



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2019121646, 14.12.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.12.2016 US 62/434,185

(43) Дата публикации заявки: 15.01.2021 Бюл. № 2

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.07.2019(86) Заявка РСТ:
US 2017/066519 (14.12.2017)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2018/112258 (21.06.2018)

Адрес для переписки:

101000, Москва, ул. Мясницкая, 13, стр. 5, ООО
"Союзпатент", С.Б. Фелициной

(71) Заявитель(и):

РЕСПИРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**УИРС, Джеффри (US),
РОМЕРО, Алэн (US),
СМИТ, Хью (US),
КЁРТИС, Роберт (US),
ФРОСТ, Адаани (US),
СЮЙ, Чжэнь (US),
ШРИНИВАС, Ревати (US),
ДОНОВАН, Маргин (US)**(54) **СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ДРУГИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения легочной гипертензии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества вазодилататора, при этом вазодилататор вводят субъекту через ингаляцию рго ге пата с использованием портативного ингалятора.

2. Способ по п. 1, при этом вазодилататор характеризуется одним или несколькими такими свойствами, как $\log P > 0$, пероральная доступность меньше 20%, связывание белка-мишени в большом круге кровообращения субъекта больше 90% и системный период полувыведения меньше 8 часов, при этом вазодилататор характеризуется периодом полувыведения на рецепторе-мишени в легочных артериях больше 30 минут, или

при этом способ резко улучшает один или несколько симптомов легочной гипертензии, улучшает толерантность к физической нагрузке, улучшает качество жизни субъекта или улучшает их комбинацию, или

при этом портативный ингалятор представляет собой ингалятор для сухого порошка или дозированных ингалятор, или

при этом вазодилататор вводят по меньшей мере за 3-60 минут до физической нагрузки, или

при этом вазодилататор вводят в виде аэрозоля жидкости или аэрозоля сухого порошка, или

при этом введение вазодилататора включает нацеливание вазодилататора в мелкие дыхательные пути легких субъекта, или

при этом вазодилататор вводят в виде аэрозоля, имеющего FPF_{S4-F} больше 25% выпускаемой дозы,

при этом вазодилататор вводят в виде композиции на основе носителя, включающей микронизированные частицы вазодилататора и порошкообразную основу.

3. Способ по п. 2, при этом Dv_{50} микронизированных частиц вазодилататора составляет меньше 2,5 мкм, или при этом порошкообразная основа включает одну или несколько составляющих, выбранных из группы, включающей лактозу, маннит, трегалозу и крахмал.

4. Способ по п. 3, при этом порошкообразная основа включает крупные частицы кристаллического моногидрата лактозы.

5. Способ по п. 4, при этом Dv_{50} крупных частиц кристаллического моногидрата лактозы меньше или равен 50 мкм.

6. Способ по п. 3, при этом порошкообразная основа включает мелкие частицы носителя кристаллического моногидрата лактозы.

7. Способ по п. 6, при этом Dv_{50} мелких частиц носителя кристаллического моногидрата лактозы составляет меньше 10 мкм.

8. Способ по п. 4, при этом порошкообразная основа включает мелкие частицы кристаллического моногидрата лактозы и крупные частицы кристаллического моногидрата лактозы.

9. Способ по п. 8, при этом массовое отношение мелких частиц кристаллического моногидрата лактозы к крупным частицам кристаллического моногидрата лактозы колеблется от примерно 5:95 до примерно 10:90.

10. Способ по п. 2, при этом композиция на основе носителя дополнительно включает контролирующий усилие агент.

11. Способ по п. 10, при этом контролирующий усилие агент выбирают из группы, включающей стеарат кальция, стеарат магния, лейцин, производное лейцина, лецитин, человеческий сывороточный альбумин, полилизин, полиаргинин и их комбинации.

12. Способ по п. 2, при этом ингалируемая доза вазодилататора от примерно 0,01 мг до примерно 5 мг доставляется субъекту после аэрозолизации.

13. Способ по п. 2, при этом ингалируемая доза в примерно $1/10^{y_{10}}$ - $1/200^{y_{10}}$ терапевтически эффективной пероральной дозы вазодилататора доставляется субъекту в результате аэрозолизации.

14. Способ по п. 13, при этом ингалируемая доза в примерно $1/10^{y_{10}}$ - $1/50^{y_{10}}$ терапевтически эффективной пероральной дозы вазодилататора доставляется субъекту в результате аэрозолизации или

при этом ингалируемая доза в примерно $1/40^{y_{10}}$ - $1/200^{y_{10}}$ терапевтически эффективной пероральной дозы вазодилататора доставляется субъекту в результате аэрозолизации.

15. Способ по п. 1, при этом вазодилататор включает ингибитор PDE5, стимулятор гуанилатциклазы (sGCS), простациклин, аналог простациклина, агонист рецептора простациклина или их комбинацию.

16. Способ по п. 15, при этом вазодилататор представляет собой ингибитор PDE5.

17. Способ по п. 16, при этом ингибитор PDE5 представляет собой по меньшей мере одно вещество из варденафила, силденафила, тадалафила, аванафила, бензамиденафила, лоденафила, мироденафила, уденафила или запринаста или их фармацевтически приемлемых солей или эфиров.

18. Способ по п. 15, при этом вазодилататором является варденафил или вазодилататором является трепростинил.

19. Способ по п. 2, при этом композиция на основе носителя включает от примерно 0,1 мас.% до примерно 10 мас.% ингибитора PDE5 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или эфира относительно всей массы композиции на основе носителя, или при этом композиция на основе носителя включает по меньшей мере от примерно 0,1 мас.% до примерно 10 мас.% варденафила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или эфира, или

при этом композиция на основе носителя включает по меньшей мере от примерно 0,5 мас.% до примерно 3 мас.% варденафила или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или эфира.

20. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение субъекту эффективного количества второго лекарственного средства.

21. Способ по п. 20, при этом второе лекарственное средство вводят субъекту через ингаляцию *pro re nata* с использованием портативного ингалятора, или

при этом второе лекарственное средство представляет собой вазодилататор.

22. Способ по п. 21, при этом второе лекарственное средство представляет собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC).

23. Способ по п. 22, при этом стимулятором sGC является риоцигуат, или

при этом ингалируемая доза в примерно $1/10^{y_{10}}$ - $1/20^{y_{10}}$ терапевтически эффективной пероральной дозы стимулятора sGC доставляется субъекту в результате аэрозолизации.

24. Способ по п. 20, при этом второе лекарственное средство представляет собой бронходилататор.

25. Способ по п. 1, при этом вазодилататор вводят в виде композиции на основе носителя путем

обеспечения ингалятора, включающего дисперсионную камеру, имеющую вход и выход, при этом дисперсионная камера содержит актуатор, который перемещается вдоль продольной оси дисперсионной камеры; и

индуцирования воздушного потока через выходной канал для того, чтобы вызвать поступление воздуха и композиции на основе носителя в дисперсионную камеру из входа и вызвать передвижение актуатора взад и вперед в дисперсионной камере для способствования диспергированию композиции на основе носителя из выходного канала для доставки субъекту через выходной канал.

26. Способ по п. 20, при этом второе лекарственное средство вводят в виде композиции на основе носителя путем

обеспечения ингалятора, включающего дисперсионную камеру, имеющую вход и выход, при этом дисперсионная камера содержит актуатор, который перемещается вдоль продольной оси дисперсионной камеры; и

индуцирования воздушного потока через выходной канал для того, чтобы вызвать поступление воздуха и композиции на основе носителя в дисперсионную камеру из входа и вызвать передвижение актуатора взад и вперед в дисперсионной камере для способствования диспергированию композиции на основе носителя из выходного канала для доставки субъекту через выходной канал.

27. Способ по п. 1, при этом субъект имеет легочную артериальную гипертензию или,

при этом субъект имеет интерстициальную болезнь легких, или

при этом субъект имеет идиопатический легочный фиброз, или

при этом физическая нагрузка включает действие в повседневной жизни, или

при этом введение обеспечивает ослабление симптомов на 2 часа или более, или

при этом композицию вводят до 8 раз в день,

28. Фармацевтическая композиция на основе носителя, включающая а) от примерно 0,1 мас.% до примерно 10 мас.% ингибитора PDE5 или его фармацевтически приемлемой

соли или эфира относительно общей массы композиции и б) порошкообразную основу.

29. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 28, при этом ингибитор PDE5 представляет собой по меньшей мере одно вещество из варденафила, силденафила, тадалафила, аванафила, бензамиденафила, лоденафила, мироденафила, уденафила или запринаста или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или эфиров, или при этом ингибитором PDE5 является варденафил или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или эфир, или при этом ингибитор PDE5 присутствует в форме микронизированных частиц лекарственного средства.

30. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 29, при этом Dv50 микронизированных частиц вазодилатора составляет меньше 2,5 мкм, или при этом порошковая основа включает одну или несколько составляющих, выбранных из группы, включающей лактозу, маннит, трегалозу и крахмал, или при этом порошкообразная основа включает крупные частицы кристаллического моногидрата лактозы.

31. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 30, при этом Dv50 крупных частиц кристаллического моногидрата лактозы меньше или равен 50 мкм.

32. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 29, при этом порошкообразная основа включает мелкие частицы носителя кристаллического моногидрата лактозы.

33. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 32, при этом Dv50 мелких частиц носителя кристаллического моногидрата лактозы составляет меньше 10 мкм.

34. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 30, при этом порошкообразная основа включает мелкие частицы кристаллического моногидрата лактозы и крупные частицы кристаллического моногидрата лактозы

35. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 34, при этом массовое отношение мелких частиц кристаллического моногидрата лактозы к крупным частицам кристаллического моногидрата лактозы колеблется от примерно 5:95 до примерно 10:90.

36. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 29, дополнительно включающая контролирующий усилие агент.

37. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 36, при этом контролирующий усилие агент выбирают из группы, включающей стеарат кальция, стеарат магния, лейцин, производное лейцина, лецитин, человеческий сывороточный альбумин, полилизин, полиаргинин и их комбинации.

38. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 28, дополнительно включающая второе лекарственное средство.

39. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 38, при этом второе лекарственное средство представляет собой вазодилатор, или при этом второе лекарственное средство представляет собой бронходилататор, или при этом ингибитор PDE5 и второе лекарственное средство объединены в одном препарате, или при этом ингибитор PDE5 и второе лекарственное средство представляют собой отдельные препараты.

40. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 39, при этом второе лекарственное средство представляет собой стимулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC).

41. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 40, при этом стимулятором sGC является риоцигуат.

42. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 28 для применения pro re nata при лечении легочной гипертензии.

43. Фармацевтическая композиция на основе носителя по п. 42, при этом композиция имеет FPF_{S4-F} больше 25% фармацевтической композиции на основе носителя, эмитируемой портативным ингалятором.

44. Набор, включающий портативный ингалятор, вазодилататор и инструкции по применению вазодилататора *pro re nata*.

45. Набор по п. 44, при этом портативный ингалятор представляет собой ингалятор для сухого порошка или дозированный ингалятор, или

при этом вазодилататор выбирают из группы, включающей ингибитор PDE5, стимулятор гуанилатциклазы (sGCS), простациклин, аналог простациклина, агонист рецептора простациклина или их комбинации, или

при этом вазодилататором является варденофил, и портативный ингалятор представляет собой ингалятор для сухого порошка, включающий дезагломератор сухого порошка.

46. Упаковка единичной дозы, включающая варденафил в количестве, колеблющемся от 0,1 мг до 3 мг, и контейнер.

47. Упаковка единичной дозы по п. 46, при этом контейнер представляет собой блистерную упаковку для введения в легкие, или при этом упаковка единичной дозы дополнительно включает инструкции по применению упаковки единичной дозы *pro re nata*.

RU 20191216102 A 979121646

RU 2019121646 A