периоды времени.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,01 мг каждая, размещают в приемных ячейках первого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,02 мг каждая, размещают в приемных ячейках второго ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,03 мг каждая, размещают в приемных ячейках третьего ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,04 мг каждая, размещают в приемных ячейках четвертого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,06 мг каждая, размещают в приемных ячейках пятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,08 мг каждая, размещают в приемных ячейках шестого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,1 мг каждая, размещают в приемных ячейках седьмого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,2 мг каждая, размещают в приемных ячейках восьмого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,3 мг каждая, размещают в приемных ячейках девятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,6 мг каждая, размещают в приемных ячейках десятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,01 мг каждая, размещают в приемных ячейках первого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,01 мг каждая, размещают в приемных ячейках второго ряда, при этом количество доз, размещенных в приемных ячейках второго ряда, в два раза превышает количество доз, размещенных в приемных ячейках первого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,02 мг каждая, размещают в приемных ячейках третьего ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,03 мг каждая, размещают в приемных ячейках четвертого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,04 мг каждая, размещают в приемных ячейках пятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,06 мг каждая, размещают в приемных ячейках шестого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,08 мг каждая, размещают в приемных ячейках седьмого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,1 мг каждая, размещают в приемных ячейках восьмого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,2 мг каждая, размещают в приемных ячейках девятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,3 мг каждая, размещают в приемных ячейках десятого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования множество доз, по 0,6 мг каждая, размещают в приемных ячейках одиннадцатого ряда.

В некоторых вариантах осуществления модуля для титрования каждый период времени составляет примерно одну неделю.

Также предложен способ "комбинированной" терапии, включающий назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, в комбинации с по меньшей мере одним известным фармацевтическим средством. Также предложен способ "комбинированной" терапии, включающий назначение и/или введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, в сочетании с по меньшей мере одним известным фармацевтическим средством, описанным в настоящем документе, и фармацевтически приемлемым носителем. Используемый в настоящем документе термин "комбинация" применительно к комбинациям лекарственных средств и/или комбинациям соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим средством означает (1) препарат, состоящий из двух или более компонентов, т.е. лекарственное средство/устройство, биологический препарат/устройство, лекарственное средство/биологический препарат или лекарственное средство/устройство/биологический препарат, которые физически, химически или иным образом объединены или смешаны и произведены как единое целое; (2) два или более отдельных препарата, упакованные совместно в одной упаковке или в виде модуля, и состоящие из лекарственных средств и устройств, устройств и биологических препаратов, или биологических препаратов и лекарственных средств; (3) лекар-

ственное средство, устройство или биологический препарат, упакованные отдельно, которые, в соответствии с их исследовательским планом или предлагаемой маркировкой, предназначены для использования только совместно с утвержденным, конкретно указанным лекарственным средством, устройством или биологическим препаратом, при этом оба необходимы для осуществления намеченного применения, назначения или эффекта, и при этом после утверждения предлагаемого препарата маркировка утвержденного препарата должна быть изменена, например, для отражения изменений в планируемом применении, лекарственной форме, концентрации, пути введения, либо значительного изменения в дозе; или (4) любое исследуемое лекарственное средство, устройство или биологический препарат, упакованный отдельно, который, в соответствии с его предлагаемой маркировкой, предназначен для использования только совместно с другим, конкретно указанным исследуемым лекарственным средством, устройством или биологическим препаратом, при этом оба необходимы для осуществления намеченного применения, назначения или эффекта. Комбинации включают, без ограничения, комбинированный препарат с фиксированной дозировкой (КФД), в котором два или более отдельных лекарственных компонентов объединены в одной лекарственной форме; совместно упакованные препараты, включающие два или более отдельных лекарственных препаратов в их конечных лекарственных формах, упакованных совместно, с соответствующей маркировкой, указывающей на комбинированное применение; и средство дополнительной терапии, в этом случае пациент принимает в поддерживающем режиме второй лекарственный препарат, который он использует совместно (т.е. дополнительно) с первым лекарственным препаратом, хотя относительные дозы не являются фиксированными, и лекарственные средства или биологические препараты не обязательно принимают в одно и то же время. Средства дополнительной терапии могут быть упакованы совместно, и могут быть или не быть маркированы для одновременного использования.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводят в сочетании с тромболитическим терапевтическим средством, например, тканевым активатором плазминогена (t-PA), для обеспечения кардиопротекции после ИМ или постишемической дисфункции миокарда, или защиты от ишемического повреждения в процессе чрескожного вмешательства на коронарных сосудах, и тому подобного, включая осложнения этих состояний. Агонисты рецептора PGI₂ также могут быть использованы в антитромбоцитарной терапии в сочетании, например, с альфа-токоферолом (витамином E), эхистатином (дезинтегрином) или, при состояниях гиперкоагуляции, гепарином. (См., например, Chan., J. Nutr., 1998, 128: 1593-1596; Mardla et al., Platelets, 2004, 15: 319-324; Bernabei et al., Ann. Thorac. Surg., 1995, 59: 149-153; Gainza et al., J. Nephrol., 2006, 19: 648-655).

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводят совместно с по меньшей мере одним фармацевтическим средством, которое, как известно, предотвращает, либо лечит одно или более из неблагоприятных явлений, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой средство для тромболитической терапии. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для тромболитической терапии сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для тромболитической терапии сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для тромболитической терапии сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой тканевой активатор плазминогена. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и тканевой активатор плазминогена сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и тканевой активатор плазминогена сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и тканевой активатор плазминогена сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой средство для антитромбоцитарной терапии. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединения 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой средство для антитромбоцитарной терапии. В некоторых вариантах осуществления со-

единение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и средство для антитромбоцитарной терапии сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой альфа-токоферол. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и альфа-токоферол сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и альфа-токоферол сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и альфа-токоферол сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой эхистатин. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и эхистатин сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и эхистатин сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и эхистатин сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой гепарин. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и гепарин сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и гепарин сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и гепарин сформулированы для дополнительной терапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно фармацевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно фармацевтическое средство, которое, как известно, предотвращает и/или лечит одно или более из неблагоприятных явлений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере одно фармацевтическое средство, которое, как известно, предотвращает и/или лечит одно или более из неблагоприятных явлений, описанных в настоящем документе, сформулированы в виде комбинированного препарата с фиксированной дозировкой. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере одно фармацевтическое средство, которое, как известно, предотвращает и/или лечит одно или более из неблагоприятных явлений, описанных в настоящем документе, сформулированы в виде совместно упакованных препаратов. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, сольват или гидрат, и по меньшей мере одно фармацевтическое средство, которое, как известно, предотвращает и/или лечит одно или более из неблагоприятных явлений, описанных в настоящем документе, сформулированы для дополнительной терапии.

Также предложен набор, включающий модуль для титрования, раскрытый в настоящем документе, и инструкции, касающиеся введения лекарственного средства пациенту, который нуждается в лечении легочной артериальной гипертензии.

Также предложен способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий предоставление модуля для титрования, раскрытого в настоящем документе, пациенту, который нуждается в этом.

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводят в виде таблетки или капсулы, подходящей для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат, вводят в виде капсулы, подходящей для перорального введения.

В таблетках и капсулах для перорального введения можно использовать общепринятые эксципиенты, такие как связывающие вещества, наполнители, приемлемые увлажняющие средства, смазывающие средства и дезинтегрирующие средства для таблетирования. Жидкие препараты для перорального введения могут иметь форму растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно, пероральные препараты могут иметь форму сухого порошка, который может быть восстановлен в воде или другой подходящей жидкой среде перед использованием. В жидкие препараты могут быть дополнительно включены такие добавки, как суспендирующие средства или эмульгаторы, неводные среды (включая пищевые масла), консерванты, а также вкусо-ароматические добавки и красители. Парентеральные лекарственные формы могут быть получены путем растворения соединения в соответствующей жидкой среде и стерилизации фильтрованием раствора перед заполнением им соответствующего флако-

на или ампулы, с последующей герметизацией. Это всего лишь несколько примеров многих подходящих способов, хорошо известных в данной области, для получения лекарственных форм. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо тех, которые упомянуты в настоящем документе, известны в данной области; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20^е издание, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (под редакцией Gennaro et al.).

Хотя возможно, что в альтернативном варианте применения для использования с целью профилактики или лечения соединение может быть введено в виде сырого материала или чистого химического вещества, предпочтительно, однако, предоставлять соединение или активный ингредиент в виде фармацевтического препарата или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические препараты включают препараты, подходящие для перорального, ректального, назального, топического (включая трансбуккальное и подъязычное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения, или препараты в форме, подходящей для введения ингаляцией, инсуффляцией или с помощью чрескожного пластыря. Чрескожные пластыри высвобождают лекарственное средство с контролируемой скоростью, за счет этого абсорбция лекарственного средства происходит эффективно, с минимальной деградацией лекарственного средства. Как правило, чрескожные пластыри включают непроницаемый слой подложки, приклеивающийся при однократном нажатии липкий слой и удаляемый защитный слой с покровной пленкой. Специалистам в данной области знакомы и понятны методы, подходящие для изготовления эффективного чрескожного пластыря, отвечающего конкретным нуждам.

Соединения, предложенные в настоящем документе, совместно с общепринятым адьювантом, носителем или разбавителем можно переводить в форму фармацевтических препаратов и стандартных лекарственных форм, и можно использовать в виде твердых форм, таких как таблетки или заполненные капсулы, либо жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или заполненные жидкостями капсулы, для перорального введения, в форме суппозиторий для ректального введения или в форме стерильных инъекционных препаратов для парентерального (включая подкожное) введения. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные формы могут содержать общепринятые ингредиенты в общепринятых пропорциях, с добавлением или без добавления дополнительных активных соединений или элементов, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соответствующее предполагаемому диапазону суточных доз для введения.

Фармацевтическая композиция для перорального введения может иметь форму, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическая композиция предпочтительно выполнена в стандартной лекарственной форме, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с общепринятыми добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связывающими веществами, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатины; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или натрий-карбоксиметилцеллюлоза, и со смазывающими средствами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент также можно вводить инъекцией в виде композиции, в которой, например, солевой раствор, декстроза или вода могут быть использованы в качестве соответствующего фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить в виде самых разных пероральных и парентеральных лекарственных форм. Для специалистов в данной области будет понятно, что лекарственные формы могут содержать в качестве активного компонента либо соединение, предложенное в настоящем документе, либо фармацевтически приемлемую соль, сольват или гидрат соединения, предложенного в настоящем документе.

Некоторые варианты осуществления включают способ получения фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", включающий смешивание по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления, раскрытых в настоящем документе, с по меньшей мере одним известным фармацевтическим средством, описанным в настоящем документе, и фармацевтически приемлемым носителем.

Дополнительные варианты осуществления включают вариант осуществления, описанный в следующем далее примере, который никоим образом не следует рассматривать, как ограничивающий изобретение.

Пример 1. Исследование действия однократных нарастающих доз у здоровых субъектов.

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы I с вовлечением четырех групп, по 8 субъектов в каждой группе (2 субъектам было назначено введение плацебо, и 6 субъектов должны были получать соединение 1). Субъекты в каждой группе должны были получать однократную дозу замаскированного исследуемого препарата в режиме нарастающих доз; дозирование начинали с 0,1 мг.

Все включенные в исследование субъекты получали одну пероральную дозу исследуемого препара-

та (соединения 1 или плацебо). Эскалацию дозы замедляли или прекращали, если ситуация выходила за рамки заранее установленных критериев безопасности, основанных на пиковых уровнях экспозиции в плазме, изменении кровяного давления или возникновении нежелательных явлений (НЯ). Эскалация дозы была прекращена при возникновении НЯ в виде продолжительной тошноты и интенсивной рвоты, которые испытывали субъекты во 2-й группе (0,2 мг соединения 1). Были добавлены две группы приема более низких доз, для которых дозы соединения 1 составляли 0,05 мг и 0,03, соответственно.

После введения дозы в каждой группе контролировали следующие параметры безопасности: основные показатели состояния организма, результаты клинических лабораторных анализов по определению биохимических показателей сыворотки, результаты анализов крови и мочи, ЭКГ в 12 отведениях, концентрацию в плазме соединения 1 и НЯ. Для соединения 1 контролировали и рассчитывали фармакокинетические параметры.

Нежелательные явления.

Сводные данные по нежелательным явлениям, наблюдаемым в данном исследовании, приведены в табл. 1.

Таблица 1
а) Сводные данные по нежелательным явлениям

	Плацебо	0,03 мг	0,05 мг	0,1 мг	0,2 мг
Число субъектов	8	6	6	6	6
Число субъектов, сообщивших о НЯ	3	2	5	6	6
Светобоязнь	0	0	1	0	0
Тошнота	0	0	1	2	3
Рвота	0	0	0	2	6
Боль в животе	0	0	1	1	0
Диарея	0	0	0	0	1
Боль в челюсти	0	0	2	3	1
Боль в шее	0	0	0	1	0
Мышечные спазмы	0	0	0	0	1
Боль в конечностях	0	0	0	0	1
Головная боль	3	2	5	5	5
Головокружение	0	0	0	1	0
Кашель	1	0	0	0	0
Боль в ротоглотке	0	0	0	0	1
Гиперемия	0	0	1	1	2

На каждом уровне обобщения в табл. 1а) субъектов, сообщавших о более чем одном явлении, считали только один раз.

б) Число субъектов, сообщавших о НЯ, имеющих непосредственную связь с исследуемым препаратом

	Плацебо	0,03 мг	0,05 мг	0,1 мг	0,2 мг
Вероятно, связанные	0	0	0	1	6
Возможно, связанные	1	2	5	4	0
Вероятно, не связанные	0	0	0	0	0
Точно не связанные	2	0	0	1	0

Пример 2. Исследование действия многократных нарастающих доз у здоровых субъектов.

Данное исследование представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с многократными дозами, исследование титрования дозы фазы 1. Был использован 6-дневный интервал титрования, с введением каждой дозы в течение по меньшей мере 5 дней. Одной из целей исследования было определение эффекта титрования дозы на неблагоприятные явления.

В каждой из двух групп субъектов, группе 1 и группе 2, субъекты получали каждый уровень дозы на протяжении 5 дней, за исключением последнего уровня дозы, которую вводили в течение 7 дней.

В протокол исследования была внесена поправка для включения в исследование дополнительной группы, группы 3, с целью оценки другого режима эскалации дозы, как описано ниже.

Группы 1 и 2: две группы по 15 субъектов были сформированы и была проведена рандомизация для получения плацебо (5 субъектов в группе) или начальной дозы 0,05 мг соединения 1 (10 субъектов в группе) в день 1. Введение дозы один раз в сутки (q.d.) продолжали в течение 5 дней. Если субъекты переносили дозу, следующую эскалацию дозы (плацебо или 0,1 мг соединения 1, q.d.) проводили в день 6,

и эту дозу вводили ежедневно до дня 10. Последующие эскалации дозы проводили аналогичным образом на каждый 6-й день, в общей сложности до 3 дополнительных эскалаций дозы, в случае их переносимости (плацебо или 0,2, 0,3 и 0,4 мг соединения 1), с сохранением конечной дозы в течение 7 дней. Доза могла быть уменьшена ("деэскалация") или увеличена ("реэскалация") по результатам оценки безопасности и переносимости.

Группа 3: одна группа из 25 субъектов (5 для плацебо и 20 для активной субстанции) была сформирована и была проведена рандомизация в день 1 для получения начальной дозы 0,01 мг соединения 1 или плацебо два раза в сутки. Введение дозы два раза в сутки продолжали в течение 5 дней. Если субъекты переносили дозу, следующую эскалацию дозы (плацебо или 0,02 мг соединения 1 два раза в сутки) проводили в день 6, и эту дозу вводили ежедневно до дня 10. Последующие эскалации дозы проводили аналогичным образом на каждый 6-й день, в общей сложности до 4 дополнительных эскалаций дозы, в случае их переносимости (плацебо или 0,03, 0,04, 0,05 и 0,07 мг соединения 1 два раза в сутки).

Доза могла быть уменьшена ("деэскалация") или увеличена ("реэскалация") по результатам оценки безопасности и переносимости. Тестируемыми дозами в данной группе были дозы 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 и 0,07 мг, вводимые два раза в сутки, что составляло суммарную суточную дозу 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1 и 0,14 мг, соответственно.

Капсулы с соединением 1 были предоставлены с дозами 0,01 мг (все группы) и 0,1 мг (только группы 1 и 2).

В исследовании с однократными нарастающими дозами примера 1, выше, начальная доза 0,1 мг была переносимой, однако некоторые субъекты испытывали тошноту, рвоту, головную боль и боль в челюсти. В данном исследовании непереносимые НЯ возникали на следующем уровне дозы 0,2 мг. Соответственно, начальной дозой в группах 1 и 2 в примере 2 была доза 0,05 мг.

Нежелательные явления.

В группах 1 и 2 три субъекта (15%) были неспособны переносить начальную дозу 0,05 мг один раз в сутки. Из них, для 2 субъектов была проведена деэскалация до более низкой дозы 0,03 мг один раз в сутки на оставшуюся часть исследования; для 1 из субъектов удалось впоследствии провести реэскалацию дозы до 0,05 мг на оставшуюся часть исследования. Один субъект выбыл из исследования в день 1. Для одного из субъектов была возможна эскалация дозы до 0,2 мг один раз в сутки, однако впоследствии была проведена деэскалация дозы до 0,03 мг один раз в сутки на оставшуюся часть исследования. Один субъект был способен переносить дозу 0,2 мг один раз в сутки, и у того же субъекта была достигнута максимальная доза, вводимая во время исследования субъектам в группах 1 и 2, 0,4 мг один раз в сутки. Однако доза 0,4 мг один раз в сутки оказалась непереносимой, и на протяжении оставшейся части исследования субъект получал дозу 0,3 мг один раз в сутки.

В группе 3 все субъекты были способны переносить начальную дозу 0,01 мг два раза в сутки и первую эскалацию дозы до 0,02 мг соединения 1 два раза в сутки. Пять субъектов завершили исследование с дозой 0,03 мг два раза в сутки. Для двух субъектов была возможна эскалация дозы до уровня 0,04 мг два раза в сутки до завершения исследования. Для пяти субъектов была возможна эскалация дозы до уровня 0,05 мг до завершения исследования. Для двух субъектов была возможна эскалация дозы до 0,07 мг два раза в сутки, максимального уровня дозы, вводимой в исследовании субъектам в группе 3. Эта доза была переносимой для субъектов до завершения исследования. Один из субъектов прекратил участие в исследовании в день 20 из-за нежелательного явления.

Для каждой группы конечные суточные дозы соединения 1, принимаемые субъектами, приведены в табл. 2, ниже.

Таблица 2
Конечные суммарные суточные дозы соединения 1 (мг)

Группы 1 и 2	Группа 3
0,03 мг – 3 субъекта	0,04 мг – 4 субъекта
0,05 мг – 9 субъектов	0,06 мг – 6 субъектов
0,10 мг – 7 субъектов	0,08 мг – 2 субъекта
0,30 мг – 1 субъект	0,10 мг – 6 субъектов
	0,14 мг – 2 субъекта

Максимальные дозы, получаемые субъектами в течение по меньшей мере 3 дней, либо в группах 1 и 2, либо в группе 3, приведены в табл. 3, ниже.

Таблица 3
Максимальные дозы, получаемые субъектами в течение по меньшей мере 3 дней

Группы 1 и 2	Группа 3
0,03 мг - 17 субъектов	0,04 мг - 20 субъектов
0,1 мг - 8 субъектов	0,04 мг - 20 субъектов
0,2 мг - 1 субъект	0,06 мг - 19 субъектов
0,30 мг - 1 субъект	0,08 мг - 11 субъектов
	0,10 мг - 8 субъектов
	0,14 мг - 3 субъекта

Сводные данные по нежелательным явлениям, приводящим к снижению дозы соединения 1, которые имели место в группах 1 и 2, приведены в табл. 4.

Таблица 4
Нежелательные явления (число субъектов), приводящие к снижению дозы соединения 1 в группах 1 и 2

	Плациб	Всего	0,03 мг	0,05 мг	0,1 мг	0,2 мг	0,3 мг	0,4
	о (N=10)	(все дозы) (N=20)	(N=4)	(N=20)	(N=16)	(N=5)	(N=1)	мг (N=1)
Рвота	0	8	0	4	2	2	0	0
Головная боль	0	8	0	2	5	1	0	0
Тошнота	0	4	0	1	1	2	0	0
Диарея	0	1	0	1	0	0	0	0
Боль в груди	0	1	0	0	1	0	0	0
Боль в челюсти	0	1	0	0	1	0	0	0
Эритема	0	1	0	0	0	0	0	1

На каждом уровне обобщения в табл. 4 субъектов, сообщавших о более, чем одном явлении, считали только один раз.

Сводные данные по нежелательным явлениям, приводящим к снижению дозы соединения 1, которые имели место в группе 3, приведены в табл. 5.

Таблица 5

Нежелательные явления (число субъектов), приводящие к снижению дозы соединения 1 в группе 3

	Плацебо (N=5)	Всего (все дозы (N=20)	0,01 мг (N=20)	0,02 мг (N=20)	0,03 мг (N=20)	0,04 мг (N=12)	0,05 мг (N=8)	0,07 мг (N=4)
Головная боль	0	10	1	6	1	1	0	1
Тошнота	0	5	0	3	1	0	0	1
Миалгия	0	4	1	2	1	0	0	0
Головокру жение	0	3	0	0	0	2	1	0
Боль в животе	0	2	0	0	1	0	1	0
Диарея	0	2	0	1	1	0	0	0
Артралгия	1	2	0	1	0	0	0	1
Дискомфор т в груди	0	1	0	0	1	0	0	0
Боль в груди	0	1	0	1	0	0	0	0
Учащенное сердцебие ние	0	1	0	1	0	0	0	0
Рвота	0	1	0	1	0	0	0	0
Приапизм	0	1	0	0	1	0	0	0
Боль в челюсти	0	1	0	0	0	0	0	1

Большинство субъектов, независимо от группы приема препарата, испытывали один или более НЯ. Большинство из НЯ, о которых сообщалось в исследовании, считались умеренными по интенсивности (88%). В группе приема соединения 1 95% НЯ считались умеренными по интенсивности и 90%, по мнению исследователя, предположительно были связаны с исследуемым препаратом.

Пример 3. Введение соединения 1 пациентам.

Капсулу, содержащую начальную дозу 0,01 мг соединения 1, вводят пациенту два раза в сутки в течение одной недели. Затем состояние здоровья пациента оценивает врач для определения того, переносит ли пациент начальную дозу. Если пациент не переносит начальную дозу 0,01 мг, соединение 1 больше не вводят пациенту. Если пациент переносит начальную дозу, дозу увеличивают до 0,02 мг. Капсулу, содержащую увеличенную дозу 0,02 мг соединения 1, вводят пациенту два раза в сутки в течение одной недели и состояние здоровья пациента вновь оценивают для определения того, переносит ли пациент дозу. Цикл повторяют, дополнительно увеличивая дозу в соответствии со следующей схемой, при условии, что пациент продолжает переносить увеличенную или дополнительно увеличенную дозу.

Таблица 6

Количество соединения 1 (в мг), вводимое пациенту в течение каждой из девяти недель

	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4	Неделя 5	Неделя 6	Неделя 7	Неделя 8	Неделя 9
Доза	0,01								
Увеличенная доза		0,02							
Дополнительно увеличенная доза			0,03	0,04	0,06	0,08	0,1	0,2	0,3

Если достигнута доза, которую пациент не переносит, соединение 1 более не вводят пациенту. Оптимизированной дозой для этого пациента является максимальная доза, переносимая этим пациентом. В качестве примера, пациенту вводят 0,01 мг соединения 1 два раза в сутки в неделю 1, 0,02 мг соединения 1 два раза в сутки в неделю 2, 0,03 мг соединения 1 два раза в сутки в неделю 3 и 0,04 мг соединения 1 два раза в сутки в неделю 4, и каждый раз пациент переносит дозу. Пациенту вводят 0,06 мг соединения 1 два раза в сутки в неделю 5, и пациент не переносит дозу 0,06 мг два раза в сутки. Оптимизированной дозой для пациента является доза 0,04 мг соединения 1 два раза в сутки.

Пример 4. Введение соединения 1 пациентам.

Данное исследование проводят как 22-недельное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором выполняют титрование дозы в течение периода времени вплоть до 9 недель. Рандомизацию пациентов проводят в соотношении 2:1 (активная субстанция:плацебо).

Для пациентов выполняют измерение показателей при катетеризации правых отделов сердца (КПС) перед днем 1 периода титрования дозы и в неделю 22 исследования. Измеряют и регистрируют следующие показатели: ЛАД (систолическое, диастолическое и среднее), ЧСС, давление в правом предсердии (ДПП), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), давление в правом желудочке (ДПЖ), а также сердечный выброс (СВ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), насыщение кислородом артериальной и смешанной венозной крови, FiO_2 (если применимо). Системное сосудистое сопротивление (ССС) оценивают на основании показателей кровяного давления.

Основными показателями эффективности являются: а) изменение от исходного уровня ЛСС после 22 недель приема препарата и б) изменение от исходного уровня 6МХД после 22 недель приема препарата. Эффективность оценивают поэтапно: статистическую значимость результатов соединения 1 в сравнении с плацебо определяют для изменения от исходного уровня ЛСС по окончании 22 недель приема препарата. Если изменение от исходного уровня ЛСС является значимым ($p < 0,05$, двусторонний), то тогда тестируют изменение от исходного уровня 6МХД.

Соединение 1 вводят в виде твердых желатиновых капсул с препаратом в дозе 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 и 0,10 мг.

Начальная доза соединения 1 составляет 0,01 мг два раза в сутки. Дозу соединения 1 титруют в зависимости от ее переносимости для пациента. Доступные лекарственные формы содержат 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 мг и 0,10 мг.

Если пациент переносит начальную дозу (0,01 мг два раза в сутки), то дозу увеличивают один раз в неделю следующим образом: 0,02 мг два раза в сутки, 0,03 мг два раза в сутки, 0,04 мг два раза в сутки, 0,06 мг два раза в сутки, 0,08 мг, 0,1 мг два раза в сутки, 0,2 мг два раза в сутки и 0,3 мг два раза в сутки. Эскалацию дозы можно проводить до возможной максимальной общей суточной дозы 0,6 мг (0,3 мг два раза в сутки), в зависимости от ее переносимости.

Если пациент не переносит дозу, то дозу исследуемого лекарственного средства можно уменьшать до предыдущего уровня дозы. Если пациент не переносит начальную дозу 0,01 мг два раза в сутки, дозу можно уменьшать до уровня 0,01 мг один раз в сутки.

В данном примере 6МХД определяют с помощью следующего теста шестиминутной ходьбы ("6МХТ"): 6МХТ проводят в помещении, в длинном прямом коридоре с плоской твердой поверхностью пола протяженностью 15-50 метров, в котором имеется отмеченная стартовая линия и точки поворота. Если проводят более одного теста, то повторное тестирование выполняют примерно в одно время суток. Перед проведением теста счетчик пройденных кругов устанавливают на 0 и таймер устанавливают на 6 минут. Субъекта инструктируют проходить вперед и назад по коридору наибольшую возможную дистанцию в течение 6 мин, не ускоряя шаг и не переходя на бег. Субъекта предупреждают о сохранении молчания при ходьбе. Субъекта уведомляют с односторонними интервалами об оставшемся времени для 6МХТ - таким образом, например, после первой минуты субъекта уведомляют о том, что до завершения теста остается пять минут. За 15 секунд до окончания 6МХТ субъекта уведомляют о том, что скоро он получит команду остановиться. По истечении шести минут, о чем извещает (например) звонок, субъекта просят остановиться и место остановки субъекта отмечают лентой. Регистрируют количество пройденных кругов и количество метров в последнем незавершенном круге с помощью рулетки. Рассчитывают общую пройденную дистанцию, округляя до ближайшего целого значения метров, и регистрируют.

Другие варианты применения раскрытых способов станут очевидны для специалистов в данной области, в частности, при изучении данного патентного документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения легочной артериальной гипертензии, включающий введение пациенту, который нуждается в этом, 2-(((1г,4г)-4-(((4-хлорфенил)(фенил)карбамоилокси)метил)циклогексил)-метокси)уксусной кислоты (соединение 1) либо ее фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата,

где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально;

при этом соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят по схеме титрования;

где схема титрования включает введение соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата в начальной дозе, эквивалентной 0,05 мг соединения 1 один раз в сутки в течение примерно одной недели, и если пациент переносит начальную дозу, введение увеличенной дозы, эквивалентной 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки;

пока не будет введена оптимизированная доза для лечения легочной артериальной гипертензии, при этом оптимизированная доза означает терапевтическую дозу, оптимизированную для нужд конкретного пациента, и означает наивысшую дозу соединения 1 или дозу его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или гидрата, эквивалентную наивысшей дозе соединения 1, которая вызывает биологическую или медицинскую ответную реакцию у пациента, и которая может переноситься пациентом, что определяет сам пациент.

2. Способ по п.1, где, при условии, что пациент переносит первоначальную дозу, осуществляют введение увеличенной дозы, которая эквивалентна 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки в течение примерно одной недели.

3. Способ по п.2, где, при условии, что пациент переносит увеличенную дозу, осуществляют дополнительное введение увеличенной дозы, которая эквивалентна 0,2 мг соединения 1 один раз в сутки.

4. Способ по п.3, где схема титрования включает цикл введения увеличенной дозы в течение периода, составляющего примерно одну неделю, и затем дополнительное введение увеличенной дозы, где приращение дозы эквивалентно 0,1 мг соединения 1 один раз в сутки, при этом цикл повторяют до тех пор, пока пациент переносит более высокую дозу, до достижения введения оптимизированной дозы.

5. Способ по любому из пп.1-4, где повышение дозы выполняют в течение примерно 9 недель.

6. Способ по п.1, где оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, эквивалентна 0,16 мг соединения 1.

7. Способ по п.1, где оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, эквивалентна 0,2 мг соединения 1.

8. Способ по п.1, где оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, эквивалентна 0,4 мг соединения 1.

9. Способ по п.1, где оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, эквивалентна 0,6 мг соединения 1.

10. Способ по п.1, где оптимизированная доза соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, вводимая в сутки, эквивалентна 1,2 мг соединения 1.

11. Способ по любому из пп.1-10, где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой соединение 1 либо его гидрат или сольват.

12. Способ по любому из пп.1-10, где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой соединение 1.

13. Способ по любому из пп.1-12, где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вводят перорально.

14. Способ по любому из пп.1-13, где соединение 1 либо его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват сформулировано в виде капсулы или таблетки, подходящей для перорального введения.

15. Способ по п.14, где капсула или таблетка содержит количество соединения 1 либо его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, эквивалентное количеству от 0,01 до 0,6 мг соединения 1.

16. Способ по любому из пп.1-15, где легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) выбирают из:

идиопатической ЛАГ;

семейной ЛАГ;

ЛАГ, ассоциированной с коллагенозом сосудов, выбранным из: склеродермии, CREST-синдрома, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, артериита Такаясу, полимиозита и дерматомиозита;

ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца, выбранным из: атриального септического дефекта (АСД), вентрикулярного септического дефекта (ВСД) и незаращения артериального протока у пациента;

ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией;
ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией;
ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственного средства или токсина;
ЛАГ, ассоциированной с наследственной геморрагической телеангиэктазией;
ЛАГ, ассоциированной со спленэктомией;
ЛАГ, ассоциированной со значительным поражением вен или капилляров;
ЛАГ, ассоциированной с легочной веноокклюзионной болезнью (ЛВОБ); и
ЛАГ, ассоциированной с легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) у пациента.

