



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 122778

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/33 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2017 04985</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Гліклік Алан (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>22.10.2015</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці):	<b>АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК.,</b> 6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, United States of America (US)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	<b>07.01.2021</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.</b> <b>№367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	<b>62/067,916</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	GENETIC ENGINEERING AND BIOTECHNOLOGY NEWS, (20121115), vol. 32, no. 20, page 44, XP002752209 [I] 1-44 * see "Arena Pharmaceuticals". * US 2011/053958 A1, 03.03.2011
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції:	<b>23.10.2014</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію:	<b>06.01.2021, Бюл.№ 1</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2015/056824,</b> <b>22.10.2015</b>		

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СТАНІВ, ПОВ'ЯЗАНИХ З РЕЦЕПТОРОМ PGI2****(57) Реферат:**

У деяких варіантах здійснення запропоновані модулі для титрування, набори, а також способи для лікування легеневої артеріальної гіпертензії, які включають призначення і/або введення пацієнту, який цього потребує, 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)(карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, за схемою титрування, що включає підвищення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.

UA 122778 C2



Запропоновані способи, корисні для лікування: легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ); ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з: колагенозом судин, вродженим пороком серця, портальною гіпертензією, ВІЛ-інфекцією, прийомом лікарського засобу або токсину, спадковою геморагічною телеангіектазією, спленектомією, легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ) або легенежим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ); а також ЛАГ зі значним ураженням вен або капілярів.

Простациклін (PGI<sub>2</sub>) являє собою ліпідну молекулу, що утворюється з арахідонової кислоти по циклооксигеназному шляху. Він є сильним судинорозширювальний засобом, антипроліферативним, антитромботичним і антитромбоцитарним засобом, дія якого опосередкована його активністю агоніста рецептора, зв'язаного з G-білком (рецептора PGI<sub>2</sub>; наприклад, рецептора PGI<sub>2</sub> людини, реєстраційний № GenBank® NP 000951, і його алелів). Відомо, що зв'язування PGI<sub>2</sub> (або іншого такого агоніста) з рецептором PGI<sub>2</sub> призводить до спаровування з Gs-білком і підвищення внутрішньоклітинних рівнів цАМФ. [Дивись, наприклад, Zhang et al., Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454: 80-88.]

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) є небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується прогресуючою легеневою васкулопатією, що призводить до гіпертрофії правого шлуночка. За відсутності лікування розвивається недостатність правих відділів серця. Встановлено, що простациклін, який чинить судинорозширювальну і антипроліферативну дію на легеневу судинну сітку, у пацієнтів з ЛАГ знаходиться на низькому рівні порівняно із звичайними контрольними індивідуумами. Екзогенне введення простацикліну або аналогу простацикліну (тобто, агоніста рецептора PGI<sub>2</sub>) стало важливою стратегією в лікуванні ЛАГ. [Дивись, наприклад, Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96: 527-541; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81.]

Трепостиніл і ілопрост є схваленими FDA аналогами простацикліну, які, подібно до простацикліну, неактивні при пероральному прийомі. Берапрост є активним при пероральному прийомі аналогом простацикліну, схваленим для лікування ЛАГ в Японії, проте він не пройшов реєстрацію для лікування ЛАГ в Європі і США. З трьох схвалених FDA лікарських засобів простациклін є найбільш вивченим стосовно лікування пацієнтів з ЛАГ. Орієнтовна річна вартість лікування ЛАГ цими лікарськими засобами становить 25000-200000 доларів залежно від дози. На даний момент багато експертів вважають простациклін, який вводиться внутрішньовенно, найнадійнішим засобом для контролю хвороби у пацієнтів з найтяжчою формою ЛАГ. Внаслідок короткого періоду напіввиведення простацикліну лікування шляхом внутрішньовенного введення є складним через необхідність в безперервній інфузії. Пацієнти мають ризик потенційно смертельного поновлення симптомів легеневої гіпертензії у разі раптового припинення інфузії, а також значний ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з використанням катетерів, включаючи сепсис. [Дивись, наприклад, Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; Naeije et al., Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8: 2247-2265; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28: 127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9: 65-81.]

2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтова кислота (сполука 1), також відома як APD811, яка є агоністом рецептора простацикліну (IP), що перорально використовується, описана в публікації патенту США № 2011/0053958, повний зміст якої включений в цей документ за допомогою посилання. Сполука 1 являє собою досліджуваний потенційний лікарський засіб, призначений для лікування вазоспастичних захворювань, таких як легенева артеріальна гіпертензія.

Існує потреба в ефективному лікуванні пацієнтів, які потребують лікування сполукою 1. Даний винахід задовольняє цю потребу, а також надає додаткові переваги.

Суть винаходу

Запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає призначення і/або введення пацієнту, який цього потребує, сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

при цьому сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, вводять за схемою титрування, що включає підвищення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії, що включає

призначення і/або введення пацієнту сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі,

гідрату або сольвату, і

збільшення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів доти, доки не буде досягнута оптимізована доза для пацієнта.

5 Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування сполукою 1, або її фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом, який включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу, протягом

10 приблизно одного тижня; і

визначення того, чи переносить пацієнт початкову дозу;

при цьому, якщо пацієнт переносить початкову дозу, дозу збільшують до дози, еквівалентної 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу;

15 при цьому, якщо пацієнт не переносить початкову дозу, то оптимізована доза для пацієнта є меншою, ніж доза, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, додатково включає:

визначення того, чи переносить пацієнт дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу;

20 при цьому, якщо пацієнт переносить дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, дозу збільшують на кількість, що дорівнює першій величині збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, то оптимізованою дозою для пацієнта є доза, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу.

25 У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, додатково включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в збільшеній дозі протягом приблизно одного тижня; і

визначення того, чи переносить пацієнт збільшену дозу;

30 при цьому, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, дозу додатково збільшують на кількість, що дорівнює другій величині збільшення, причому друга величина збільшення є такою самою, або відрізняється від першої величини збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між збільшеною дозою і першою величиною збільшення.

35 Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування сполукою 1, або її фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом, що включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу протягом

40 приблизно одного тижня;

визначення того, чи переносить пацієнт початкову дозу; і

при цьому, якщо пацієнт переносить початкову дозу, дозу збільшують на кількість, що дорівнює першій величині збільшення;

45 при цьому, якщо пацієнт не переносить початкову дозу, то оптимізована доза для пацієнта є меншою, ніж доза, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, додатково включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в збільшеній дозі протягом приблизно одного тижня; і

50 визначення того, чи переносить пацієнт збільшену дозу;

при цьому, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, дозу додатково збільшують на кількість, що дорівнює другій величині збільшення, причому друга величина збільшення є такою самою, або відрізняється від першої величини збільшення;

55 при цьому, якщо пацієнт не переносить збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між збільшеною дозою і першою величиною збільшення.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування сполукою 1, або її фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом, що включає цикл:

60 призначення і/або введення пацієнту збільшеної дози протягом приблизно одного тижня; додаткового збільшення дози на кількість, що дорівнює величині збільшення; і

визначення того, чи переносить пацієнт додатково збільшену дозу;

при цьому цикл повторюють доти, доки пацієнт переносить додатково збільшену дозу, причому величина збільшення в кожному повторенні циклу є тою самою, або різною; і

при цьому, якщо пацієнт не переносить додатково збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між додатково збільшеною дозою і величиною збільшення для останнього повторення циклу.

Також запропонований модуль для титрування, який дозволяє дотримуватися режиму зміни дозування лікарського засобу протягом певного періоду часу, при цьому лікарський засіб являє собою сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, що включає:

підкладку з комплектом приймальних ямок, причому вказаний комплект включає множину колонок і множину рядів;

множину наборів твердих лікарських форм, при цьому кожна тверда лікарська форма в наборі має однакову дозу лікарського засобу, яка відрізняється від дози твердої лікарської форми іншого набору, кожний набір розміщують в приймальних ямках одного з сусідніх рядів і одного з сусідніх колонок; інші набори твердих лікарських форм розміщують в інших рядах, кожний ряд відмічають, як такий, що стосується послідовного періоду часу, кожен колонку відмічають, як таку, що стосується окремого дня періоду часу, набори твердих лікарських форм із збільшеними дозами розміщують в приймальних ямках рядів, відмічених як послідовні періоди часу; і знаки, поміщені поруч з колонками і рядами, відображають загальні дні і послідовні періоди часу.

Також запропонований набір, що включає модуль для титрування, розкритий в даному документі, і інструкції, що стосуються введення лікарського засобу пацієнту, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

Також запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, що включає надання модуля для титрування, розкритого в даному документі, пацієнту, який цього потребує.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії, що включає

призначення і/або введення пацієнту сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, і

збільшення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів.

Детальний опис винаходу

При використанні в даному описі наступні слова і фрази, як правило, повинні мати значення, викладені нижче, за винятком випадків, коли з контексту, в якому вони вживаються, випливає інше.

СПОЛУКА 1: Термін «сполука 1», що вживається в даному документі означає 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)(карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтову кислоту, включаючи її кристалічні форми. Як необмежувальний приклад, сполука 1 може бути присутня в кристалічній формі, розкритій в документі WO 2009117095 (повний зміст якого включений в цей документ за допомогою посилання), яка може бути охарактеризована за допомогою одного або більше з наступних значень  $2\theta$  для піків на спектрі ПРД: 8,9, 10,8, 11,9, 15,2, 16,4, 16,8, 18,9, 20,3, 20,7 і 21,5, при цьому вказані піки можуть відрізнятися приблизно на  $\pm 0,2^\circ 2\theta$ .

Введення: Термін «введення», що вживається в даному документі, означає надання сполуки, або іншої терапії, здійснення впливу або лікування. Наприклад, медичний працівник може безпосередньо забезпечувати пацієнта сполукою у вигляді зразка або може опосередковано забезпечувати пацієнта сполукою шляхом надання усного або письмового призначення для сполуки. Крім того, наприклад, пацієнт може отримувати сполуку самостійно, без участі медичного працівника. Введення сполуки може включати або не включати фактичне засвоєння пацієнтом сполуки. У випадку, якщо пацієнт засвоює сполуку, його організм певним чином змінюється за допомогою сполуки.

Призначення: Термін «призначення», що вживається в даному документі, означає вказівку, розпорядження або рекомендацію для використання лікарського засобу або іншої терапії, впливу або лікування. У деяких варіантах здійснення медичний працівник може усно радити, рекомендувати або прописувати використання сполуки, режим дозування або інше лікування пацієнту. У цьому випадку медичний працівник може надавати або не надавати призначення для сполуки, режиму дозування або лікування. Крім того, медичний працівник може надавати або не надавати рекомендовану сполуку або лікування. Наприклад, медичний працівник може радити пацієнту, де придбати сполуку без надання сполуки. У деяких варіантах здійснення медичний працівник може надавати пацієнту призначення для сполуки, режиму дозування або лікування. Наприклад, медичний працівник може видавати письмове або усне призначення

пацієнту. Призначення може бути записане на папері або на електронному носії, наприклад, у вигляді комп'ютерного файлу, наприклад, на ручному комп'ютерному пристрої. Наприклад, медичний працівник може змінювати записане на папері або електронному носії призначення для сполуки, режиму дозування або лікування. Крім того, призначення може бути передане під час телефонної розмови (усно) або відіслане факсом (письмово) в аптеку або амбулаторію. У деяких варіантах здійснення пацієнту може бути наданий зразок сполуки або лікування. У цьому документі видача зразка сполуки означає призначення сполуки, що мається на увазі. Різні системи охорони здоров'я в світі використовують різні способи призначення і/або введення сполук або варіантів лікування, і дані способи охоплені даним винаходом.

Призначення може включати, наприклад, ім'я пацієнта і/або ідентифікаційну інформацію, таку як дата народження. Крім того, наприклад, призначення може включати назву лікарського засобу, концентрацію, дозу, частоту введення, шлях введення, число, що видається, або кількість і число повторних видач лікарського засобу, ім'я лікаря і підпис лікаря. Крім того, наприклад, призначення може містити DEA номер або номер в державному реєстрі.

Медичний працівник може бути, наприклад, лікарем, медсестрою, практикуючою медсестрою або іншим фахівцем в сфері охорони здоров'я, який може призначати або вводити сполуку (лікарські засоби) для оптимізації ваги. Крім того, термін «медичний працівник» може включати будь-кого, хто може рекомендувати, призначати, вводити або застерігати пацієнта від використання сполуки або лікарського засобу, включаючи, наприклад, співробітника страхової компанії.

Запобігати, запобігання або профілактика: Термін «запобігати», «запобігання» або «профілактика», що вживається в даному документі, наприклад, профілактика ожиріння, означає запобігання виникненню або початку розвитку одного або більше симптомів, пов'язаних з конкретним захворюванням, і не обов'язково означає повне запобігання захворюванню. Наприклад, термін «запобігати», «запобігання» або «профілактика» означає введення терапевтичного засобу на профілактичній або превентивній основі пацієнту, у якого може зрештою виявитися щонайменше один симптом захворювання або стану, але у якого ця подія поки не відбулася. Такі пацієнти можуть бути ідентифіковані на основі факторів ризику, які, як відомо, корелюють з подальшим розвитком захворювання. Альтернативно, превентивну терапію можна провести без попереднього визначення фактора ризику, як профілактичний захід. Затримку початку розвитку щонайменше одного симптому також можна вважати запобіганням або профілактикою.

Лікувати, лікування або терапія: Термін «лікувати», лікування» або «терапія», що вживається в даному документі, означає введення терапевтичного засобу пацієнту, у якого вже виявився щонайменше один симптом захворювання або стану, або у якого раніше виявлявся щонайменше один симптом захворювання або стану. Наприклад, «лікування» може включати пом'якшення, послаблення або полегшення симптомів захворювання або стану, запобігання додатковим симптомам, усунення основоположних метаболічних причин симптомів, інгібування захворювання або стану, наприклад, зупинку розвитку захворювання або стану, полегшення захворювання або стану, спричинення регресії захворювання або стану, полегшення стану, викликаного захворюванням або станом, або усунення симптомів захворювання або стану. Наприклад, термін «лікування» стосовно захворювання означає зменшення ступеню тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних з конкретним захворюванням. Таким чином, лікування захворювання необов'язково означає зменшення ступеню тяжкості всіх симптомів, пов'язаних із захворюванням, і необов'язково означає повне зменшення ступеню тяжкості одного або більше симптомів, пов'язаних із захворюванням.

Переносити: У цьому документі йдеться, що пацієнт «переносить» дозу сполуки, якщо введення даної дози даному пацієнту не призводить до неприйнятного небажаного явища або неприйнятного поєднання небажаних явищ. Фахівець в даній галузі розуміє, що переносимість є суб'єктивною категорією, і що те, що може бути переносимим для одного пацієнта, може бути непереносимим для іншого пацієнта. Наприклад, один пацієнт може бути нездатний переносити головний біль, в той час як другий пацієнт може знаходити головний біль переносимим, але бути нездатним переносити блювання, при цьому для третього пацієнта окремо головний біль або окремо блювання є переносимими, але пацієнт нездатний переносити поєднання головного болю і блювання, навіть якщо ступінь тяжкості кожного з цих явищ менший, ніж у випадку кожного з них окремо.

Небажане явище: Термін «небажане явище», що вживається в даному документі означає несприятливе медичне явище, пов'язане з лікуванням сполукою 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом або гідратом. У одному варіанті здійснення небажане явище вибирають з головного болю, нудоти, блювання і болю в щелепі. У одному варіанті здійснення

небажане явище вибирають з головного болю, нудоти, блювання, болю в щелепі, гіперемії, аномальної частоти пульсу, аномального інтервалу QT, систолічного кров'яного тиску в сидячому положенні >160 мм ртутного стовпа, діастолічного кров'яного тиску в сидячому положенні >100 мм ртутного стовпа, систолічного кров'яного тиску <90 мм ртутного стовпа, або поєднання двох або більше з переліченого вище. У одному варіанті здійснення небажане явище вибирають з болю в животі, кровотечі з носа, м'язових болів, відчуття жару, серцебиття, запаморочення, свербіжу, діареї, тиску в грудях, болі в суглобах, відчутті пощипування або поколювання в шкірі, а також зниженого кров'яного тиску. У одному варіанті здійснення небажане явище вибирають з болю в грудях, відчуття дискомфорту в грудях і еритеми.

Оптимізована доза: Термін «оптимізована доза», що вживається в даному документі, означає терапевтичну дозу, оптимізовану для потреб конкретного пацієнта, і означає найвищу дозу сполуки 1, або дозу її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, еквівалентну найвищій дозі сполуки 1, яка викликає бажану біологічну або медичну реакцію у відповідь у пацієнта, і яка може переноситися пацієнтом, що визначає сам пацієнт, необов'язково, консультуючись з медичним працівником, який лікує пацієнта. Кількість сполуки 1 в оптимізованій дозі може бути різною для різних пацієнтів. Крім того, кількість сполуки 1 може відрізнятися час від часу для конкретного пацієнта.

Підвищення дози: Термін «підвищення дози» сполуки, що вживається в даному документі означає збільшення кількості сполуки доти, доки пацієнт не припинить переносити збільшену кількість. Підвищення дози можна досягати за рахунок одного або більше збільшень дози, які можуть бути однаковими або різними. У деяких варіантах здійснення спосіб включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, в кількості, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 2 рази на добу, протягом приблизно одного тижня, з подальшим підвищенням дози, як описано в даному документі, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза. Введення оптимізованої дози два рази на добу потім можна продовжувати стільки, скільки необхідно. У деяких варіантах здійснення спосіб включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, в кількості, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу, протягом приблизно одного тижня, з подальшим підвищенням дози до кількості, еквівалентної 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, протягом приблизно одного тижня, з подальшим підвищенням дози, як описано в даному документі, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза. Введення оптимізованої дози два рази на добу потім можна продовжувати стільки, скільки необхідно.

Зрозуміло, що вираз «фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати» або вираз «фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат», що вживаються стосовно сполуки 1, охоплюють фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати сполуки 1, фармацевтично прийнятні солі сполуки 1, а також фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати фармацевтично прийнятних солей сполуки 1. Також зрозуміло, що вираз «фармацевтично прийнятні солі, сольвати і гідрати» або вираз «фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат», що використовуються стосовно сполуки 1, яке знаходиться в формі солей, охоплюють фармацевтично прийнятні сольвати і/або гідрати таких солей.

Для фахівців в даній галузі зрозуміло, що лікарські форми, описані в даному документі, можуть містити як активний компонент або сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або гідрати. Крім того, різні гідрати і сольвати сполуки 1 і її солей знайдуть застосування як проміжні сполуки при виробництві фармацевтичних композицій. Звичайні методи виготовлення і визначення відповідних гідратів і сольватів, крім тих, які згадані в даному документі, добре відомі фахівцям в даній галузі; дивись, наприклад, сторінки 202-209 в публікації K.J. Guillory, «Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids» в: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Відповідно, один з аспектів даного винаходу стосується способів призначення і/або введення гідратів і сольватів сполуки 1 і/або її фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути виділені і охарактеризовані методами, відомими в даній галузі, такими як термогравіметричний аналіз (ТГА), ТГА-мас-спектроскопія, ТГА-інфрачервона спектроскопія, порошкова рентгенівська дифракція (ПРД), титрування методом Карла Фішера, рентгенівська дифракція високого розділення тощо. Є декілька комерційних організацій, які швидко і ефективно надають послуги з визначення сольватів і гідратів на регулярній основі. Приклади компаній, що надають такі послуги, включають Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) і Aptuit (Greenwich, CT).

Даний винахід охоплює всі ізотопи атомів в даних сполуках, солях, сольватах і гідратах. Ізотопи являють собою атоми, що мають те саме атомне число, але різні масові числа. Один аспект даного винаходу включає кожне поєднання одного або більше атомів в даних сполуках,

солях, сольватах і гідратах, які замінені атомом, що має те саме атомне число, але інше масове число. Одним таким прикладом є заміна атома, що є найпоширенішим в природі ізотопом, наприклад,  $^1\text{H}$  або  $^{12}\text{C}$ , який присутній в даних сполуках, солях, сольватах і гідратах, іншим атомом, що не є найпоширенішим в природі ізотопом, наприклад,  $^2\text{H}$  або  $^3\text{H}$  (замість  $^1\text{H}$ ) або  $^{11}\text{C}$  або  $^{14}\text{C}$  (замість  $^{12}\text{C}$ ). Сіль, в якій має місце така заміна, зазвичай називають міченою ізотопом сіллю. Ізотопне мічення даних сполук, солей, сольватів і гідратів можна здійснювати з використанням будь-якого з множини методів синтезу, відомих фахівцю в даній галузі, і вважається, що фахівцям також відомі методи синтезу і доступні реагенти, необхідні для виконання такого ізотопного мічення. Як загальний приклад, і без обмеження, ізотопи водню включають  $^2\text{H}$  (дейтерій) і  $^3\text{H}$  (тритій). Ізотопи вуглецю включають  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  і  $^{14}\text{C}$ . Ізотопи азоту включають  $^{13}\text{N}$  і  $^{15}\text{N}$ . Ізотопи кисню включають  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  і  $^{18}\text{O}$ . Ізотопом фосфору є  $^{18}\text{F}$ . Ізотопом сірки є  $^{35}\text{S}$ . Ізотопом хлору є  $^{36}\text{Cl}$ . Ізотопи бромю включають  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  і  $^{82}\text{Br}$ . Ізотопи йоду включають  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  та  $^{131}\text{I}$ . Інший аспект даного винаходу включає композиції, такі як композиції, отримані в процесі синтезу, попереднього формулювання тощо, а також фармацевтичні композиції, такі як композиції, отримані з метою використання в організмі ссавця для лікування одного або більше захворювань, описаних в даному документі, що містять одну або більше з даних сполук, солей, сольватів і гідратів, при цьому природний розподіл ізотопів в композиції змінений. Інший аспект даного винаходу включає композиції і фармацевтичні композиції, що містять сполуки, солі, сольвати і гідрати, описані в даному документі, при цьому сіль збагачена в одному або більше положеннях ізотопом, який відрізняється від найпоширенішого в природі ізотопу. Способи кількісного визначення таких змін або збагачень ізотопами добре відомі, наприклад, мас-спектрометрія, і у випадку ізотопів, які є радіоактивними ізотопами, відомі додаткові методи, такі як використання детекторів радіоактивності в поєднанні з ВЕРХ або ГХ.

У даному документі термін «більше ніж» використовують взаємозамінно з символом  $>$ , і термін «менше ніж» використовують взаємозамінно з символом  $<$ . Аналогічно, термін «менше або дорівнює» використовують взаємозамінно з символом  $\leq$ .

При використанні цілого числа в описі способу, розкритого в даному документі, перед цілим числом може бути включений термін «приблизно».

У всьому тексті даного опису, якщо з контексту не впливає інше, слово «включають», або його варіації, такі як «включає» або «який/що включає», має означати включення зазначеного етапу або елемента, або цілого числа, або групи етапів або елементів, або цілих чисел, але не виключення будь-якого іншого етапу або елемента, або цілого числа, або групи елементів або цілих чисел.

У всьому тексті даного опису, якщо спеціально не зазначено інше або з контексту не впливає інше, посилання на один етап, композицію, групу етапів або групу композицій слід розуміти, як таку, що охоплює один і декілька (тобто, один або більше) з цих етапів, композицій, груп етапів або груп композицій.

Кожний варіант здійснення, описаний в даному документі, має застосовуватися, з відповідними змінами, до будь-якого і кожного іншого варіанту здійснення, якщо спеціально не зазначено інакше.

Фахівці в даній галузі розуміють, що винахід(ходи), описаний в даному документі, може піддаватися змінам і модифікаціям, крім тих, які описані конкретно. Слід розуміти, що винахід(ходи) включає всі такі варіації і модифікації. Винахід(ходи) також включає всі етапи, ознаки, композиції і сполуки, описані або зазначені в даному описі, окремо або колективно, а також будь-які і всі поєднання, або будь-які два або більше із зазначених етапів або ознак, якщо спеціально не зазначено інше.

Даний винахід (ходи) не має бути обмежений в обсязі конкретними варіантами здійснення, описаними в даному документі, які призначені виключно для ілюстративних цілей. Очевидно, що функціонально еквівалентні продукти, композиції і способи входять до обсягу винаходу(ходів), описаного в даному документі.

Зрозуміло, що деякі ознаки винаходу(ходів), які для зрозумілості описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути надані в поєднанні в одному варіанті здійснення. І навпаки, різні ознаки винаходу(ходів), які скорочено описані в контексті одного варіанту здійснення, також можуть бути надані окремо або в будь-якому відповідному частковому поєднанні. Наприклад, спосіб, який включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, може бути поділений на два способи; один, який включає призначення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, та інший, який включає введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату. Крім того, наприклад, спосіб, який включає призначення сполуки 1, або її



фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, і окремий спосіб за винаходом, що включає введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату, можуть бути об'єднані в один спосіб, який включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або гідрату.

5 Запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, що включає призначення і/або введення пацієнту, який потребує цього, сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату,

при цьому сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, вводять за схемою титрування, що включає підвищення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії, що включає

15 призначення і/або введення пацієнту сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, і

збільшення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів доти, доки не буде досягнута оптимізована доза для пацієнта.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування сполукою 1, або її фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом, що включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу, протягом приблизно одного тижня; і

25 визначення того, чи переносить пацієнт початкову дозу;

при цьому, якщо пацієнт переносить початкову дозу, дозу збільшують до дози, еквівалентної 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу;

при цьому, якщо пацієнт не переносить початкову дозу, то оптимізована доза для пацієнта є меншою, ніж доза, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу.

30 У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, додатково включає:

визначення того, чи переносить пацієнт дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу;

при цьому, якщо пацієнт переносить дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, дозу збільшують на кількість, що дорівнює першій величині збільшення;

35 при цьому, якщо пацієнт не переносить дозу, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, то оптимізована доза для пацієнта є меншою, ніж доза, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, додатково включає:

40 призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, пацієнту в збільшеній дозі протягом приблизно одного тижня; і

визначення того, чи переносить пацієнт збільшену дозу;

45 при цьому, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, дозу додатково збільшують на кількість, що дорівнює другій величині збільшення, причому друга величина збільшення є такою самою, або відрізняється від першої величини збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між збільшеною дозою і першою величиною збільшення.

Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, що включає:

50 призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, протягом приблизно одного тижня; і

визначення того, чи переносить пацієнт початкову дозу;

55 при цьому, якщо пацієнт переносить початкову дозу, дозу збільшують на кількість, що дорівнює першій величині збільшення; і

при цьому, якщо пацієнт не переносить початкову дозу, то оптимізована доза для пацієнта становить менше, ніж еквівалент 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу.

60 У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта додатково включає:

призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову, в збільшеній дозі протягом приблизно одного тижня; і визначення того, чи переносить пацієнт збільшену дозу;

5 при цьому, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, дозу додатково збільшують на кількість, що дорівнює другій величині збільшення, причому друга величина збільшення є такою самою, або відрізняється від першої величини збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між збільшеною дозою і першою величиною збільшення.

10 Також запропонований спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, що включає в себе цикл:

призначення і/або введення збільшеної дози протягом приблизно одного тижня;

додаткового збільшення дози на кількість, що дорівнює величині збільшення; і

визначення того, чи переносить пацієнт додатково збільшену дозу;

15 при цьому цикл повторюють доти, доки пацієнт переносить додатково збільшену дозу, причому величина збільшення в кожному повторенні циклу є такою самою, або різною; і

при цьому, якщо пацієнт не переносить додатково збільшену дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між додатково збільшеною дозою і величиною збільшення для останнього повторення циклу.

20 У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає призначення і/або введення пацієнту оптимізованої дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову.

У деяких варіантах здійснення підвищення дози виконують протягом приблизно 9 тижнів.

25 У деяких варіантах здійснення кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову, що вводиться пацієнту, збільшують з приблизно рівними часовими інтервалами доти, доки не буде досягнута оптимізована доза. У деяких варіантах здійснення кількість збільшують з приблизно тижневими інтервалами.

30 У деяких варіантах здійснення схема титрування включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову, в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу, протягом приблизно одного тижня і, якщо пацієнт переносить початкову дозу, збільшення дози.

У деяких варіантах здійснення схема титрування додатково включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову, в збільшеній дозі протягом приблизно одного тижня і, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, додаткове збільшення дози.

35 У деяких варіантах здійснення схема титрування включає цикл призначення і/або введення збільшеної дози протягом приблизно одного тижня, а потім додаткового збільшення дози, при цьому цикл повторюють, поки пацієнт переносить додатково збільшену дозу, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.

40 У деяких варіантах здійснення, в яких схема титрування включає цикл призначення і/або введення збільшеної дози, як описана в даному документі, цикл виконують один раз. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють двічі. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють три рази. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють чотири рази. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють п'ять разів. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють шість разів. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють сім разів. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють вісім разів. У деяких варіантах здійснення цикл повторюють дев'ять разів. У деяких варіантах здійснення цикл не повторюють.

У деяких варіантах здійснення спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії включає введення за схемою титрування, що включає цикл

50 1) призначення і/або введення протягом приблизно одного тижня дози, яка вища на величину збільшення, ніж доза для попереднього періоду, і

2) визначення того, чи переносить пацієнт вищу дозу протягом такого приблизно однотижневого періоду;

55 при цьому етапи 1) і 2) циклу повторюють доти, доки пацієнт переносить вищу дозу, причому величина збільшення при кожному повторенні циклу є такою самою, або відрізняється від попередньої величини збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить вищу дозу, то оптимізована доза для пацієнта дорівнює різниці між вищою дозою і величиною збільшення для останнього повторення циклу.

60 У деяких варіантах здійснення спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який цього потребує, включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольову, протягом більше одного періоду, кожний приблизно по

одному тижню, при цьому спосіб включає цикл

1) призначення і/або введення протягом приблизно одного тижня дози, яка вища на величину збільшення, ніж доза для попереднього періоду, і

2) визначення того, чи переносить пацієнт вищу дозу протягом такого приблизно 5 однотижневого періоду;

при цьому етапи 1) і 2) циклу повторюють доти, доки пацієнт переносить вищу дозу, причому величина збільшення при кожному повторенні циклу є такою самою, або відрізняється від попередньої величини збільшення;

при цьому, якщо пацієнт не переносить вищу дозу, то оптимізована доза для пацієнта 10 дорівнює різниці між вищою дозою і величиною збільшення для останнього повторення циклу.

У деяких варіантах здійснення циклу

1) призначення і/або введення протягом приблизно одного тижня дози, яка вища на величину збільшення, ніж доза для попереднього періоду, і

2) визначення того, чи переносить пацієнт вищу дозу протягом такого приблизно 15 однотижневого періоду,

вища доза, яка вводиться, дорівнює кількості, що вводиться два рази на добу, яка вища, ніж кількість, що вводиться два рази на добу в попередньому періоді, і визначення того, чи переносить пацієнт вищу дозу, включає:

а) визначення того, чи переносить пацієнт вищу кількість, що вводиться два рази на добу;

б) якщо пацієнт не переносить вищу кількість, що вводиться два рази на добу, введення 20 пацієнту вищої кількості один раз на добу;

с) якщо пацієнт переносить вищу кількість, що вводиться один раз на добу, повторне введення пацієнту вищої кількості два рази на добу; і

д) визначення того, чи переносить пацієнт вищу кількість, що повторно вводиться два рази 25 на добу.

У деяких варіантах здійснення визначення того, чи переносить пацієнт вищу дозу, включає:

а) визначення того, чи переносить пацієнт вищу кількість, що вводиться два рази на добу;

б) якщо пацієнт не переносить вищу кількість, що вводиться два рази на добу, введення 30 пацієнту вищої кількості один раз на добу;

с) якщо пацієнт переносить вищу кількість, що вводиться один раз на добу, повторне введення пацієнту вищої кількості два рази на добу; і

д) визначення того, чи переносить пацієнт вищу кількість, що повторно вводиться два рази 35 на добу.

У деяких варіантах здійснення пацієнт не переносить початкову дозу, і оптимізована доза 40 сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, становить менше, ніж еквівалент 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу. У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1, що вводиться з частотою, меншою ніж два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично 45 прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 один раз на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично 50 прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,02 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,03 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,04 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично 55 прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,06 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,08 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично 60 прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,1 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,2 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,3 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення оптимізована доза сполуки 1, або її фармацевтично 65 прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентна 0,6 мг сполуки 1 два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, вводять перорально.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули або таблетки, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, являє собою сполуку 1, або її гідрат або сольват.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, являє собою сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,02 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,03 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,04 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,06 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,08 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,1 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,2 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,3 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,6 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення запропонована фармацевтична композиція, що містить кількість сполуку 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01-0,6 мг сполуку 1, наприклад, 0,01-0,3 мг сполуку 1, наприклад, 0,01-0,2 мг сполуку 1, наприклад, 0,01-0,1 мг сполуку 1, наприклад, 0,02-0,08 мг сполуку 1, наприклад, 0,03-0,06 мг сполуку 1, наприклад, 0,04 мг сполуку 1.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції композиція має форму капсули або таблетки. У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції композиція має форму капсули. У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції композиція має форму таблетки.

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) має багатофакторну патологію. Вазоконстрикція, ремоделювання стінок легених судин і тромбоз сприяють зростанню легеневого судинного опору при ЛАГ [Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S.]

Сполуки, розкриті в даному документі, корисні для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та її симптомів. Відомо, що ЛАГ включає такі форми легеневої артеріальної гіпертензії, описані в клінічній класифікації легеневої артеріальної гіпертензії за версією Всесвітньої Організації Охорони здоров'я (ВОЗ) в 2003 р.: ідіопатична ЛАГ (ІЛАГ); сімейна ЛАГ (СЛАГ); ЛАГ, асоційована з іншими станами (АЛАГ), наприклад, ЛАГ, асоційована з колагенозом судин, ЛАГ, асоційована з вродженими системно-легеними шунтами, ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією, ЛАГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, ЛАГ, асоційована з прийомом лікарських засобів або токсинів, або ЛАГ, асоційованою з іншими станами; а також ЛАГ,

асоційована зі значним ураженням вен або капілярів.

Ідіопатична ЛАГ означає ЛАГ з невстановлених причин.

Сімейна ЛАГ означає ЛАГ, для якої спадкова передача припускається або документально підтверджена.

5 ЛАГ, асоційована з колагенозом судин, включає ЛАГ, асоційовану зі склеродермією, ЛАГ, асоційовану з CREST-синдромом (кальциноз шкіри, феномен Рейно, езофагеальна дисфункція, склеродактилія і телеангієктазія), ЛАГ, асоційовану з системним червоним вовчаком (СЧВ), ЛАГ, асоційовану з ревматоїдним артритом, ЛАГ, асоційовану з артеріїтом Такаюсу, ЛАГ, асоційовану з поліміозитом, і ЛАГ, асоційовану з дерматоміозитом.

10 ЛАГ, асоційована з вродженими системно-легеневими шунтами, включає ЛАГ, асоційовану з атріальним септичним дефектом (АСД), ЛАГ, асоційовану з вентрикулярним септичним дефектом (ВСД) і ЛАГ, асоційовану з незарощенням артеріального протоку.

15 ЛАГ, асоційована з прийомом лікарських засобів або токсинів, включає ЛАГ, асоційовану з прийомом амінорексу, ЛАГ, асоційовану з прийомом сполуки фенфлураміну (наприклад, ЛАГ, асоційовану з прийомом фенфлураміну, або ЛАГ, асоційовану з прийомом дексфенфлураміну), ЛАГ, асоційовану з прийомом деяких токсичних масел (наприклад, ЛАГ, асоційовану з прийомом ріпакової олії), ЛАГ, асоційовану з прийомом алкалоїдів піролізидину (наприклад, ЛАГ, асоційовану з прийомом ройбушу), і ЛАГ, асоційовану з прийомом монокроталіну.

20 ЛАГ, асоційована з іншими станами, включає ЛАГ, асоційовану із захворюванням щитовидної залози, ЛАГ, асоційовану з глікогенозом, ЛАГ, асоційовану з хворобою Гоше, ЛАГ, асоційовану зі спадковою геморагічною телеангієктазією, ЛАГ, асоційовану з гемоглобінопатією, ЛАГ, асоційовану з мієлопроліферативним захворюванням, і ЛАГ, асоційовану зі спленектомією.

25 ЛАГ, асоційована зі значним ураженням вен або капілярів, включає ЛАГ, асоційовану з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ) і ЛАГ, асоційовану з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ). [Дивись, наприклад, Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126: 14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2: 369-399; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28: 127-142; Taichman et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28: 1-22.]

30 Докази зв'язку ЛАГ зі склеродермією і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Badesch et al. [Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132: 425-434]. Докази зв'язку ЛАГ з колагенозом, змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ), системним червоним вовчаком (СЧВ), синдромом Шегрена і CREST-синдромом, і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Humbert et al. [Eur. Respir. J., 1999, 13: 1351-1356]. Докази зв'язку ЛАГ з CREST-синдромом і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Miwa et al. [Int. Heart J., 2007, 48: 417-422]. Докази зв'язку ЛАГ з ВКВ і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Robbins et al. [Chest, 2000, 117: 14-18]. Докази зв'язку ЛАГ з ВІЛ-інфекцією і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Aguilar et al. [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2000, 162: 1846-1850]. Докази зв'язку ЛАГ з вродженими вадами серця (включаючи АСД, ВСД і незарощення артеріального протоку) і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Rosenzweig et al. [Circulation, 1999, 99: 1858-1865]. Докази зв'язку ЛАГ з прийомом фенфлураміну і дексфенфлураміну, анорексигенів, описані в публікації Archer et al. [Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998, 158: 1061-1067]. Докази зв'язку ЛАГ зі спадковою геморагічною телеангієктазією описані в публікації McGoon et al. [Chest, 2004, 126: 14-34]. Докази зв'язку ЛАГ зі спленектомією описані в публікації Hooper et al. [Ann. Intern. Med., 1999, 130: 506-509]. Докази зв'язку ЛАГ з портальною гіпертензією і позитивний ефект агоніста рецептора PGI<sub>2</sub> на ЛАГ описані в публікації Hooper et al. [Eur. Respir. J., 2005, 25: 502-508].

50 Симптоми ЛАГ включають диспное, стенокардію, непритомність і набряк [McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431]. Сполуки, розкриті в даному документі, корисні для лікування симптомів ЛАГ.

У деяких варіантах здійснення легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) вибирають з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраного з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артрити, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангієктазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним









У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,03 мг сполуки 1, два рази на добу.

5 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,04 мг сполуки 1, два рази на добу.

10 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,06 мг сполуки 1, два рази на добу.

15 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,08 мг сполуки 1, два рази на добу.

20 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,1 мг сполуки 1, два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,2 мг сполуки 1, два рази на добу.

25 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,3 мг сполуки 1, два рази на добу.

30 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,6 мг сполуки 1, два рази на добу.

35 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01-0,6 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,3 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,2 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,1 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,02-0,08 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,03-0,06 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,04 мг сполуки 1 два рази на добу.

40 У деяких варіантах здійснення способів лікування ЛАГ сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули або таблетки, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді таблетки.

45 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ) у пацієнта, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1, один раз на добу.

60 У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з:





і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ) у пацієнта, який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,6 мг сполуки 1, два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення способів лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчак (СЧВ), ревматоїдного артрити, артеріїту Такаясу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВВД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули або таблетки, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули. У деяких варіантах здійснення, сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді таблетки.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1, один раз на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,02 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,03 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,04 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,06 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,08 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для

лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,1 мг сполуки 1, два рази на добу.

5 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,2 мг сполуки 1, два рази на добу.

10 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,3 мг сполуки 1, два рази на добу.

15 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,6 мг сполуки 1, два рази на добу.

20 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, яке включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01-0,6 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,3 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,2 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,01-0,1 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,02-0,08 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,03-0,06 мг сполуки 1, два рази на добу, наприклад, 0,04 мг сполуки 1 два рази на добу.

25 У деяких варіантах здійснення способів лікування ЛАГ сполука 1, або її фармацевтично прийнята сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули або таблетки, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнята сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули. У деяких варіантах здійснення, сполука 1, або її фармацевтично прийнята сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді таблетки.

30 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаясу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який

45 включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1, один раз на добу.

50 Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаясу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта;

55 ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який

60 включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість

сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, еквівалентну 0,01 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо́ж запропо́новане засто́сування спо́луки 1, або її фарма́цевтично при́йнятної со́лі, гі́драту або со́львату, опи́саних в да́ному докю́менті, у ви́робництві лі́карського за́соби для лі́куванн́я ЛАГ, ви́браної з: ідіопати́чної ЛАГ; сі́мейної ЛАГ; ЛАГ, асо́ційованої з ко́лагено́зом суди́н, ви́браним з: скле́родермі́ї, CREST-сіндрому, систе́много че́рвоного во́вчака (СЧВ), ре́вматої́дного а́ртриту, а́ртеріїту Така́ясу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асо́ційованої з вродже́ним поро́ком се́рця, ви́браним з: а́тріального се́птичного де́фекту (АСД), ве́нтрикуля́рного се́птичного де́фекту (ВСД) і не́зароще́ння а́ртеріального про́току у па́цієнта; ЛАГ, асо́ційованої з порта́льною гі́пертензі́єю; ЛАГ, асо́ційованої з ВІЛ-інфе́кцією; ЛАГ, асо́ційованої з при́йомом лі́карського за́соби або то́ксину; ЛАГ, асо́ційованої зі спа́дковою ге́морагі́чною телеа́нгієктазі́єю; ЛАГ, асо́ційованої зі спле́нектомі́єю; ЛАГ, асо́ційованої зі значи́м ураже́нням ве́н або ка́піля́рів; ЛАГ, асо́ційованої з ле́геневою ве́нооклю́зійною хворобо́ю (ЛВОХ); і ЛАГ, асо́ційованої з ле́гени́м ка́піля́рним ге́мангіо́матозом (ЛКГ), які́й вклю́чає при́значе́ння і/або вве́дення па́цієнту фарма́цевтичної ко́мпозиції, що мі́стить кі́лька сполу́ки 1, або її фарма́цевтично при́йнятної со́лі, гі́драту або со́львату, екві́валентну 0,02 мг спо́луки 1, два́ рази на добу́.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтичної прийнятної солі, гідрату або сольовату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, еквівалентну 0,03 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажко запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,04 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість

сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, еквівалентну 0,06 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеним капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,08 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеним капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,1 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеним капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,2 мг сполуки 1, два рази на добу.

Тажо запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеним капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість

сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,3 мг сполуки 1, два рази на добу.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), який включає призначення і/або введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить кількість сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, еквівалентну 0,6 мг сполуки 1, два рази на добу.

У деяких варіантах здійснення застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули або таблетки, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді капсули. У деяких варіантах здійснення, сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват, сформульована у вигляді таблетки.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції або способу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, ефективна для створення різниці щонайменше приблизно 40 метрів в 6MWD відносно показників 6MWD до введення дози.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції або способу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, ефективна для створення різниці щонайменше приблизно 45 метрів в 6MWD відносно показників 6MWD до введення дози.



У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції або способу для лікування ЛАГ, вибраної з: ідіопатичної ЛАГ; сімейної ЛАГ; ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчака (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту; ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріального протоку у пацієнта; ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією; ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією; ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину; ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією; ЛАГ, асоційованої зі спленектомією; ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів; ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і ЛАГ, асоційованої з легеневим капілярним гемангіоматозом (ЛКГ), доза сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, ефективна для створення різниці щонайменше приблизно 50 метрів в 6MWD відносно показників 6MWD до введення дози.

При використанні в даному документі термін «6MWD» означає «дистанція шестихвилинної ходьби», тобто, дистанція, яку пацієнт проходить за шестихвилинний період часу. У деяких варіантах здійснення 6MWD являє собою дистанцію, яку пацієнт проходить протягом шести хвилин в приміщенні. У деяких варіантах здійснення 6MWD являє собою дистанцію, яку пацієнт проходить протягом шести хвилин по рівній поверхні в приміщенні, тобто, приблизно від 15 до приблизно 50 метрів в довжину, повертаючись навколо щоразу, коли досягає задану точку повороту на поверхні.

У деяких варіантах здійснення 6MWD визначають відповідно до посібника Американського товариства фахівців в галузі торакальної медицини при проведенні тесту шестихвилинної ходьби («6MWT»), описаного в публікації Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 166, p. 111-117, 2002; DOI: 10.1164/rccm.166/1/111, повний зміст якої включений до цього документу за допомогою посилання; також доступного на сайті <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/sixminute.pdf>.

У деяких варіантах здійснення 6MWD обладнання, яке може бути використане або знаходитися поблизу, може включати обладнання для вимірювання насичення крові  $O_2$  і налобні датчики; таймер зворотного відліку або секундомір; механічний лічильник пройдених кіл; два більш невеликих конуса для вказання точок повороту; крісло, яке можна пересувати вздовж маршруту ходьби; робочий бланк; джерело кисню; телефон і автоматизований електронний дефібрилятор. Суб'єкт може підготуватися до 6MWT, надягнувши зручний одяг і придатне для ходьби взуття; використати будь-які допоміжні пристрої для ходьби, такі як палиця або ходунки; продовжувати використовувати будь-який режим лікування, в тому числі, прийом сполуки 1 перед початком 6MWT; приймати легку їжу перед ранніми ранковими або ранніми полудневими 6MWT і уникати енергійних фізичних вправ за 2 години до початку тесту. Перед проведенням тесту суб'єкт може сидіти відпочивати в кріслі, розташованому поруч зі стартовою позицією, протягом щонайменше 10 хвилин. Інформація, яка може бути записана, включає одне або більше з наступного: стартова позиція, довжина коридору, напрямок руху суб'єкта, час тесту і загальний стан здоров'я суб'єкта.

Тест 6MWT може бути негайно припинений з наступних причин: (1) біль в грудях, (2) непереносиме диспное, (3) судоми ніг, (4), нетверда хитка хода (5) рясне потовиділення і (6) блідість або блідий колір обличчя. Суб'єкти, яким необхідне додаткове постачання киснем, мають вдихати постійну дозу кисню протягом щонайменше 15 хвилин до вимірювання насичення крові  $O_2$  і до завершення тесту 6MWT. Абсолютні протипоказання для проведення тесту 6MWT включають наступне: нестабільну стенокардію протягом попереднього місяця і інфаркт міокарда протягом попереднього місяця. Відносні протипоказання включають ЧСС в стані спокою більше 120, сКТ більше 180 мм ртутного стовпа і дКТ більше 100 мм ртутного стовпа.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, що включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, або її фармацевтичної композиції, за схемою титрування, розкритою в даному документі. Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ЛАГ, що включає введення сполуки 1 за схемою титрування, розкритою в даному документі.

Також запропоноване застосування сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, описаних в даному документі, у виробництві лікарського засобу для лікування ідіопатичної ЛАГ, що включає призначення і/або введення сполуки 1, або її













призначення або введення пацієнту оптимізованої дози два рази на добу протягом часу, достатнього для досягнення різниці щонайменше приблизно 40 метрів в 6MWD у пацієнта відносно показників 6MWD до введення початкової дози.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає

призначення і/або введення пацієнту, який цього потребує, сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, розкритій в даному документі;

введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, за схемою титрування, розкритою в даному документі, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза; і

призначення або введення пацієнту оптимізованої дози два рази на добу протягом часу, достатнього для досягнення різниці щонайменше приблизно 45 метрів в 6MWD у пацієнта відносно показників 6MWD до введення початкової дози.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає

призначення і/або введення пацієнту, який цього потребує, сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, розкритій в даному документі;

введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, за схемою титрування, розкритою в даному документі, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза; і

призначення або введення пацієнту оптимізованої дози два рази на добу протягом часу, достатнього для досягнення різниці щонайменше приблизно 50 метрів в 6MWD у пацієнта відносно показників 6MWD до введення початкової дози.

У деяких варіантах здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає призначення і/або введення пацієнту, який цього потребує, сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, розкритій в даному документі; і введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, за схемою титрування, розкритою в даному документі, доти, доки не буде досягнута оптимізована доза, при цьому схема титрування включає підвищення дози сполуки 1, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, протягом періоду часу не більше приблизно дев'яти тижнів доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.

Також запропонований модуль для титрування, який дозволяє дотримуватися режиму зміни дозування лікарського засобу протягом певного періоду часу, при цьому лікарський засіб являє собою сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, що включає:

підкладку з комплектом приймальних ямок, причому зазначений комплект включає множину колонок і множину рядів;

множина наборів твердих лікарських форм, при цьому кожна тверда лікарська форма в наборі має однакову дозу лікарського засобу, яка відрізняється від дози твердої лікарської форми іншого набору, кожний набір розміщують в приймальних ямках одного з сусідніх рядів і одного з сусідніх колонок; інші набори твердих лікарських форм розміщують в інших рядах, кожний ряд відмічають, як такий, що стосується послідовного періоду часу, кожну колонку відмічають, як таку, що стосується окремого дня періоду часу, набори твердих лікарських форм із збільшеними дозами розміщують в приймальних ямках рядів, відмічених як послідовні періоди часу; і знаки, поміщені поруч з колонками і рядами, відображають загальні дні і послідовні періоди часу.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,01 мг кожна, розміщують в приймальних ямках першого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,02 мг кожна, розміщують в приймальних ямках другого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,03 мг кожна, розміщують в приймальних ямках третього ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,04 мг кожна, розміщують в приймальних ямках четвертого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,06 мг кожна, розміщують в приймальних ямках п'ятого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,08 мг кожна, розміщують в приймальних ямках шостого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,1 мг кожна, розміщують в приймальних ямках сьомого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,2 мг кожна, розміщують в приймальних ямках восьмого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множину доз, по 0,3 мг кожна,



розміщують в приймальних ямках дев'ятого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,6 мг кожна, розміщують в приймальних ямках десятого ряду.

5 У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,01 мг кожна, розміщують в приймальних ямках першого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,01 мг кожна, розміщують в приймальних ямках другого ряду, при цьому кількість доз, розміщених в приймальних ямках другого ряду, в два рази перевищує кількість доз, розміщених в приймальних ямках першого ряду.

10 У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,02 мг кожна, розміщують в приймальних ямках третього ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,03 мг кожна, розміщують в приймальних ямках четвертого ряду.

15 У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,04 мг кожна, розміщують в приймальних ямках п'ятого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,06 мг кожна, розміщують в приймальних ямках шостого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,08 мг кожна, розміщують в приймальних ямках сьомого ряду.

20 У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,1 мг кожна, розміщують в приймальних ямках восьмого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,2 мг кожна, розміщують в приймальних ямках дев'ятого ряду.

25 У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,3 мг кожна, розміщують в приймальних ямках десятого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування множини доз, по 0,6 мг кожна, розміщують в приймальних ямках одинадцятого ряду.

У деяких варіантах здійснення модуля для титрування кожний період часу становить приблизно один тиждень.

30 Також запропонований спосіб «комбінованої» терапії, який включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, сольвату або гідрату, в комбінації з щонайменше одним відомим фармацевтичним засобом. Також запропонований спосіб «комбінованої» терапії, який включає призначення і/або введення сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, сольвату або гідрату, в поєднанні з щонайменше одним відомим фармацевтичним засобом, описаним в даному документі, і фармацевтично прийнятним носієм. Термін «комбінація», що вживається в даному документі стосовно комбінацій лікарських засобів і/або комбінацій сполуки 1, або її фармацевтично прийнятої солі, сольвату або гідрату, з щонайменше одним додатковим фармацевтичним засобом означає (1) препарат, який складається з двох або більше компонентів, тобто, лікарський засіб/пристрій, біологічний препарат/пристрій, лікарський засіб/біологічний препарат або лікарський засіб/пристрій/біологічний препарат, які фізично, хімічно або іншим чином поєднані або змішані і вироблені як єдине ціле; (2) два або більше окремих препаратів, упакованих спільно в одній упаковці або у вигляді модуля, і що складаються з лікарських засобів і пристроїв, пристроїв і біологічних препаратів, або біологічних препаратів і лікарських засобів; (3) лікарський засіб, пристрій або біологічний препарат, упаковані окремо, які, відповідно до їхнього дослідницького плану або запропонованого маркування, призначені для використання тільки спільно із затвердженим, конкретно вказаним лікарським засобом, пристроєм або біологічним препаратом, при цьому обидва необхідні для здійснення наміченого застосування, призначення або ефекту, і при цьому після затвердження запропонованого препарату, маркування затвердженого препарату має бути змінена, наприклад, для відображення змін в планованому застосуванні, лікарській формі, концентрації, шляху введення, або значної зміни в дозі; або (4) будь-який досліджуваний лікарський засіб, пристрій або біологічний препарат, упакований окремо, який, відповідно до його запропонованого маркування, призначений для використання тільки спільно з іншим, конкретно вказаним досліджуваним лікарським засобом, пристроєм або біологічним препаратом, при цьому обидва необхідні для здійснення наміченого застосування, призначення або ефекту. Комбінації включають, без обмеження, комбінований препарат з фіксованим дозуванням (КФД), в якому два або більше окремих лікарських компонентів поєднані в одній лікарській формі; спільно упаковані препарати, що включають два або більше окремих лікарських препаратів в їхніх кінцевих лікарських формах, упакованих спільно, з відповідним маркуванням, що вказує на комбіноване застосування; і засіб додаткової терапії, в

60

цьому випадку пацієнт приймає в підтримуючому режимі другий лікарський препарат, який він використовує спільно (тобто, додатково) з першим лікарським препаратом, хоча відносні дози не є фіксованими, і лікарські засоби або біологічні препарати не обов'язково приймають в той самий час. Засоби додаткової терапії можуть бути упаковані спільно, і можуть бути або не бути

марковані для одночасного використання.

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, вводять у поєднанні з тромболітичним терапевтичним засобом, наприклад, тканинним активатором плазміногена (t-PA), для забезпечення кардіопротекції після ІМ або постішемічної дисфункції міокарда, або захисту від ішемічного пошкодження в процесі черезшкірного втручання на коронарних судинах тощо, включаючи ускладнення цих станів. Агоністи рецептора PGI<sub>2</sub> також можуть бути використані в антитромбоцитарній терапії в поєднанні, наприклад, з альфа-токоферолом (вітаміном Е), ехістатином (дезінтегрином) або, при станах гіперкоагуляції, гепарином. [Дивись, наприклад, Chan., J. Nutr., 1998, 128: 1593-1596; Mardla et al., Platelets, 2004, 15: 319-324; Bernabei et al., Ann. Thorac. Surg., 1995, 59: 149-153; Gainza et al., J. Nephrol., 2006, 19: 648-655].

У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, вводять спільно з щонайменше одним фармацевтичним засобом, який, як відомо, запобігає, або лікує одне або більше з несприятливих явищ, описаних в даному документі.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою засіб для тромболітичної терапії. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для тромболітичної терапії сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для тромболітичної терапії сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для тромболітичної терапії сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою тканинний активатор плазміногена. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і тканинний активатор плазміногена сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і тканинний активатор плазміногена сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і тканинний активатор плазміногена сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою засіб для антитромбоцитарної терапії. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою засіб для антитромбоцитарної терапії. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і засіб для антитромбоцитарної терапії сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою альфа-токоферол. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і альфа-токоферол сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і альфа-токоферол сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і альфа-токоферол сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою ехістатин. У деяких варіантах здійснення сполуку 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і ехістатин сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим

дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і ехістатин сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і ехістатин сформульовані для додаткової терапії.

5 У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою гепарин. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і гепарин сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і гепарин сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких  
10 варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і гепарин сформульовані для додаткової терапії.

У деяких варіантах здійснення щонайменше один фармацевтичний засіб являє собою щонайменше один фармацевтичний засіб, який, як відомо, запобігає і/або лікує одне або більше з несприятливих явищ, описаних в даному документі. У деяких варіантах здійснення сполука 1,  
15 або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і щонайменше один фармацевтичний засіб, який, як відомо, запобігає і/або лікує одне або більше з несприятливих явищ, описаних в даному документі, сформульовані у вигляді комбінованого препарату з фіксованим дозуванням. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і щонайменше один фармацевтичний засіб, який, як відомо, запобігає і/або лікує одне  
20 або більше з несприятливих явищ, описаних в даному документі, сформульовані у вигляді спільно упакованих препаратів. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або гідрат, і щонайменше один фармацевтичний засіб, який, як відомо, запобігає і/або лікує одне або більше з несприятливих явищ, описаних в даному документі, сформульовані для додаткової терапії.

25 Також запропонований набір, який включає модуль для титрування, розкритий в даному документі, і інструкції, що стосуються введення лікарського засобу пацієнту, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

Також запропонований спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає надання модуля для титрування, розкритого в даному документі, пацієнту, який цього потребує.

30 У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, вводять у вигляді таблетки або капсули, придатної для перорального введення. У деяких варіантах здійснення сполука 1, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрат, вводять у вигляді капсули, придатної для перорального введення.

В таблетках і капсулах для перорального введення можна використати загальноприйняті експіцієнти, такі як зв'язувальні речовини, наповнювачі, прийнятні зволожувальні засоби, змашувальні засоби і дезінтегруючі засоби для таблетування. Рідкі препарати для перорального введення можуть мати форму розчинів, емульсій, водних або масляних суспензій і сиропів. Альтернативно, пероральні препарати можуть мати форму сухого порошку, який може  
40 бути відновлений у воді або іншому придатному рідкому середовищі перед використанням. В рідкі препарати можуть бути додатково включені такі добавки, як суспендуючі засоби або емульгатори, неводні середовища (включаючи харчові масла), консерванти, а також смаково-ароматичні добавки і барвники. Парентеральні лікарські форми можуть бути отримані шляхом розчинення сполука у відповідному рідкому середовищі і стерилізації фільтруванням розчину перед заповненням ним відповідного флакону або ампули, з подальшою герметизацією. Це  
45 лише декілька прикладів багатьох придатних способів, добре відомих в даній галузі, для отримання лікарських форм. Придатні фармацевтично прийнятні носії, крім тих, які згадані в даному документі, відомі в даній галузі; наприклад, дивись Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20-те видання, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (під редакцією Gennaro et al.).

Хоча можливо, що в альтернативному варіанті застосування для використання з метою  
50 профілактики або лікування сполука може бути введена у вигляді сирого матеріалу або чистої хімічної речовини, переважно, проте, надавати сполуку або активні інгредієнти у вигляді фармацевтичного препарату або композиції, що додатково містять фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтичні препарати включають препарати, придатні для перорального, ректального,  
55 назального, топічного (включаючи трансбукальне і під'язикове), вагінального або парентерального (включаючи внутрішньом'язове, підшкірне і внутрішньовенне) введення, або препарати в формі, придатній для введення інгаляцією, інсуфляцією або за допомогою черезшкірного пластиру. Черезшкірні пластири вивільняють лікарський засіб з контрольованою швидкістю, за рахунок цього абсорбція лікарського засобу відбувається ефективно, з  
60 мінімальною деградацією лікарського засобу. Як правило, черезшкірні пластири включають

непроникний шар підкладки, липкий шар, що приклеюється при одноразовому натисненні і захисний шар з покривною плівкою, що видаляється. Фахівцям в даній галузі знайомі і зрозумілі методи, придатні для виготовлення ефективного черезшкірного пластиру, що відповідає конкретним потребам.

5 Сполуки, запропоновані в даному документі, спільно із загальноприйнятим ад'ювантом, носієм або розріджувачем можна переводити в форму фармацевтичних препаратів і стандартних лікарських форм, і можна використовувати у вигляді твердих форм, таких як таблетки або заповнені капсули, або рідин, таких як розчини, суспензії, емульсії, еліксири, гелі або заповнені рідинами капсули, для перорального введення, в формі супозиторіїв для ректального введення або в формі стерильних ін'єкційних препаратів для парентерального (включаючи підшкірне) введення. Такі фармацевтичні композиції та їхні стандартні лікарські форми можуть містити загальноприйняті інгредієнти в загальноприйнятих пропорціях, з додаванням або без додавання додаткових активних сполук або елементів, і такі стандартні лікарські форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнта, яка відповідає передбачуваному діапазону добових доз для введення.

10 Фармацевтична композиція для перорального введення може мати форму, наприклад, таблетки, капсули, суспензії або рідин. Фармацевтична композиція переважно виконана в стандартній лікарській формі, що містить конкретну кількість активного інгредієнта. Прикладами таких стандартних лікарських форм є капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензії із загальноприйнятими добавками, такими як лактоза, маніт, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; зі зв'язувальними речовинами, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; з розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрій-карбоксиметилцелюлоза, і зі змашувальними засобами, такими як тальк або стеарат магнію. Активний інгредієнт також можна вводити ін'єкцією у вигляді композиції, в якій, наприклад, сольовий розчин, декстроза або вода можуть бути використані як відповідний фармацевтично прийнятний носій.

25 Сполуки, запропоновані в даному документі, можна вводити у вигляді найрізноманітніших пероральних і парентеральних лікарських форм. Для фахівців в даній галузі буде зрозуміло, що лікарські форми можуть містити як активний компонент або сполуку, запропоновану в даному документі, або фармацевтично прийнятну сіль, сольват або гідрати сполуки, запропонованої в даному документі.

Деякі варіанти здійснення включають спосіб отримання фармацевтичної композиції для «комбінованої терапії», що включає змішування щонайменше однієї сполуки за будь-яким з варіантів здійснення, розкритих в даному документі, з щонайменше одним відомим фармацевтичним засобом, описаним в даному документі, і фармацевтично прийнятним носієм.

35 Додаткові варіанти здійснення включають варіант здійснення, описаний в подальшому прикладі, який жодним чином не треба розглядати, як такий, що обмежує винахід.

Приклад 1 - Дослідження дії одноразових зростаючих доз у здорових суб'єктів

40 Дане дослідження являло собою рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження фази 1 із залученням чотирьох груп, по 8 суб'єктів в кожній групі (2 суб'єктам було призначене введення плацебо, і 6 суб'єктів мали отримувати сполуку 1). Суб'єкти в кожній групі мали отримувати одноразову дозу замаскованого досліджуваного препарату в режимі зростаючих доз; дозування починали з 0,1 мг.

45 Всі включені в дослідження суб'єкти отримували одну пероральну дозу досліджуваного препарату (сполука 1 або плацебо). Ескалацію дози сповільнювали або припиняли, якщо ситуація виходила за рамки попередньо встановлених критеріїв безпеки, що ґрунтуються на пікових рівнях експозиції в плазмі, зміні кров'яного тиску або виникненні небажаних явищ (НЯ). Ескалація дози була припинена при виникненні НЯ у вигляді тривалої нудоти та інтенсивного блювання, що відчували суб'єкти у 2-й групі (0,2 мг сполуки 1). Були додані дві групи прийому нижчих доз, для яких дози сполуки 1 становили 0,05 мг і 0,03, відповідно.

50 Після введення дози в кожній групі контролювали наступні параметри безпеки: основні показники стану організму, результати клінічних лабораторних аналізів щодо визначення біохімічних показників сироватки, результати аналізів крові і сечі, ЕКГ у 12 відведеннях, концентрацію в плазмі сполуки 1 і НЯ. Для сполуки 1 контролювали і розраховували фармакокінетичні параметри.

Небажані явища

Зведені дані щодо небажаних явищ, які спостерігалися в даному дослідженні, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

## а) Зведені дані щодо небажаних явищ

	Плацебо	0,03 мг	0,05 мг	0,1 мг	0,2 мг
Кількість суб'єктів	8	6	6	6	6
Кількість суб'єктів, що повідомили про НЯ	3	2	5	6	6
Світлобоязнь	0	0	1	0	0
Нудота	0	0	1	2	3
Блювання	0	0	0	2	6
Біль в животі	0	0	1	1	0
Діарея	0	0	0	0	1
Біль в щелепі	0	0	2	3	1
Біль в шиї	0	0	0	1	0
М'язові спазми	0	0	0	0	1
Біль в кінцівках	0	0	0	0	1
Головний біль	3	2	5	5	5
Запаморочення	0	0	0	1	0
Кашель	1	0	0	0	0
Біль в ротоглотці	0	0	0	0	1
Гіперемія	0	0	1	1	2

На кожному рівні узагальнення в таблиці 1а), суб'єктів, що повідомляли про більше ніж одне явище, рахували тільки один раз.

- 5 б) Кількість суб'єктів, що повідомляли про НЯ, що мають безпосередній зв'язок з досліджуванним препаратом

	Плацебо	0,03 мг	0,05 мг	0,1 мг	0,2 мг
Ймовірно, пов'язані	0	0	0	1	6
Можливо, пов'язані	1	2	5	4	0
Ймовірно, не пов'язані	0	0	0	0	0
Точно не пов'язані	2	0	0	1	0

## Приклад 2 - Дослідження дії багаторазових зростаючих доз у здорових суб'єктів

- 10 Дане дослідження являло собою рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, з багаторазовими дозами дослідження титрування дози фази 1. Був використаний 6-денний інтервал титрування, з введенням кожної дози протягом щонайменше 5 днів. Однією з цілей дослідження було визначення ефекту титрування дози на несприятливі явища.

- 15 У кожній з двох груп суб'єктів, групі 1 і групі 2, суб'єкти отримували кожний рівень дози протягом 5 днів, за винятком останнього рівня дози, яку вводили протягом 7 днів.

У протокол дослідження була внесена поправка для включення в дослідження додаткової групи, групи 3, з метою оцінки іншого режиму ескалації дози, як описано нижче.

- 20 Групи 1 і 2: Дві групи по 15 суб'єктів були сформовані і була проведена рандомізація для отримання плацебо (5 суб'єктів в групі) або початкової дози 0,05 мг сполуки 1 (10 суб'єктів в групі) в день 1. Введення дози один раз на добу (q.d.) продовжували протягом 5 днів. Якщо суб'єкти переносили дозу, наступну ескалацію дози (плацебо або 0,1 мг сполуки 1, q.d.) проводили в день 6, і цю дозу вводили щодня до дня 10. Подальші ескалації дози проводили аналогічним чином на кожний 6-й день, в цілому до 3 додаткових ескалацій дози, у разі їхньої переносимості (плацебо або 0,2, 0,3 і 0,4 мг сполуки 1), зі збереженням кінцевої дози протягом 7 днів. Доза могла бути зменшена («деескалація») або збільшена («реескалація») за результатами оцінки безпеки і переносимості.

- 30 Група 3: Одна група з 25 суб'єктів (5 для плацебо і 20 для активної субстанції) була сформована і була проведена рандомізація в день 1 для отримання початкової дози 0,01 мг сполуки 1 або плацебо два рази на добу. Введення дози два рази на добу продовжували протягом 5 днів. Якщо суб'єкти переносили дозу, наступну ескалацію дози (плацебо або 0,02 мг сполуки 1 два рази на добу) проводили в день 6, і цю дозу вводили щодня до дня 10. Подальші ескалації дози проводили аналогічним чином на кожний 6-й день, в цілому до 4 додаткових

ескалацій дози, у разі їхньої переносимості (плацебо або 0,03, 0,04, 0,05 і 0,07 мг сполуки 1 два рази на добу). Доза могла бути зменшена («деескалація») або збільшена («реескалація») за результатами оцінки безпеки і переносимості. Тестованими дозами в даній групі були дози 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05 і 0,07 мг, які вводилися два рази на добу, що складало сумарну добову дозу 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,1 і 0,14 мг, відповідно.

Капсули зі сполукою 1 були надані з дозами 0,01 мг (всі групи) і 0,1 мг (тільки групи 1 і 2).

У дослідженні з одноразовими зростаючими дозами прикладу 1, вище, початкова доза 0,1 мг була переносимою, проте деякі суб'єкти відчували нудоту, блювання, головний біль і біль в щелепі. У даному дослідженні нестерпні НЯ виникали на наступному рівні дози 0,2 мг. Відповідно, початковою дозою в групах 1 і 2 в прикладі 2 була доза 0,05 мг.

Небажані явища

У групах 1 і 2 три суб'єкти (15%) були нездатні переносити початкову дозу 0,05 мг один раз на добу. З них, для 2 суб'єктів була проведена деескалація до нижчої дози 0,03 мг один раз на добу на решту дослідження; для 1 з суб'єктів вдалося згодом провести реескалацію дози до 0,05 мг на решту дослідження. Один суб'єкт вибув з дослідження в день 1. Для одного з суб'єктів була можлива ескалація дози до 0,2 мг один раз на добу, проте згодом була проведена деескалація дози до 0,03 мг один раз на добу на решту дослідження. Один суб'єкт був здатний переносити дозу 0,2 мг один раз на добу, і у того самого суб'єкта була досягнута максимальна доза, що вводилася під час дослідження суб'єктам в групах 1 і 2, 0,4 мг один раз на добу. Проте, доза 0,4 мг один раз на добу виявилася непереносимою, і під час решти дослідження суб'єкт отримував дозу 0,3 мг один раз на добу.

У групі 3 всі суб'єкти були здатні переносити початкову дозу 0,01 мг два рази на добу і першу ескалацію дози до 0,02 мг сполуки 1 два рази на добу. П'ять суб'єктів завершили дослідження з дозою 0,03 мг два рази на добу. Для двох суб'єктів була можлива ескалація дози до рівня 0,04 мг два рази на добу до завершення дослідження. Для п'яти суб'єктів була можлива ескалація дози до рівня 0,05 мг до завершення дослідження. Для двох суб'єктів була можлива ескалація дози до 0,07 мг два рази на добу, максимального рівня дози, що вводилася в дослідженні суб'єктам в групі 3. Ця доза була переносимою для суб'єктів до завершення дослідження. Один з суб'єктів припинив участь в дослідженні в день 20 через небажане явище.

Для кожної групи кінцеві добові дози сполуки 1, які приймали суб'єкти, наведені в таблиці 2, нижче:

Таблиця 2:

Кінцеві сумарні добові дози сполуки 1 (мг)

Групи 1 і 2	Група 3
0,03 мг - 3 суб'єкти	0,04 мг - 4 суб'єкти
0,05 мг - 9 суб'єктів	0,06 мг - 6 суб'єктів
0,10 мг - 7 суб'єктів	0,08 мг - 2 суб'єкти
0,30 мг - 1 суб'єкт	0,10 мг - 6 суб'єктів
	0,14 мг - 2 суб'єкти

Максимальні дози, які отримували суб'єкти протягом щонайменше 3 днів, або в групах 1 і 2, або в групі 3, наведені в таблиці 3, нижче:

Таблиця 3:

Максимальні дози, які отримували суб'єкти протягом щонайменше 3 днів

Групи 1 і 2	Група 3
0,03 мг - 17 суб'єктів	0,04 мг - 20 суб'єктів
0,1 мг - 8 суб'єктів	0,04 мг - 20 суб'єктів
0,2 мг - 1 суб'єкт	0,06 мг - 19 суб'єктів
0,30 мг - 1 суб'єкт	0,08 мг - 11 суб'єктів
	0,10 мг - 8 суб'єктів
	0,14 мг - 3 суб'єкти

Зведені дані щодо небажаних явищ, які призводять до зниження дози сполуки 1, що мали

місце в групах 1 і 2, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

Небажані явища (число суб'єктів), які призводять до зниження дози сполуки 1 в групах 1 і 2

	Плацебо (N=10)	Загалом (всі дози) (N=20)	0,03 мг (N=4)	0,05 мг (N=20)	0,1 мг (N=16)	0,2 мг (N=5)	0,3 мг (N=1)	0,4 мг (N=1)
Блювання	0	8	0	4	2	2	0	0
Головний біль	0	8	0	2	5	1	0	0
Нудота	0	4	0	1	1	2	0	0
Діарея	0	1	0	1	0	0	0	0
Біль в грудях	0	1	0	0	1	0	0	0
Біль в щелепі	0	1	0	0	1	0	0	0
Еритема	0	1	0	0	0	0	0	1

5 На кожному рівні узагальнення в таблиці 4 суб'єктів, що повідомляли про більше ніж одне явище, рахували тільки один раз.

Зведені дані щодо небажаних явищ, які призводять до зниження дози сполуки 1, що мали місце в групі 3, наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Небажані явища (кількість суб'єктів), які призводять до зниження дози сполуки 1 в групі 3

	Плацебо (N=5)	Загалом (всі дози) (N=20)	0,01 мг (N=20)	0,02 мг (N=20)	0,03 мг (N=20)	0,04 мг (N=12)	0,05 мг (N=8)	0,07 мг (N=4)
Головний біль	0	10	1	6	1	1	0	1
Нудота	0	5	0	3	1	0	0	1
Міалгія	0	4	1	2	1	0	0	0
Запаморочення	0	3	0	0	0	2	1	0
Біль в животі	0	2	0	0	1	0	1	0
Діарея	0	2	0	1	1	0	0	0
Артралгія	1	2	0	1	0	0	0	1
Дискомфорт в грудях	0	1	0	0	1	0	0	0
Біль в грудях	0	1	0	1	0	0	0	0
Прискорене серцебиття	0	1	0	1	0	0	0	0
Блювання	0	1	0	1	0	0	0	0
Пріапизм	0	1	0	0	1	0	0	0
Біль в щелепі	0	1	0	0	0	0	0	1

10 Більшість суб'єктів, незалежно від групи прийому препарату, відчували одне або більше НЯ. Більшість НЯ, про які повідомлялося в дослідженні, вважалися помірними за інтенсивністю (88%). В групі прийому сполуки 1 95% НЯ вважалися помірними по інтенсивності і 90%, на думку дослідника, приблизно були пов'язані з препаратом, що досліджується.

Приклад 3 - Введення сполуки 1 пацієнтам

15 Капсулу, яка містить початкову дозу 0,01 мг сполуки 1, вводять пацієнту два рази на добу протягом одного тижня. Потім стан здоров'я пацієнта оцінює лікар для визначення того, чи переносить пацієнт початкову дозу. Якщо пацієнт не переносить початкову дозу 0,01 мг, сполуку 1 більше не вводять пацієнту. Якщо пацієнт переносить початкову дозу, дозу збільшують до 0,02 мг. Капсулу, яка містить збільшену дозу 0,02 мг сполуки 1, вводять пацієнту два рази на добу протягом одного тижня і стан здоров'я пацієнта знову оцінюють для визначення того, чи переносить пацієнт дозу. Цикл повторюють, додатково збільшуючи дозу відповідно до наступної

20

схеми, за умови, що пацієнт продовжує переносити збільшену або додатково збільшену дозу.

Таблиця 6:

Кількість сполуки 1 (в мг), що вводилася пацієнту протягом кожного з дев'яти тижнів

	Тиждень 1	Тиждень 2	Тиждень 3	Тиждень 4	Тиждень 5	Тиждень 6	Тиждень 7	Тиждень 8	Тиждень 9
Доза	0,01								
Збільшена доза		0,02							
Додатково збільшена доза			0,03	0,04	0,06	0,08	0,1	0,2	0,3

Якщо досягнута доза, яку пацієнт не переносить, сполуку 1 більше не вводять пацієнту. Оптимізованою дозою для цього пацієнта є максимальна доза, яка переноситься цим пацієнтом. Як приклад, пацієнту вводять 0,01 мг сполуки 1 два рази на добу на тиждень 1, 0,02 мг сполуки 1 два рази на добу на тиждень 2, 0,03 мг сполуки 1 два рази на добу на тиждень 3 і 0,04 мг сполуки 1 два рази на добу на тиждень 4, і кожного разу пацієнт переносить дозу. Пацієнту вводять 0,06 мг сполуки 1 два рази на добу на тиждень 5, і пацієнт не переносить дозу 0,06 мг два рази на добу. Оптимізованою дозою для пацієнта є доза 0,04 мг сполуки 1 два рази на добу.

Приклад 4 - Введення сполуки 1 пацієнтам

Дане дослідження проводять як 22-тижневе рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, в якому виконують титрування дози протягом періоду часу аж до 9 тижнів. Рандомізацію пацієнтів проводять в співвідношенні 2:1 (активна субстанція: плацебо).

Для пацієнтів виконують вимірювання показників при катетеризації правих відділів серця (КПС) перед днем 1 періоду титрування дози і на тиждень 22 дослідження. Вимірюють і реєструють такі показники: ЛАТ (сistolічний, діастолічний і середній), ЧСС, тиск в правому передсерді (ТПП), тиск заклинання легеневи́х капілярів (ТЗЛК), тиск в правому шлуночку (ТПШ), а також серцевий викид (СВ), легеневи́й судинний опір (ЛСО), насичення киснем артеріальної і змішаної венозної крові,  $FiO_2$  (якщо застосовується). Системний судинний опір (ССО) оцінюють на основі показників кров'яного тиску.

Основними показниками ефективності є: а) зміна від вихідного рівня ЛСО після 22 тижнів прийому препарату і б) зміна від вихідного рівня 6MWD після 22 тижнів прийому препарату. Ефективність оцінюють поетапно: статистичну значущість результатів сполуки 1 порівняно з плацебо визначають для зміни від вихідного рівня ЛСО по закінченню 22 тижнів прийому препарату. Якщо зміна від вихідного рівня ЛСО є значущою ( $p < 0,05$ , двосторонній), то тоді тестують зміну від вихідного рівня 6MWD.

Сполуку 1 вводять у вигляді твердих желатинових капсул з препаратом в дозі 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 і 0,10 мг.

Початкова доза сполуки 1 становить 0,01 мг два рази на добу. Дозу сполуки 1 титрують залежно від її переносимості для пацієнта. Доступні лікарські форми містять 0,01, 0,02, 0,03, 0,04 мг і 0,10 мг.

Якщо пацієнт переносить початкову дозу (0,01 мг два рази на добу), то дозу збільшують один раз на тиждень таким чином: 0,02 мг два рази на добу, 0,03 мг два рази на добу, 0,04 мг два рази на добу, 0,06 мг два рази на добу, 0,08 мг, 0,1 мг два рази на добу, 0,2 мг два рази на добу і 0,3 мг два рази на добу. Ескалацію дози можна проводити до можливої максимальної загальної добової дози 0,6 мг (0,3 мг два рази на добу), залежно від її переносимості.

Якщо пацієнт не переносить дозу, то дозу досліджуваного лікарського засобу можна зменшувати до попереднього рівня дози. Якщо пацієнт не переносить початкову дозу 0,01 мг два рази на добу, дозу можна зменшувати до рівня 0,01 мг один раз на добу.

У даному прикладі 6MWD визначають за допомогою наступного тесту шестихвилинної ходьби («6MWT»):

6MWT проводять в приміщенні, в довгому прямому коридорі з плоскою твердою поверхнею підлоги протяжністю 15-50 метрів, в якому є відмічена стартова лінія і точки повороту. Якщо проводять більше одного тесту, то повторне тестування виконують приблизно в один час доби. Перед проведенням тесту лічильник пройдених кіл встановлюють на 0 і таймер встановлюють на 6 хвилин. Суб'єкта інструктують проходити вперед і назад по коридору найбільшу можливу



дистанцію протягом 6 хвилин, не прискорюючи крок і не переходячи на біг. Суб'єкта попереджають про зберігання мовчання при ходьбі. Суб'єкта повідомляють з однихвилинними інтервалами про час, який залишився для 6MWT - таким чином, наприклад, після першої хвилини суб'єкта повідомляють про те, що до завершення тесту залишається п'ять хвилин. За 15 секунд до закінчення 6MWT суб'єкта повідомляють про те, що незабаром він отримає команду зупинитися. Після закінчення шести хвилин, про що повідомляє (наприклад) дзвінок, суб'єкта просять зупинитися і місце зупинки суб'єкта відмічають стрічкою. Реєструють кількість пройдених кіл і кількість метрів в останньому незавершеному колі за допомогою рулетки. Розраховують загальну пройдену дистанцію, округлюючи до найближчого цілого значення метрів, і реєструють.

Інші варіанти застосування розкритих способів стануть очевидні для фахівців в даній галузі, зокрема, при вивченні даного патентного документа.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає введення пацієнту, який цього потребує, 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, при цьому сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять за схемою титрування, де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять перорально; де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват сформульовані у вигляді капсули або таблетки, прийнятної для перорального введення; при цьому схема титрування включає цикли підвищення дози або зниження дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, які вводять; і при цьому схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату в початковій дозі, еквівалентній 0,05 мг сполуки 1, один раз на добу, або 0,01 мг сполуки 1 двічі на добу протягом приблизно одного тижня, і, якщо пацієнт переносить початкову дозу, введення збільшеної дози; доки не буде введена оптимізована доза для лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

2. Спосіб визначення оптимізованої дози для пацієнта, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає: введення пацієнту 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтової кислоти (сполука 1) або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять згідно зі схемою титрування, яка включає цикли підвищення дози або зниження дози сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, які вводять; де сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять перорально; де сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват сформульовані у вигляді капсули або таблетки, прийнятної для перорального введення; при цьому схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, еквівалентній 0,05 мг сполуки 1, один раз на добу або 0,01 мг сполуки 1 двічі на добу протягом приблизно одного тижня, і, якщо пацієнт переносить початкову дозу, введення збільшеної дози; доки не буде введена оптимізована для пацієнта доза.

3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1, двічі на добу.

4. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, еквівалентній 0,01 мг сполуки 1, двічі на добу, і, якщо пацієнт переносить початкову дозу, введення збільшеної дози, еквівалентної 0,02 мг сполуки 1, двічі на добу.

5. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що схема титрування додатково включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у вказаній збільшеній дозі, еквівалентній 0,02 мг сполуки 1, двічі на добу, протягом приблизно одного тижня, і, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, додаткове введення збільшеної дози, еквівалентної 0,03 мг сполуки 1, двічі на добу.

6. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає цикл введення збільшеної дози протягом приблизно одного тижня, а потім введення збільшеної дози, де приріст дози еквівалентний 0,01 мг сполуки 1 двічі на добу, при цьому цикл повторюють, поки пацієнт переносить додатково збільшену дозу, доти, доки не буде введена оптимізована доза.
- 5 7. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що сполуку 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вводять в початковій дозі, еквівалентній 0,05 мг сполуки 1, один раз на добу.
8. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, в початковій дозі, еквівалентній 0,05 мг сполуки 1, один раз на добу протягом приблизно одного тижня, і, якщо пацієнт переносить початкову дозу, введення збільшеної дози, еквівалентної 0,1 мг сполуки 1, один раз на добу.
- 10 9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає введення сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, у вказаній збільшеній дозі, еквівалентній 0,1 мг сполуки 1, один раз на добу протягом приблизно одного тижня, і, якщо пацієнт переносить збільшену дозу, додаткове введення збільшеної дози, еквівалентної 0,2 мг сполуки 1, один раз на добу.
- 15 10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що схема титрування включає цикл введення збільшеної дози протягом приблизно одного тижня, і потім додаткове введення збільшеної дози, з прирощенням дози, еквівалентної 0,1 мг сполуки 1, один раз на добу, при цьому цикл повторюють доти, доки пацієнт переносить додатково збільшену дозу, поки не буде введена оптимізована доза.
- 20 11. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-10, який **відрізняється** тим, що підвищення дози виконують протягом приблизно 9 тижнів.
- 25 12. Спосіб за будь-яким з пунктів 1-10, який **відрізняється** тим, що кількість сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, що вводиться пацієнту, збільшують з тижневими інтервалами доти, доки не буде досягнута оптимізована доза.
13. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,01 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 30 14. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,02 мг сполуки 1, двічі на добу.
15. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,03 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 35 16. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,04 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 40 17. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,06 мг сполуки 1, двічі на добу.
18. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,08 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 45 19. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,1 мг сполуки 1, двічі на добу.
20. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,2 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 50 21. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,3 мг сполуки 1, двічі на добу.
22. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що оптимізована доза сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату, яка вводиться за добу, еквівалентна 0,6 мг сполуки 1, двічі на добу.
- 55 23. Спосіб за будь-яким з пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват являє собою сполуку 1 або її гідрат або сольват.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що сполука 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват являє собою сполуку 1.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 1-24, який **відрізняється** тим, що легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) вибирають з:

5 ідіопатичної ЛАГ;

сімейної ЛАГ;

ЛАГ, асоційованої з колагенозом судин, вибраним з: склеродермії, CREST-синдрому, системного червоного вовчка (СЧВ), ревматоїдного артриту, артеріїту Такаюсу, поліміозиту і дерматоміозиту;

10 ЛАГ, асоційованої з вродженим пороком серця, вибраним з: атріального септичного дефекту (АСД), вентрикулярного септичного дефекту (ВСД) і незарощення артеріальної протоки у пацієнта;

ЛАГ, асоційованої з портальною гіпертензією;

ЛАГ, асоційованої з ВІЛ-інфекцією;

15 ЛАГ, асоційованої з прийомом лікарського засобу або токсину;

ЛАГ, асоційованої зі спадковою геморагічною телеангіектазією;

ЛАГ, асоційованої зі спленектомією;

ЛАГ, асоційованої зі значним ураженням вен або капілярів;

ЛАГ, асоційованої з легеневою венооклюзійною хворобою (ЛВОХ); і

20 ЛАГ, асоційованої з легеним капілярним гемангіоматозом (ЛКГ) у пацієнта.

26. Модуль для титрування, який дозволяє дотримуватися режиму зміни дозування лікарського засобу протягом певного періоду часу, при цьому лікарський засіб являє собою 2-(((1r,4r)-4-(((4-хлорфеніл)(феніл)карбамоїлокси)метил)циклогексил)метоксі)оцтову кислоту (сполука 1) або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват, що включає:

25 підкладку з комплектом приймальних ямок, причому зазначений комплект включає множину колонок і множину рядів;

множину наборів твердих лікарських форм, при цьому кожна тверда лікарська форма в наборі має однакову дозу лікарського засобу, яка відрізняється від дози твердої лікарської форми іншого набору, кожний набір розміщують в приймальних ямках одного з сусідніх рядів і однієї з сусідніх колонок; інші набори твердих лікарських форм розміщують в інших рядах, кожний ряд відмічають, як такий, що стосується послідовного періоду часу, кожен ряд відмічають, як таку, що стосується окремого дня періоду часу, набори твердих лікарських форм із збільшеними дозами розміщують в приймальних ямках рядів, відмічених як послідовні періоди часу; і знаки, поміщені поруч з колонками і рядами, відображають загальні дні і послідовні періоди часу.

30 27. Набір, який включає модуль для титрування за п. 26 та інструкції, що стосуються введення лікарського засобу пацієнту, який потребує лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

35 28. Спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії, який включає надання набору за п. 27 пацієнту, який цього потребує.