



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.17

(21) Номер заявки
202191733

(22) Дата подачи заявки
2019.12.20

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(31) PCT/EP2018/086724; PCT/
EP2019/051830; PCT/
EP2019/060151; PCT/EP2019/066494;
PCT/EP2019/067186

(32) 2018.12.21; 2019.01.25; 2019.04.18;
2019.06.21; 2019.06.27

(33) EP

(43) 2021.11.23

(86) PCT/EP2019/086754

(87) WO 2020/128017 2020.06.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ЛТД (CH)

(72) Изобретатель:
Ксонка Денес (CH), Фарес Вассим
(US), Хоогкамер Ханс (CH), Торфс
Козн (BE)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,
Соколов Р.А. (RU)

(56) MARTIN BEDAN ET AL.: "A Focus on Macitentan
in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension",
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY &
TOXICOLOGY, vol. 123, no. 2, 5 June 2018 (2018-06-05),
pages 103-113, XP055679362, COPENHAGEN, DK,

ISSN: 1742-7835, DOI: 10.1111/bcpt.13033, abstract, page
109-110; tables 3, 4

CYRUS A. Kholdani ET AL.: "Macitentan
for the treatment of pulmonary arterial hypertension",
VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT, vol.
10, 25 November 2014 (2014-11-25), pages 665-673,
XP055678823, DOI: 10.2147/VHRM.S33904, cited in the
application, page 667, column 2, paragraph 2, page 669,
column 1, paragraph 2, page 670, column 2, paragraph 1

LI YOUNG AHN ET AL.: "Pharmacokinetic-
Pharmacodynamic Relationships of Macitentan, a New
Endothelin Receptor Antagonist, After Multiple Dosing in
Healthy Korean Subjects", AMERICAN JOURNAL OF
CARDIOVASCULAR DRUGS, vol. 14, no. 5, October
2014 (2014-10), pages 377-385, XP055678918, NZ, ISSN:
1175-3277, DOI: 10.1007/S40256-014-0081-4, cited in the
application, abstract, figure 2, page 382, column 1, last
paragraph - column 2, paragraph 1, page 383, column 2, last
paragraph

PATRICIA N. SIDHARTA ET AL.: "Safety,
tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of
macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an
ascending multiple-dose study in healthy subjects: The
Journal of Clinical Pharmacology", JOURNAL OF
CLINICAL PHARMACOLOGY, vol. 53, no. 11, August
2013 (2013-08), pages 1131-1138, XP055678913, US,
ISSN: 0091-2700, DOI: 10.1002/jcph.152, cited in the
application, abstract, figure 2, page 1137, column 1,
paragraph 2

WO-A1-2018089804

WO-A2-2010018549

Anonymous: "Opsumit 10 mg film-coated tablets",
EMA, Package leaflet: information for the user, 13 January
2017 (2017-01-13), pages 1-6, XP055679353, Retrieved
from the Internet: URL: [https://www.actelion.com/docume
nts/en-rebranded/our-products/opsumit-pil.pdf](https://www.actelion.com/documents/en-rebranded/our-products/opsumit-pil.pdf) [retrieved on
2020-03-24], page 5, paragraph 1-2

WO-A1-2018153513

(57) Изобретение относится к высоким дозам мацитентана, т.е. [5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил]амида пропилсульфамовой кислоты или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или морфологических форм, или апроцитентана для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Кроме того, изобретение относится к применению высоких доз мацитентана или апроцитентана для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики ЛАГ, а также к способу лечения и/или профилактики ЛАГ, включающему высокие дозы мацитентана или апроцитентана. Более того, изобретение относится к схеме приема для лечения и/или профилактики ЛАГ, а также к комбинации мацитентана или апроцитентана с одним или более из ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5), аналогов простациклина, агонистов рецепторов простациклина

или растворимых стимуляторов гуанилатциклазы. При этом ЛАГ предпочтительно представляет собой легкую или умеренную ЛАГ. Более того, изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения ЛАГ, содержащей высокие дозы мацитентана или апроцитентана.

044958 B1

044958 B1

Область применения изобретения

Настоящее изобретение относится к высоким дозам мацитентана (INN), т.е. [5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этоксипириимидин-4-ил]амида пропилсульфамовой кислоты или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или морфологических форм, для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Кроме того, настоящее изобретение относится к применению высоких доз мацитентана для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики ЛАГ, а также к способу лечения и/или профилактики ЛАГ, включающему введение пациенту высоких доз мацитентана. Кроме того, настоящее изобретение относится к схеме приема для лечения и/или профилактики ЛАГ, а также к комбинации мацитентана с одним или более из ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5), аналогов простациклина, агонистов рецепторов простациклина или растворимых стимуляторов гуанилатциклазы. При этом ЛАГ предпочтительно представляет собой легкую или умеренную ЛАГ. Более того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения ЛАГ, которая содержит высокую дозу мацитентана.

Предпосылки создания изобретения

Первые сообщения о легочной гипертензии (PH) появились в 1891 г., когда в ходе вскрытия пациента после внезапной смерти была обнаружена гипертрофия правого желудочка и склероз легочной артерии без каких-либо очевидных причин. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) относится к подгруппе PH и представляет собой прогрессирующее заболевание с повышенной резистентностью легочных сосудов (PVR) в качестве основной причины повышенной постнагрузки и гипертрофии правого желудочка, что в конечном счете переходит к дилатации и недостаточности правого желудочка и к преждевременной смерти. По классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) PH по клиническим признакам разделяют на пять групп: легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) (группа 1); PH, связанную с заболеванием левого отдела сердца (группа 2); PH, связанную с легочным заболеванием и/или гипоксией (группа 3); хроническую тромбоэмболическую PH и другие обструкции легочной артерии (группа 4); а также PH с неясными и/или многофакторными механизмами (группа 5) (Roger Hullin, *Cardiovascular Medicine* (2018), 21(7-8):195-199; Simonneau et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*. *Eur. Respir. J.* (2018), Dec. 13. pii: 1801913, doi: 10.1183/13993003.01913-2018 [Epub до печати]).

В настоящем изобретении основное внимание уделяется ЛАГ, которая по своим гемодинамическим показателям характеризуется средним давлением в легочной артерии (PAP) >20 мм рт. ст., давлением заклинивания в легочной артерии (PAWP) ≤15 мм рт. ст. и PVR, которая равна или больше 3 единиц Вуда, в альтернативном варианте >2 единиц Вуда, при этом все перечисленные показатели измеряют в состоянии покоя.

В частности, в настоящем изобретении основное внимание уделяется ЛАГ, которая по своим гемодинамическим показателям характеризуется средним давлением в легочной артерии (PAP) ≥25 мм рт. ст., давлением заклинивания в легочной артерии (PAWP) ≤15 мм рт. ст. и PVR, которая равна или больше 3 единиц Вуда, в альтернативном варианте >2 единиц Вуда, при этом все перечисленные показатели измеряют в состоянии покоя.

Патофизиология ЛАГ характеризуется нарушением равновесия между молекулами, опосредующими сужение сосудов (например, эндотелин или тромбоксан), и/или молекулами, опосредующими расширение сосудов (например, простациклин и оксид азота). Более того, митогенные эффекты этих молекул со специфическими патоморфологическими изменениями в легочном круге кровообращения являются одним из факторов прогрессирования заболевания.

Доступные в настоящее время соединения, утвержденные для специфического лечения ЛАГ, разделены на три различные группы: а) антагонисты рецептора эндотелина, б) ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5is) и растворимые стимуляторы гуанилатциклазы и с) молекулы, блокирующие путь простациклина. Лечение этими соединениями в сочетании с общими поддерживающими мерами привело к увеличению 3-летней выживаемости после первой постановки диагноза идиопатической ЛАГ со 48% в 1980-х гг. до 74% в последние два десятилетия, о чем свидетельствуют данные регистра REVEAL (Benza et al., *An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry*. *CHEST* (2012), 142(2), 448-456 и *CHEST* (2012), 141(2):354-362).

Изложение сущности изобретения

Цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить лекарственное средство и/или схему лечения легочной артериальной гипертензии (PAH). В частности, цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить лекарственное средство и/или схему лечения легкой или умеренной форм PAH. Дополнительная цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы обеспечить комбинированное лекарственное средство и/или терапию для PAH.

Краткое описание графических материалов

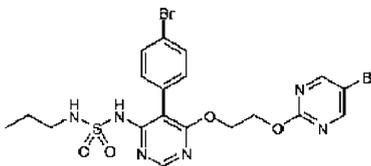
На фигуре представлена кривая зависимости доза-эффект, демонстрирующая изменение

гемоглобина (HGB) в зависимости от дозы мацитентана, введенной человеку.

Подробное описание

Авторы настоящего изобретения выяснили, что, несмотря на опасения, связанные с клинически значимым снижением уровня гемоглобина, падением артериального давления и/или отеком или повышением удержания жидкости, существует возможность безопасного и эффективного лечения пациентов с ЛАГ высокими дозами мацитентана. В частности, можно сдерживать развитие заболевания или даже улучшить статус заболевания.

В настоящем изобретении под мацитентаном понимается [5-(4-бромфенил)-6-[2-(5-бромпириимидин-2-илокси)этокси]пириимидин-4-ил]амид пропилсульфамовой кислоты, т.е. соединение с формулой (I)



(I).

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или морфологическая форма.

Мацитентан является антагонистом рецептора эндотелина (ERA), который действует в качестве антагониста двух подтипов рецептора эндотелина (ET) ET_A и ET_B (Kholdani et al., Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* (2014), 10, 665-673). Его период полувыведения из организма человека составляет приблизительно 16 ч, и стационарная концентрация достигается на третий день введения (Bruderer et al., Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica* (2012), 42(9), 901-910). Он медленно абсорбируется в плазму (Sidharta et al., Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2011), 67, 977-984). Мацитентан деалкилируется до активного метаболита АСТ-132577, пиковая концентрация в плазме которого достигается приблизительно через 30 ч после введения первой дозы, и его период полувыведения составляет приблизительно 48 ч. Хотя аффинность АСТ-132577 к рецепторам ET ниже, чем у его исходного соединения (Iglarz et al., Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008), 327(3), 736-745), его стационарная концентрация в плазме выше, чем у мацитентана. Оба соединения могут выводиться из организма с мочой или калом.

Ранее сообщалось, что максимальный или близкий к максимальному эффект мацитентана у крыс достигается при 10 мг/кг. (European Medicines Agency, European Public Assessment Report for Opsumit, Procedure No. ЕМЕА/Н/С/002697/0000 (2013) см. 20 (в дальнейшем ЕМА Assessment Report)). Ранее также сообщалось, что максимально эффективная доза мацитентана у крыс составляет 30 мг/кг (Id.; например, Iglarz et al., Comparison of Pharmacological Activity of Macitentan and Bosentan in Preclinical Models of Systemic and Pulmonary Hypertension. *Life Sci.* (2014), 118, 333-339; см. также Kunita-Takanezawa et al., Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (2014), 64(5), 473-480).

В исследовании многократно нарастающей дозы, в котором оценивали дозы мацитентана 1, 3, 10 и 30 мг для здоровых людей, концентрации ET-1 в плазме в стационарном состоянии демонстрировали дозозависимое увеличение без дальнейшего роста после пероральной дозы 10 мг, что указывает на блокаду при данной дозировке. (Id. см. 40). Исследователи пришли к выводу, что доза 10 мг, по-видимому, была близка к плато фармакологического эффекта. (Id. см. 48). Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США разрешило использовать ежедневную пероральную дозу 10 мг мацитентана для лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией. (ЕМА, Summary of Product Characteristics for Opsumit (Oct. 29, 2019) см. 2; FDA, Prescribing Information for Opsumit (April 2019) см. 1).

Ниже будет приведено подробное разъяснение нескольких аспектов настоящего изобретения.

(a) Один аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (РАН) у человека, причем доза мацитентана составляет от более 20 до 300 мг в день или менее, например от более 20 до менее 250 мг в день. Предпочтительно доза составляет от 25 до 200 мг.

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В настоящем изобретении под ЛАГ понимается легочная артериальная гипертензия у человека.

В настоящем изобретении основное внимание уделяется ЛАГ, которая по своим гемодинамическим показателям характеризуется средним давлением в легочной артерии (РАР) >20 мм рт. ст., давлением заклинивания в легочной артерии (РАWP) ≤15 мм рт. ст. и PVR, которая равна или больше 3 единиц Вуда, в альтернативном варианте >2 единиц Вуда, при этом все перечисленные показатели измеряют в состоянии покоя. В дополнение к перечисленным выше гемодинамическим показателям ЛАГ

клинически характеризуется отсутствием выраженного левостороннего заболевания сердца, тяжелого заболевания легких или известной хронической тромбоэмболической болезни.

В частности, основное внимание настоящего изобретения уделяется ЛАГ, которая при правосторонней катетеризации сердца характеризуется следующими гемодинамическими показателями:

среднее давление в легочной артерии (мРАР) ≥ 25 мм рт. ст.,

давление окклюзии/заклинивания в легочной артерии (РАWP) ≤ 15 мм рт. ст.,

резистентность легочных сосудов, равная или больше 3 единиц Вуда, в альтернативном варианте осуществления >2 единиц Вуда.

В дополнение к перечисленным выше гемодинамическим показателям ЛАГ клинически характеризуется отсутствием выраженного левостороннего заболевания сердца, тяжелого заболевания легких или известной хронической тромбоэмболической болезни.

Как описано выше, мацитентан в настоящее время вводят перорально в дозе 10 мг один раз в день. Тем не менее в настоящем изобретении предлагается вводить высокую дозу мацитентана, чтобы улучшить статус заболевания, предупредить случаи обострения заболевания, улучшить или оставить неизменным функциональный класс ВОЗ и повысить долгосрочную выживаемость и/или снизить уровень госпитализации. По сравнению с бозентаном преимуществом является снижение или отсутствие побочных эффектов, влияющих на функцию печени, и незначительная гепатотоксичность или ее отсутствие.

Дополнительные преимущества включают отсутствие дальнейшего клинически значимого падения гемоглобина, отсутствие дальнейшего клинически значимого снижения артериального давления и/или отсутствие дальнейшего клинически значимого нарастания отека/удерживания жидкости.

(b) Другой аспект настоящего изобретения относится к применению мацитентана для лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (РАН) в соответствии с аспектом (a), причем РАН представляет собой легкую или умеренную форму РАН, предпочтительно умеренную форму РАН.

Неожиданно было обнаружено, что в случае легкой или умеренной формы ЛАГ можно улучшить или стабилизировать статус заболевания; в частности, у пациентов с легкой и умеренной формой можно улучшить функциональный класс ВОЗ. Можно также улучшить функциональную емкость по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

Термин "легкая форма ЛАГ" приблизительно соответствует функциональным классам I и II ВОЗ.

Термин "умеренная форма ЛАГ" приблизительно соответствует функциональному классу III ВОЗ.

В отличие от этого, функциональный класс IV ВОЗ соответствует тяжелой форме ЛАГ.

Функциональные классы ВОЗ (FC WHO) общеизвестны и определяются следующим образом.

WHO FC I: отсутствие симптомов легочной артериальной гипертензии при физической нагрузке или в состоянии покоя. Диагноз редко удается поставить, если у пациента по-прежнему класс I. Пациентам, проходящим скрининг по причине факторов высокого риска развития РАН, например пациентам со склеродермией или с семейным анамнезом РАН, в редких случаях удается поставить диагноз с классом I. Чаще такая классификация используется для описания пациентов, у которых наблюдался заметный ответ на терапию, ранее отнесенных к классу II или III, но с улучшением до класса I.

WHO FC II: отсутствие симптомов в состоянии покоя, но дискомфорт, усталость или одышка при обычных видах деятельности, например подъем на лестничный пролет, покупка продуктов в магазине или приготовление постели.

WHO FC III: у пациентов могут отсутствовать симптомы в состоянии покоя, но обычные виды деятельности в значительной мере ограничены из-за одышки, усталости или предобморочного состояния. У пациентов данного класса возникают трудности при выполнении обычных работ по дому, и они вынуждены делать перерывы в повседневной деятельности.

WHO FC IV: симптомы в состоянии покоя или тяжелые симптомы во время любой деятельности. Пациенты данного класса могут терять сознание во время обычных видов деятельности или при наклонах с опущенной вниз головой. У многих пациентов данного класса также отмечается повышенный объем отеков ступней и лодыжек по причине правосторонней сердечной недостаточности.

В соответствии с более подробной оценкой легкая форма РАН определяется следующим образом:

(dmild): соответствие по меньшей мере 3 из следующих критериев:

WHO FC I или II;

расстояние, пройденное при шестиминутной ходьбе (6MWD) >440 м;

натрийуретический пептид В-типа (BNP) <50 нг/л или N-концевой натрийуретический пептид про-В-типа (NT-proBNP) <300 нг/л или RAP <8 мм рт. ст.;

CI $\geq 2,5$ л/мин/м² или SvO₂ $>65\%$;

и несоответствие ни одному из критериев (dsevere).

В соответствии с более подробной оценкой тяжелая форма РАН определяется следующим образом:

(dsevere): соответствие по меньшей мере двум из следующих показателей, включая CI или SvO₂:

WHO FC IV;

6MWD <165 м;

BNP >300 нг/л или NT-proBNP > 1400 нг/л или RAP >14 мм рт. ст.;

CI <2,0 л/мин/м² или SvO₂ <60%.

В соответствии с более подробной оценкой умеренная форма РАН определяется следующим образом:

(dmoderate): приведенные выше оценки критериев (dmild) и критериев (dsevere) ни в одном из случаев не позволяют отнести РАН пациента к классу легкой ЛАГ, а также не позволяют отнести РАН пациента к классу тяжелой ЛАГ.

Предпочтительно определяют концентрацию NT-proBNP, а не концентрацию BNP и используют ее для принятия решения о том, страдает ли пациент легкой, умеренной или тяжелой формой ЛАГ в соответствии с приведенными выше более подробными определениями оценки.

BNP измеряют следующим образом: пробу плазмы отбирают и транспортируют в замороженном виде (-20°C или ниже) в полимерной пробирке с EDTA и анализируют с помощью иммунохемилюминесцентного анализа (ICMA). Анализ ICMA опирается на следующие принципы.

Используют серийно выпускаемый набор (тест Triage® BNP) со следующими тремя рабочими растворами/суспензиями:

S1a: парамагнитные частицы, покрытые мышинными омниклональными антителами к человеческому BNP, суспендированными в буферном физиологическом растворе TRIS (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris-HCl, pH 7,6 водн. раствор), с бычьим сывороточным альбумином (BSA), 0,1% ProClin™ 300 (0,60-1,00% 2-метил-4-изотиазолин-3-он и 2,10-2,80% 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он, водн. раствор) и <0,1% азида натрия;

S1b: очищенные IgG мыши и козы в буферном физиологическом растворе TRIS (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris-HCl, pH 7,6 водн. раствор), с бычьим сывороточным альбумином (BSA), 0,1% ProClin™ 300 (0,60-1,00% 2-метил-4-изотиазолин-3-он и 2,10-2,80% 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он, водн. раствор) и <0,1% азида натрия; и

S1c: конъюгат мышинового моноклонального антитела против человеческого BNP с бычьей щелочной фосфатазой в физиологическом буферном растворе PBS (pH 7,4; 137 ммоль/л NaCl, 2,7 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л Na₂HPO₄ и 1,8 ммоль/л KH₂PO₄), с бычьим сывороточным альбумином (BSA), 0,1% ProClin™ 300 (0,60-1,00% 2-метил-4-изотиазолин-3-он и 2,10-2,80% 5-хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он, водн. раствор) и <0,1% азида натрия.

Пробу крови (500 мкл) отбирают у пациента и помещают в полимерную пробирку для забора крови, содержащую K₂EDTA в качестве антикоагулянта. Пробу крови необходимо перемешивать, осторожно переворачивая пробирку несколько раз.

Суспензию S1a и раствор S1c помещают в реакционный сосуд и добавляют 55 мкл пробы крови.

После инкубирования в реакционном сосуде используют магнитное поле для удерживания веществ, связанных с твердой фазой, а свободные вещества смывают с помощью раствора S1b.

Затем в реакционный сосуд добавляют хемилюминесцентный субстрат Lumi-Phos® 530 (Chemical Abstracts Substance № 146239-76-1), и свет, испускаемый в ходе реакции, регистрируют люминометром. Измеренная интенсивность света пропорциональна концентрации BNP, что позволяет определить концентрацию BNP в образце.

Чтобы обеспечить точность результатов анализа ICMA, люминометр следует периодически калибровать с помощью доступных в продаже стандартных растворов.

NT-proBNP определяют следующим образом: пробу сыворотки или плазмы собирают и транспортируют при температуре окружающей среды, если такая транспортировка продолжается в течение 3 дней после отбора, или замораживают в пробирке с красной крышкой после центрифугирования и анализируют с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Анализ ECLIA опирается на следующие принципы.

Используют серийно выпускаемый набор со следующими 3 рабочими растворами/суспензиями:

S1: суспензия (6,5 мл) микрочастиц, покрытых стрептавидином (0,72 мг/мл), содержащая консервант;

S2: раствор (9 мл) анти-NT-proBNP-Ab-биотина, содержащий биотинилированное моноклональное анти-NT-proBNP антитело (мышь) (1,1 мкг/мл), фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5,8, и консервант; и

S3: раствор (9 мл) анти-NT-proBNP-Ab-Ru(bpy), содержащий моноклональное NT-proBNP-специфическое антитело, меченное комплексом трис-(2,2'-бипиридил)рутений(II) (Ru(bpy)) (1,1 мкг/мл), фосфатный буфер 40 ммоль/л, pH 5,8, и консервант.

Пробу (15 мкл) сначала инкубируют с растворами S2 и S3; биотинилированное моноклональное NT-proBNP-специфическое антитело и моноклональное NT-proBNP-специфическое антитело, меченное комплексом рутения, образуют сэндвичевый комплекс.

Затем проводят второе инкубирование, в ходе которого после добавления суспензии S1 комплекс связывается с твердой фазой за счет взаимодействия биотина и стрептавидина.

Реакционную смесь отсасывают в измерительную ячейку, где под действием магнитного поля

микрочастицы удерживаются на поверхности электрода. Затем удаляют свободные вещества. После этого подача напряжения на электрод вызывает испускание хемилюминесценции, интенсивность которой измеряется фотоумножителем.

Результаты оценивают по калибровочной кривой с использованием доступных в продаже стандартных растворов.

СИ измеряют следующим образом. СИ характеризует поток крови (л/мин) через сердце, который называется сердечным выбросом (СО), стандартизованным по отношению к площади поверхности тела пациента (BSA); поэтому СИ выражается в л/мин/м². Стандартной процедурой для диагностики ЛАГ является правосторонняя катетеризация сердца (RHC). Это инвазивная процедура, во время которой катетер вводят через большую вену, после чего продвигают его к правой стороне сердца, а затем в легочную артерию. Существуют различные методы измерения СИ, но наиболее распространенными методами являются метод определения сердечного индекса по Фику или термодилуционный метод определения сердечного индекса. Они являются стандартизированными и хорошо изученными методами. Наиболее приемлемым методом является термодилуционный метод. В соответствии с настоящим изобретением термодилуционный метод (TD) будет представлять собой выбранный метод для измерения СИ. TD определяет СО с учетом того, насколько быстро заданное количество жидкостей (как правило, при комнатной температуре, т.е. 25°C) перемещается от правого предсердия [введенного в проксимальный порт катетера легочной артерии (РА)] к РА (определяется термодатчиком вблизи кончика дистальной части катетера РА). Определяют площадь под кривой (AUC) изменения температуры. Процедуру следует повторить по меньшей мере 3 раза, а затем рассчитать среднее значение, но для достоверности проведенных измерений значения должны находиться в пределах (\pm) 10-15% друг от друга. Следует также провести оценку кривых, чтобы убедиться в ровности потока без резких изменений в кривой, что может свидетельствовать об ошибках ввода или измерений. На основании полученной средней AUC и BSA пациента, рассчитываемой следующим образом:

$$BSA = \sqrt{[(\text{рост в см} \times \text{вес в кг}) / 3600]},$$

вычисляют СИ.

RAP измеряют следующим образом: RAP (иногда обозначают как среднее значение RAP (mRAP)) также измеряют во время процедуры RHC, как описано выше, для измерения СИ. На кончике катетера находится датчик давления, который вводится в вену, идущую в правую сторону сердца. Датчик измеряет давление, когда кончик катетера находится в правом предсердии, и такое измеренное давление представляет собой RAP. Данное измерение проводят однократно.

SvO₂ измеряют следующим образом: SvO₂ также измеряют во время процедуры RHC, как описано выше для измерения СИ. Когда кончик катетера находится в центральной вене или в правом предсердии, проводят отбор крови и анализируют "концентрацию"/"содержание" кислорода (парциальное давление кислорода в крови) в этой пробе крови с помощью стандартных газоанализаторов крови/датчиков; % оксигенации в данной пробе крови представляет собой SvO₂. Данное измерение также проводят однократно.

Для более подробной оценки легкую и умеренную формы ЛАГ можно диагностировать по алгоритму, в основе которого лежит регистр ранней оценки и долгосрочного лечения заболеваний РАН (регистр REVEAL). Алгоритм можно описать последовательностью следующих стадий:

(i) определение подгруппы для группы I ВОЗ пациента и присвоение следующих оценок:

- +1 балл для АЛАГ-СТД (ЛАГ, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани),
- +2 балла для АЛАГ-РоРН (ЛАГ, ассоциированная с портолегочной гипертензией),
- +2 балла для СЛАГ (семейная ЛАГ, которую в настоящее время называют наследственной ЛАГ),
- 0 баллов для любых других подгрупп ЛАГ;

(ii) определение демографических показателей и сочетанных заболеваний и присвоение следующих оценок:

- +1 балл для почечной недостаточности,
- +2 балла для мужчин в возрасте >60 лет,
- 0 баллов для других пациентов;

(iii) определение функционального класса по ВОЗ и присвоение следующих оценок:

- 2 балла для WHO FC I,
- 0 баллов для WHO FC II,
- +1 балл для WHO FG III,
- +2 балла для WHO FG IV;

(iv) определение основных показателей состояния организма и присвоение следующих оценок:

- +1 балл для SBP (систолическое системное артериальное давление) <110 мм рт. ст.,
- +1 балл для HR (частота сердечных сокращений) >92 ВРМ (ударов в минуту),
- 0 баллов для всех остальных случаев;

(v) определение расстояния после 6-минутной ходьбы и присвоение следующих оценок:

- 1 балл для \geq 440 м,

- +1 балл для <165 м,
- 0 баллов для всех остальных случаев;
- (vi) определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) и присвоение следующих оценок:
 - 2 балла для BNP <50 пг/мл,
 - +1 балл для BNP >180 пг/мл,
 - 0 баллов для BNP от 50 до 180 пг/мл;
- (vii) снятие эхокардиограммы и присвоение следующих оценок:
 - +1 балл для перикардального выпота,
 - 0 баллов для всех остальных случаев;
- (viii) исследование функций легких и присвоение следующих оценок:
 - 1 балл для % прогнозируемой DLCO $\geq 80\%$ (диффузионная способность легких монооксида углерода),
 - +1 балл для % прогнозируемой DLCO $\leq 32\%$,
 - 0 баллов для % прогнозируемой DLCO от 32 до 80%;
- (ix) правосторонняя катетеризация сердца и присвоение следующих оценок:
 - +1 балл для RAP (среднее давление в правом предсердии) >20 мм рт. ст. в течение 1 года,
 - +2 балла для PVR (резистентность легочных сосудов) >32 единицы Вуда,
 - 0 баллов для всех остальных случаев;
- (x) суммируют баллы, проставленные на стадиях (i)-(ix) и добавляют число 6;
- (xi) легкая форма ЛАГ диагностируется при сумме баллов от 1 до 7, и умеренная форма ЛАГ диагностируется при сумме баллов 8 или 9.

В приведенном выше алгоритме "+" означает сложение, "-" означает вычитание.

Единица Вуда представляет собой показатель упрощенной системы для оценки резистентности легочных сосудов (PVR), для которого используются инкременты давления. Измерение PVR проводится посредством вычитания давления заклинивания в легочной артерии из среднего легочного артериального давления с последующим делением на сердечный выброс в литрах в минуту.

Таким образом, легкую форму ЛАГ связывают с оценкой 1-7, а умеренную форму ЛАГ связывают с оценкой 8 или 9.

Более подробные определения детально описаны в ESC/ERS Guidelines, European Heart Journal (2016), 37, 67-119.

Наследственная передача ЛАГ отмечалась у приблизительно от 6 до 10% пациентов с ЛАГ; у от 50 до 90% этих субъектов были выявлены мутации в (рецепторе 2 типа костного морфогенетического белка (BMP2)). Для мутаций в BMP2 в случае семейной легочной артериальной гипертензии (СЛАГ) характерны генетическая антиципация и неполная пенетрантность мутации. СЛАГ также называют НЛАГ (наследственной ЛАГ). Экспрессия фенотипа не происходит во всех поколениях, а в случае экспрессии он отмечается в более раннем возрасте и ассоциируется с более тяжелым и быстро прогрессирующим заболеванием. Было выявлено множество других генетических мутаций, которые ассоциируются с семейной (наследственной) ЛАГ, но они встречаются гораздо реже, чем мутация BMP2 (Morrell et al., Eur. Respir. J. (2018), Dec. 13. pii: 1801899. doi: 10,1183:13993003,01899-2018 [Epub до печати]).

В настоящем изобретении АЛАГ-СТД (ЛАГ, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани) характеризуется ЛАГ у страдающих также аутоиммунным заболеванием, также называемым заболеванием соединительной ткани. Наиболее распространенными заболеваниями соединительной ткани, ассоциированными с ЛАГ, являются склеродермия (системный склероз), волчанка (системная красная волчанка/СКВ), смешанные заболевания соединительной ткани и болезнь Шегрена.

В настоящем изобретении АЛАГ-РоРН (ЛАГ, ассоциированная с портолегочной гипертензией) характеризуется ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией. Портальная гипертензия определяется как повышенное давление в воротной вене, о чем свидетельствует увеличение градиента давления между воротной веной и печеночной веной более чем на 5 мм рт. ст. (это становится клинически значимым при градиенте давления ≥ 10 мм рт. ст.). Воротная вена переносит кровь из системы желудочно-кишечного тракта в печень. Хотя такая ситуация чаще возникает в случае прогрессирующего заболевания печени, вызывающего портальную гипертензию, при наличии портальной гипертензии портолегочная гипертензия может проявляться и в отсутствие заболевания печени.

ЛАГ, ассоциированную с портальной гипертензией, обычно называют РоРН. Данную форму не следует путать с гепатопульмональным синдромом, который характеризуется аномальной легочной вазодилатацией и гипоксемией. Вместе с тем могут наблюдаться общие симптомы для обоих состояний. Как предполагает данный термин, РоРН в соответствии с приведенным выше определением ассоциируется с наличием портальной гипертензии, но не обязательно с наличием заболевания печени. Однако, поскольку цирроз печени является по всей видимости наиболее распространенной причиной портальной гипертензии, РоРН чаще всего встречается у пациентов, страдающих циррозом.

Для оценки тяжести заболевания, гемодинамического профиля и других потенциальных причин РН, включая заболевание легких, LHD или хроническую тромбоэмболическую болезнь (ESC/ERS Guidelines, European Heart Journal (2016), 37, 67-119), необходимо полное диагностическое обследование, в том числе правосторонняя катетеризация сердца (RHC).

В настоящем изобретении почечная недостаточность характеризуется скоростью гломерулярной фильтрации (GFR) менее 90 мл/мин/1,73 м². GFR вычисляют из полученной стандартизованной концентрации креатинина в крови пациента (SCr) и с использованием уравнения MDRD, которое выглядит следующим образом:

$$GFR=175 \times SCr^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}) \times (1,21 \text{ для афроамериканцев}).$$

GFR, полученную из приведенного выше уравнения, выражают в мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела. Если площадь поверхности тела пациента отличается от 1,73 м², значение, полученное для GFR по приведенному выше уравнению MDRD, необходимо корректировать соответствующим образом.

Перикардиальный выпот представляет собой накопление жидкости вокруг сердца. Как правило, в качестве смазывающего вещества для предотвращения трения между сердцем и перикардом (фибринозный слой, окружающий и защищающий сердце) должен располагаться очень тонкий, как правило, невидимый невооруженным глазом слой жидкости. В условиях прогрессирующей РН (а также при многих других заболеваниях) такая жидкость образуется и накапливается вокруг сердца, и такое состояние называют перикардиальным выпотом. Наличие такого выпота ведет к неблагоприятному прогнозу, поскольку указывает на прогрессирующую РН и правостороннюю сердечную дисфункцию/недостаточность.

DLCO определяют по результатам исследования функции легких. Такие исследования проводят в соответствии с описанием в работе Graham et al., 2017, ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung, Eur. Respir. J. (2017), 49, 1600016.

RHC представляет собой инвазивную, как правило, амбулаторную процедуру, которая включает введение катетера через центральную вену с последующим проведением его через правосторонние камеры сердца до входа в легочную артерию. Во время этой процедуры проводят различные измерения, включая параметры давления и потока крови, которые называются сердечным выбросом.

(с) Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день. Доза предпочтительно составляет от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза составляет от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза составляет 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг, от 60 до 80 мг или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(d) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана составляет от 25 до 50 мг в день. Доза предпочтительно составляет от 30 до 45 мг в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 25 до 45 мг в день или от 25 до 40 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 30 до 50 мг в день или от 30 до 40 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 36 до 39 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(e) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана составляет от 110 до 200 мг в день. Доза предпочтительно составляет от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 110 до 175 мг в день, от 110 до 160 мг в день или от 110 до 150 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 125 до 160 мг в день или от 140 до 175 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 145 до 155 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(f) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в

лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг два раза в день. Доза предпочтительно составляет от 65 до 85 мг два раза в день, более предпочтительно от 70 до 80 мг два раза в день и наиболее предпочтительно 75 мг два раза в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг два раза в день, от 60 до 80 мг два раза в день или от 60 до 75 мг два раза в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг два раза в день или от 65 до 75 мг два раза в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг два раза в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(g) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана составляет от 25 до 50 мг два раза в день, предпочтительно от 30 до 45 мг два раза в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг два раза в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 25 до 45 мг два раза в день или от 25 до 40 мг два раза в день. Кроме того, представлены дозы от 30 до 50 мг два раза в день или от 30 до 40 мг два раза в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 36 до 39 мг два раза в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(h) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день. В данном случае выражение "с последующим приемом от 25 до 50 мг в день" означает предпочтительно дозу от 30 до 45 мг в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 25 до 45 мг в день или от 25 до 40 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 30 до 50 мг в день или от 30 до 40 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 36 до 39 мг в день. Следует понимать, что за любым повышением дозы до более высокой дозы может последовать возврат к более низкой дозе в случае непереносимости более высокой дозы.

Более того, выражение "необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день. Следует понимать, что за любым повышением дозы до более высокой дозы может последовать возврат к более низкой дозе в случае непереносимости более высокой дозы.

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В настоящее время доза мацитентана для применения в лечении ЛАГ составляет 10 мг в день. Пациентам, получающим такую дозу, можно сразу же повышать дозу до 37,5 мг в день, необязательно с последующим приемом 75 мг в день.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день, необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день.

Выражение "необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день" предпочтительно означает дозу от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 110 до 175 мг в день, от 110 до 160 мг в день или от 110 до 150 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 125 до 160 мг в день или от 140 до 175 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 145 до 155 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(i) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в

лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день или 37,5 мг два раза в день.

Выражение "необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день. Следует понимать, что за любым повышением дозы до более высокой дозы может последовать возврат к более низкой дозе в случае непереносимости более высокой дозы.

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день или 37,5 мг два раза в день, необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день.

Выражение "необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день" предпочтительно означает дозу от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 110 до 175 мг в день, от 110 до 160 мг в день или от 110 до 150 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 125 до 160 мг в день или от 140 до 175 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 145 до 155 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В настоящее время доза мацитентана для применения в лечении ЛАГ составляет 10 мг в день. Пациентам, получающим такую дозу, можно сразу же повышать дозу до 75 мг в день или до 150 мг в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(j) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (h), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг один раз в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что за любым повышением дозы до более высокой дозы может последовать возврат к более низкой дозе в случае непереносимости более высокой дозы.

В данном случае термин "от 15 до 45 дней" означает предпочтительно от 20 до 40 дней, более предпочтительно от 21 до 35 дней и наиболее предпочтительно от 28 до 30 дней, т.е. приблизительно один месяц.

Более того, выражение "с последующим приемом от 25 до 50 мг в день" означает предпочтительно дозу от 30 до 45 мг в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 25 до 45 мг в день или от 25 до 40 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 30 до 50 мг в день или от 30 до 40 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 36 до 39 мг в день.

Более того, выражение "с последующим приемом от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день или от 36 до 39 мг два раза в день.

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (h), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг один раз в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день.

Выражение "необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день" предпочтительно означает дозу от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 110 до 175 мг в день, от 110 до 160 мг в день или от 110 до 150 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 125 до 160 мг или от 140 до 175 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 145 до 155 мг в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(k) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (i), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день.

В данном случае термин "от 15 до 45 дней" означает предпочтительно от 20 до 40 дней, более предпочтительно от 21 до 35 дней и наиболее предпочтительно от 28 до 30 дней, т.е. приблизительно один месяц.

Выражение "с последующим приемом от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день или от 36 до 39 мг два раза в день.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с (i), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день. Выражение "необязательно с последующим приемом от 110 до 200 мг в день" предпочтительно означает дозу от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 110 до 175 мг в день, от 110 до 160 мг в день или от 110 до 150 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 125 до 160 мг или от 140 до 175 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 145 до 155 мг в день.

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(l) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a)-(d), причем дозировка мацитентана повышается от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день; предпочтительно от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день; при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбрисентана. Следует понимать, что за любым повышением дозы до более высокой дозы может последовать возврат к более низкой дозе в случае непереносимости более высокой дозы.

В данном случае термин "от 15 до 45 дней" означает предпочтительно от 20 до 40 дней, более предпочтительно от 21 до 35 дней и наиболее предпочтительно от 28 до 30 дней, т.е. приблизительно один месяц.

Более того, выражение "с последующим приемом от 25 до 50 мг в день" означает предпочтительно дозу от 30 до 45 мг в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 25 до 45 мг в день или от 25 до 40 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 30 до 50 мг в день или от 30 до 40 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 36 до 39 мг в день.

Более того, выражение "с последующим приемом от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день или от 36 до 39 мг два раза в день.

Следует понимать, что необязательно дозу мацитентана можно дополнительно увеличить со 110 до 200 мг в день. Таким образом, доза повышается, как в аспекте (i), (j) или (k).

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(m) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a)-(c), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день; при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбрисентана.

Выражение "от 60 до 90 мг в день" означает предпочтительно дозу от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза представляет собой от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза представляет собой 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представленные дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 72 до 78 мг в день или от 36 до 39 мг два раза в день.

Следует понимать, что необязательно дозу мацитентана можно дополнительно увеличить со 110 до 200 мг в день. Таким образом, доза повышается, как в аспекте (i), (j) или (k).

В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы вводят один раз в день.

В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(n) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a)-(m), причем мацитентан комбинируют с ингибитором PDE5, и/или аналогом простациклина, и/или агонистом рецептора простациклина, и/или растворимым стимулятором гуанилатциклазы.

Ингибирование циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), расщепляющего фермент фосфодиэстеразы типа 5, приводит к вазодилатации за счет путей NO/сGMP в сайтах, экспрессирующих данный фермент. Поскольку легочная сосудистая сеть содержит значительное количество фосфодиэстеразы типа 5, для РАН исследовали потенциальное клиническое преимущество ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (PDE5is). Кроме того, PDE5is оказывает антипролиферативное воздействие (ESC/ERS Guidelines; European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

Простациклин продуцируется преимущественно эндотелиальными клетками и оказывает мощное сосудорасширяющее действие на всю сеть сосудов. Данное соединение является наиболее эффективным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также, по-видимому, обладает как цитопротекторной, так и антипролиферативной активностью. У пациентов с РАН было выявлено нарушение регуляции путей метаболизма простациклина, которое оценивали по снижению экспрессии простациклин-синтазы в легочных артериях и метаболитам простациклина в моче. Клиническое применение простациклина у пациентов с ЛАГ расширилось за счет синтеза стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами, но с качественно сходными фармакодинамическими эффектами (ESC/ER Guidelines; European Heart Journal (2016), 37, 67-119).

До настоящего времени не отмечалось никакого взаимодействия между лекарственными средствами для мацитентана и его активного метаболита, АСТ-132577.

Например, мацитентан в дозе 10 мг в день не оказывал никакого влияния на фармакокинетику 1 мг розувастатина, что указывает на отсутствие ингибирования переносчиков BCRP. BCRP представляет собой эффлюксный насос, находящийся в кишечнике, канальцевой мембране печени и почках, и он подвержен воздействию внутриклеточных концентраций лекарственных средств в печени и почках.

Мацитентан и АСТ-132577 активировали PXR человека со значениями EC₅₀ от 1,1 до 1,2 мкМ и от 7,2 до 8,7 мкМ соответственно. В гепатоцитах человека оба соединения вызывали зависимое от концентрации повышение мРНК CYP3A4 и активности фермента.

По результатам дополнительного исследования ФК и в предположении линейности дозы прогнозируемые пиковые концентрации мацитентана и АСТ-132577 в плазме у пациентов с ЛАГ при дозе 75 мг в день по расчетам составляют приблизительно 5 и 14 мкМ соответственно. С учетом высокой степени связывания белка ожидается, что свободная концентрация в плазме для мацитентана и АСТ-132577 будет находиться в диапазоне от 0,02 до 0,07 мкМ соответственно. Маловероятно, что такие уровни свободной концентрации мацитентана и АСТ-132577 приводят к какому-либо ингибированию BCRP в печени или почках или индуцируют фермент CYP3A4 в печени.

Таким образом, доза мацитентана в аспекте (n) может составлять от 60 до 90 мг в день. Доза предпочтительно составляет от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза составляет от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза составляет 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме

того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительный предпочтительный диапазон дозы соответствует от 72 до 78 мг в день.

Кроме того, дозу мацитентана можно повышать от 10 мг в день, с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день, необязательно с последующим приемом от 100 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день.

В предпочтительном аспекте такие комбинации относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(o) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (n), причем ингибитор PDE5 выбран из силденафила, тадалафила, варденафила и уденафила; аналог простаглицина выбран из эпопростенола, трепростинила, илопроста и берапроста; агонист рецептора простаглицина выбран из селексипага и ралинепага; и растворимый стимулятор гуанилатциклазы выбран из риоцигуата и верицигуата.

При этом доза или схема приема мацитентана соответствует одному из аспектов (a)-(l) и (n). В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ.

В предпочтительном аспекте такие комбинации относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(p) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (n) или (o), причем мацитентан комбинируется с тадалафилом и/или селексипагом или ралинепагом. Мацитентан предпочтительно комбинируют с тадалафилом и/или селексипагом.

При этом доза или схема приема мацитентана соответствует одному из аспектов (a)-(k) и (n). В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ.

В предпочтительном аспекте такие комбинации относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(q) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (p), причем тадалафил, при использовании, применяется в дозе от 20 до 40 мг в день, предпочтительно 40 мг в день, селексипаг, при использовании, применяется в дозе от 0,2 до 1,6 мг два раза в день, а ралинепаг, при использовании, применяется в дозе от 0,05 до 1,45 мг в день.

При этом доза или схема приема мацитентана соответствует одному из аспектов (a)-(k) и (n). В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ.

В предпочтительном аспекте такие комбинации относятся к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

(r) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ, которая включает в себя мацитентан и по меньшей мере фармацевтически приемлемый эксципиент и содержит мацитентан в количестве от более 20 до 300 мг или менее, например от более 20 до менее 250 мг, предпочтительно 37,5, 75 или 150 мг, более предпочтительно 37,5 или 75 мг, наиболее предпочтительно 75 мг.

Следует понимать, что мацитентан может применяться в дозе в соответствии с любой из суточных доз из аспектов (a)-(e).

В предпочтительном аспекте фармацевтическая композиция предназначена для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ.

(s) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с аспектом (r), которая включает в себя:

i) мацитентан в суммарном количестве от 10 до 50% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

ii) наполнитель, содержащий моногидрат лактозы с микрокристаллической целлюлозой, в суммарном количестве от 10 до 85% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

iii) разрыхлитель, содержащий натриевую соль карбоксиметилкрахмала или смесь натриевой соли карбоксиметилкрахмала и поливинилпирролидона, в суммарном количестве от 1 до 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

iv) поверхностно-активное вещество, содержащее полисорбат, в суммарном количестве от 0,1 до 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции; и

v) смазывающее вещество, содержащее стеарат магния, в суммарном количестве от 0,05 до 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

(t) Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции в соответствии с аспектом (r) или (s), которая обеспечена в форме капсулы или таблетки (в частности, в форме таблетки, а именно таблетки, содержащей 75 мг мацитентана).

(u) Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a)-(q), причем под лечением и/или профилактикой понимается снижение риска заболеваемости и/или смертности для РАН. Таким образом, данный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для применения при снижении риска заболеваемости и/или смертности для РАН, причем мацитентан применяют в соответствии с любым из аспектов (a)-(q).

Снижение риска заболеваемости и/или смертности для РАН может оцениваться по снижению композитного риска заболеваемости/смертности, например, по времени до первого клинического ухудшения в течение до 7 дней после окончания курса лечения (ЕОТ), определяемое как время от начального момента до регистрации первого из следующих явлений (основной конечный показатель):

смерть (смертность по любой причине);

госпитализация, связанная с легочной гипертензией (в том числе из-за усугубления РАН, предсердной септостомии, трансплантации легких с трансплантацией сердца или без нее или начала парентерального введения простациклинов);

усугубление ЛАГ с необходимостью инициации парентеральной простаноидной терапии;

прогрессирование заболевания, связанного с легочной гипертензией, определяемое как:

для пациентов функциональных классов II и III по отношению к исходному уровню (должны выполняться оба критерия):

уменьшение расстояния при шестиминутной ходьбе (6MWD) более чем на 15% относительно исходного уровня, подтвержденное двумя тестами 6MWD, проведенными в разные дни, отстоящие друг от друга в пределах 2 недель;

начало дополнительной терапии ЛАГ или заключение об ухудшении функционального класса ВОЗ;

для пациентов функционального класса IV по отношению к исходному уровню (должны выполняться оба критерия):

уменьшение расстояния при 6MWD более чем на 15% относительно исходного уровня, подтвержденное двумя тестами 6MWD, проведенными в разные дни, отстоящие друг от друга в пределах 2 недель;

начало дополнительной терапии ЛАГ.

В альтернативном варианте осуществления снижение риска заболеваемости и/или смертности для ЛАГ можно оценивать независимым образом.

Вышеуказанная оценка может быть проводиться, например, в соответствии со следующим графиком:

i) вводный период (например, 4 недели) с дозировкой мацитентана 10 мг в день;

ii) период титрации (например, 4 недели) с дозировкой мацитентана 37,5 мг в день;

iii) период поддерживающей дозы с дозировкой мацитентана 75 мг в день.

Вышеуказанную оценку можно проводить, например, с помощью двойного слепого теста, в котором контрольная группа получает дозу мацитентана 10 мг в день в период титрации и поддерживающей дозы.

Для снижения риска заболеваемости и/или смертности для ЛАГ доза мацитентана может составлять от 60 до 90 мг в день. Доза предпочтительно составляет от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно доза составляет от 70 до 80 мг в день, и наиболее предпочтительно доза составляет 75 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза также может составлять от 60 до 85 мг в день, от 60 до 80 мг в день или от 60 до 75 мг в день. Кроме того, представлены дозы от 65 до 90 мг в день или от 65 до 75 мг в день. Дополнительный предпочтительный диапазон дозы соответствует от 72 до 78 мг в день.

Кроме того, дозу мацитентана можно повышать от 10 мг в день, с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день, необязательно с последующим приемом от 100 до 200 мг в день, предпочтительно 150 мг в день.

Следует понимать, что все приведенные аспекты следует рассматривать как раскрываемые также в отношении формы мацитентана для производства лекарственного средства для применения в соответствии с любым из аспектов (a)-(q) и (u).

(a') Один аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (РАН) у человека, причем доза мацитентана составляет от более 20 до 300 мг в день или менее, например от более 20 до менее 250 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (a) применяется аналогичным образом.

(b') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'), причем ЛАГ представляет собой легкую или умеренную форму ЛАГ, предпочтительно умеренную форму ЛАГ. Следует понимать, что описание аспекта (b) применяется аналогичным образом.

в день; при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбрисентана. Следует понимать, что описание аспекта (m) применяется аналогичным образом.

(n') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a')-(m'), причем мацитентан комбинируют с ингибитором PDE5, и/или аналогом простациклина, и/или агонистом рецептора простациклина, и/или растворимым стимулятором гуанилатциклазы. Следует понимать, что описание аспекта (n) применяется аналогичным образом.

(o') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (n'), причем ингибитор PDE5 выбран из силденафила, тадалафила, варденафила и уденафила; аналог простациклина выбран из эпопростенола, трепростинила, илопроста и берапроста; агонист рецептора простациклина выбран из селексипага и ралинепага; и растворимый стимулятор гуанилатциклазы выбран из риоцигуата и верицигуата. Следует понимать, что описание аспекта (o) применяется аналогичным образом.

(p') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (n') или (o'), причем мацитентан комбинируют с тадалафилом и/или селексипагом или ралинепагом, предпочтительно с тадалафилом и/или селексипагом. Следует понимать, что описание аспекта (p) применяется аналогичным образом.

(q') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (p'), причем тадалафил, при использовании, применяется в дозе от 20 до 40 мг в день, предпочтительно 40 мг в день, селексипаг, при использовании, применяется в дозе от 0,2 до 1,6 мг два раза в день, а ралинепаг, при использовании, применяется в дозе от 0,05 до 1,45 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (q) применяется аналогичным образом.

(u') Другой аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с любым из аспектов (a')-(q'), причем под лечением и/или профилактикой понимается снижение риска заболеваемости и/или смертности для РАН. Таким образом, данный аспект настоящего изобретения относится к мацитентану для производства лекарственного средства для снижения риска заболеваемости и/или смертности для РАН, причем прием мацитентана осуществляется в соответствии с любым из аспектов (a')-(q'). Следует понимать, что описание аспекта (u) применяется аналогичным образом.

Следует понимать, что комментарии и подробности аспектов (a)-(q) и (u) также относятся к аспектам (a')-(q') и (u').

Более того, следует понимать, что все приведенные аспекты (a)-(q) и (u) следует рассматривать как раскрываемые в отношении формы способа лечения.

(a'') Один аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (РАН) у человека, причем указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту мацитентана в дозе от более 20 до 300 мг в день или менее, например от более 20 до менее 250 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (a) применяется аналогичным образом.

(b'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a''), причем РАН представляет собой легкую или умеренную форму РАН, предпочтительно умеренную форму РАН. Следует понимать, что описание аспекта (b) применяется аналогичным образом.

(c'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день, предпочтительно от 65 до 85 мг в день, более предпочтительно от 70 до 80 мг в день и наиболее предпочтительно 75 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (c) применяется аналогичным образом.

(d'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана составляет от 25 до 50 мг в день, предпочтительно от 30 до 45 мг в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (d) применяется аналогичным образом.

(e'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана составляет от 110 до 200 мг в день, предпочтительно от 125 до 175 мг в день, более предпочтительно от 140 до 160 мг в день и наиболее предпочтительно 150 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (e) применяется аналогичным образом.

(f'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики

легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг два раза в день, предпочтительно от 65 до 85 мг два раза в день, более предпочтительно от 70 до 80 мг два раза в день и наиболее предпочтительно 75 мг два раза в день. Следует понимать, что описание аспекта (f) применяется аналогичным образом.

(g'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана составляет от 25 до 50 мг два раза в день, предпочтительно от 30 до 45 мг два раза в день, более предпочтительно от 35 до 40 мг два раза в день и наиболее предпочтительно 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что описание аспекта (g) применяется аналогичным образом.

(h'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (h) применяется аналогичным образом.

(i'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (a'') или (b''), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день, с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг раз в день или 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что описание аспекта (i) применяется аналогичным образом.

(j'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (h''), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг раз в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг один раз в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что описание аспекта (j) применяется аналогичным образом.

(k'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (i''), причем дозировка мацитентана повышается от 10 мг раз в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день. Следует понимать, что описание аспекта (k) применяется аналогичным образом.

(l'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с одним из аспектов (a'')-(d''), причем дозировка мацитентана повышается от 25 до 50 мг в день, предпочтительно 37,5 мг в день, предпочтительно в течение от 15 до 45 дней; необязательно с последующим приемом от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день; при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбрисентана. Следует понимать, что описание аспекта (l) применяется аналогичным образом.

(m'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с одним из аспектов (a'')-(c''), причем дозировка мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день, предпочтительно 75 мг в день; при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбрисентана. Следует понимать, что описание аспекта (m) применяется аналогичным образом.

(n'') Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с любым из аспектов (a'')-(m''), причем мацитентан комбинируют с ингибитором PDE5, и/или аналогом простациклина, и/или агонистом рецептора простациклина, и/или растворимым стимулятором гуанилатциклазы. Следует понимать, что описание аспекта (n) применяется аналогичным образом.

(o'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (n''), причем ингибитор PDE5 выбран из силденафила, тадалафила, варденафила и уденафила; аналог простациклина выбран из эпопростенола, трепростинила, илопроста и берапроста; агонист рецептора простациклина выбран из селексипага и ралинепага; и растворимый стимулятор гуанилатциклазы выбран из риоцигуата и верицигуата. Следует понимать, что описание аспекта (o) применяется аналогичным образом.

(p'') Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (n'') или (o''), причем мацитентан комбинируют с тадалафилом и/или селексипагом или ралинепагом, предпочтительно с тадалафилом и/или селексипагом. Следует понимать, что описание аспекта (p) применяется аналогичным образом.

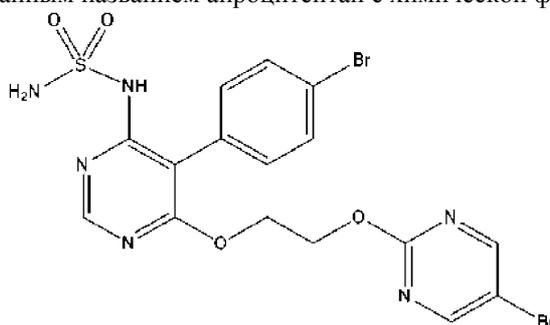
(q'') Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с аспектом (p''), причем

тадалафил, при использовании, применяется в дозе от 20 до 40 мг в день, предпочтительно 40 мг в день, селексиаг, при использовании, применяется в дозе от 0,2 до 1,6 мг два раза в день, а ралинепаг, при использовании, применяется в дозе от 0,05 до 1,45 мг в день. Следует понимать, что описание аспекта (q) применяется аналогичным образом.

(u") Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в соответствии с любым из аспектов (a")-(q"), причем под лечением и/или профилактикой понимается снижение риска заболеваемости и/или смертности для РАН. Таким образом, данный аспект настоящего изобретения относится к способу снижения риска заболеваемости и/или смертности для РАН, причем мацитентан применяется в соответствии с любым из аспектов (a")-(q"). Следует понимать, что описание аспекта (u) применяется аналогичным образом.

Следует понимать, что комментарии и подробности аспектов (a)-(q) также относятся к аспектам (a")-(q") и (u").

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения в каждом из вышеупомянутых аспектов, т.е. в каждом из аспектов (a)-(t) и (u), (a')-(q') и (u'), а также (a")-(q") и (u"), мацитентан может быть заменен на его активный метаболит, известный под кодовым наименованием АСТ-132577 и международным непатентованным названием апроцитентан с химической формулой



при этом любое массовое количество мацитентана будет заменено на 5-кратное массовое количество апроцитентана.

Например, в случае описанного выше аспекта (с) изобретения дополнительный аспект изобретения относится к апроцитентану для применения в лечении и/или профилактике ЛАГ в соответствии с аспектом (а) или (b), причем массовые количества мацитентана в случае апроцитентана будут заменены на 5-кратное массовое количество апроцитентана, при этом доза апроцитентана составляет от 300 до 450 мг в день. Доза апроцитентана предпочтительно составляет от 325 до 425 мг в день, доза апроцитентана более предпочтительно составляет от 350 до 400 мг в день, и доза апроцитентана наиболее предпочтительно составляет 375 мг в день. Следует понимать, что каждый из приведенных выше нижних пределов можно комбинировать с каждым из верхних пределов, т.е. доза апроцитентана также может составлять от 300 до 425 мг в день, от 300 до 400 мг в день или от 300 до 375 мг в день. Кроме того, представлены дозы апроцитентана от 325 до 450 мг или от 325 до 375 мг в день. Дополнительные предпочтительные диапазоны составляют от 360 до 390 мг апроцитентана в день. В соответствии с более предпочтительным аспектом такие дозы апроцитентана вводят один раз в день. В предпочтительном аспекте такие дозы относятся к апроцитентану для применения в лечении и/или профилактике легкой или умеренной формы ЛАГ, предпочтительно умеренной формы ЛАГ.

Кроме того, в приведенном описании используются следующие сокращения.

Сокращения

АЛАГ-СТД - ЛАГ, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани;

АЛАГ-РоРН - ЛАГ, ассоциированная с портолегочной гипертензией;

водн. - водный;

BNP - мозговой натрийуретический пептид;

BPM - сокращений в минуту;

CI - сердечный индекс;

DLCO - диффузионная способность легких для CO (монооксид углерода);

EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота;

ERA - антагонист рецептора эндотелина;

ET - эндотелин;

СЛАГ - семейная ЛАГ;

HR - частота сердечных сокращений;

IgG - иммуноглобулин G;

K₂EDTA - калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты;

mPAP - среднее давление в легочной артерии;

6MWD - расстояние при 6-минутной ходьбе;

NT-proBNP - N-концевой мозговой натрийуретический пептид;

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия;
 РАОР - давление окклюзии в легочной артерии, которое является синонимом PAWP;
 PAWP - давление заклинивания в легочной артерии, которое является синонимом РАОР;
 РАР - давление в легочной артерии;
 PBS - фосфатно-солевой буфер;
 ФД - фармакодинамика;
 PDE5 - специфическая к циклическому гуанозин-3',5'-монофосфату (сGMP) фосфодиэстераза типа 5;
 PDE5is - ингибиторы PDE5;
 PH - легочная гипертензия;
 ФК - фармакокинетика;
 PVR - резистентность легочных сосудов;
 RAP - давление в правом предсердии (иногда также называемое mRAP);
 RHC - правосторонняя катетеризация сердца;
 SBP - систолическое системное артериальное давление;
 SvO₂ - насыщение смешанной венозной крови кислородом;
 Tris - трис-(гидроксиметил)аминометан;
 WHO/ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения;
 WHO FC - функциональный класс Всемирной организации здравоохранения.

Экспериментальная часть

Иллюстрацией настоящего изобретения являются представленные ниже примеры, не имеющие ограничительного характера.

Примеры

Влияние мацитентана на снижение концентрации гемоглобина.

Результаты измерений уровня гемоглобина объединяли после трех клинических исследований фазы I для здоровых добровольцев.

Исследование AC-055-102: исследование ФК, ФД, безопасности и переносимости мацитентана у субъектов мужского пола (протокол исследования описан в следующей публикации: Sidharta et al., Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of macitentan, an endothelin receptor antagonist, in an ascending multiple-dose study in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* (2013), 53(11), 1131-1138).

Исследование AC-055-116: исследование ФК, ФД, безопасности и переносимости мацитентана у субъектов мужского пола из Японии (протокол исследования описан в следующей публикации: Yokoyama et al., Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Macitentan, a New Endothelin Receptor Antagonist, in Healthy Japanese Male Subjects. *Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* (2016), 47, 143-150).

Исследование AC-055-117: исследование ФК, ФД, безопасности и переносимости мацитентана у субъектов мужского пола из Кореи (протокол исследования описан в следующей публикации: Ahn et al., Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of macitentan, a new endothelin receptor antagonist, after multiple dosing in healthy Korean subjects, *Am. J. Cardiovasc. Drugs* (2014), 14(5), 377-385).

Для анализа результатов использовали концентрации гемоглобина, измеренные утром на день 11 введения мацитентана и на исходном уровне на день -1. Строили регрессию изменений концентраций гемоглобина по сравнению с исходным уровнем в зависимости от различных уровней дозы мацитентана, включая плацебо.

Аппроксимировали кривую E_{max} с исходным уровнем и оценивали следующие параметры по результатам нелинейной регрессии:

E₀: изменение уровня гемоглобина без мацитентана,

E_{max}: максимальное теоретическое изменение уровня гемоглобина, которое может быть вызвано мацитентаном,

ED₅₀: доза, приводящая к 50%-ному снижению уровня гемоглобина.

Использовали следующую формулу:

Изменение уровня гемоглобина = E₀ + ((доза мацитентана × E_{max})/(доза мацитентана + ED₅₀)).

Полученная кривая зависимости доза-эффект приводится на фигуре.

По результатам анализа максимальный эффект воздействия мацитентана на снижение уровня гемоглобина мог составлять приблизительно 1,23 г/дл, а эффект воздействия мацитентана на плато снижения уровня гемоглобина отмечается уже при дозе 10 мг (см. фигуру). Таким образом, для человека не ожидается никакого клинически значимого снижения гемоглобина при дозе мацитентана выше 10 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у человека, включающий введение мацитентана, причем доза мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день.
2. Способ лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) по п.1, причем

доза мацитентана составляет от 70 до 80 мг в день.

3. Способ лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) по п.1 или 2, причем доза мацитентана составляет 75 мг в день.

4. Способ лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) по любому из пп.1-3, причем ЛАГ представляет собой легкую или умеренную ЛАГ.

5. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по любому из пп.1-4, причем доза мацитентана составляет от 30 до 45 мг два раза в день.

6. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.5, причем доза мацитентана составляет 37,5 мг два раза в день.

7. Способ лечения и/или профилактики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у человека, включающий введение мацитентана, причем доза мацитентана составляет от 60 до 90 мг в день, в котором до приема от 60 до 90 мг в день дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день.

8. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.7, причем до приема от 60 до 90 мг в день дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом от 25 до 50 мг в день.

9. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.7 или 8, причем до приема 75 мг в день дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день с последующим приемом 37,5 мг в день.

10. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.7, причем до приема 75 мг в день или 37,5 мг два раза в день дозировка мацитентана повышается от 10 мг в день.

11. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.7 или 8, причем до приема от 60 до 90 мг в день доза мацитентана повышается от 10 мг один раз в день в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом от 25 до 50 мг в день в течение от 15 до 45 дней.

12. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.11, причем до приема 75 мг один раз в день или 37,5 мг два раза в день доза мацитентана повышается от 10 мг один раз в день в течение от 15 до 45 дней; с последующим приемом 37,5 мг один раз в день в течение от 15 до 45 дней.

13. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по любому из пп.1-4 при условии, что пациент уже получает лечение антагонистом рецептора эндотелина, предпочтительно выбранным из бозентана и амбризентана.

14. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по любому из пп.1-13, причем мацитентан комбинируют с ингибитором PDE5, и/или аналогом простациклина, и/или агонистом рецептора простациклина, и/или растворимым стимулятором гуанилатциклазы.

15. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.14, причем ингибитор PDE5 выбран из силденафила, тадалафила, варденафила и уденафила; аналог простациклина выбран из эпопростенола, трепростинила, илопроста и берапроста; агонист рецептора простациклина выбран из селексипага и ралинепага и растворимый стимулятор гуанилатциклазы выбран из риоцигуата и верицигуата.

16. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.14 или 15, причем мацитентан комбинируют с тадалафилом и/или селексипагом или ралинепагом, предпочтительно с тадалафилом и/или селексипагом.

17. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по п.16, причем тадалафил, при использовании, применяется в дозе от 20 до 40 мг в день, предпочтительно 40 мг в день, селексипаг, при использовании, применяется в дозе от 0,2 до 1,6 мг два раза в день, а ралинепаг, при использовании, применяется в дозе от 0,05 до 1,45 мг в день.

18. Способ лечения и/или профилактики ЛАГ по любому из пп.1-17, причем под лечением и/или профилактикой понимается снижение риска заболеваемости и/или смертности при ЛАГ.

19. Фармацевтическая композиция для лечения ЛАГ, которая включает в себя мацитентан и по меньшей мере фармацевтически приемлемый эксципиент, содержащая мацитентан в количестве от 37,5 до 50 мг или от 60 до 90 мг.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, которая содержит мацитентан в количестве 37,5 или 75 мг.

21. Фармацевтическая композиция по п.19 или 20, которая включает в себя:

(i) мацитентан в суммарном количестве от 10 до 50% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

(ii) наполнитель, содержащий моногидрат лактозы с микрокристаллической целлюлозой, в суммарном количестве от 10 до 85% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

(iii) разрыхлитель, содержащий натриевую соль карбоксиметилкрахмала или комбинацию натриевой соли карбоксиметилкрахмала и поливинилпирролидона, в суммарном количестве от 1 до 10% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции;

(iv) поверхностно-активное вещество, содержащее полисорбат, в суммарном количестве от 0,1 до 1% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции; и

(v) смазывающее вещество, содержащее стеарат магния, в суммарном количестве от 0,05 до 5% по массе в расчете на общую массу фармацевтической композиции.

22. Фармацевтическая композиция по любому из пп.19-21, которая находится в форме капсулы или таблетки.

