



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61M 15/00 (2022.01); A61P 9/06 (2022.01); A61B 5/00 (2022.01); A61K 2121/00 (2022.01)

(21)(22) Заявка: 2018131232, 01.02.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.02.2017

Дата регистрации:
24.03.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
01.02.2016 US 62/289,473

(43) Дата публикации заявки: 04.03.2020 Бюл. № 7

(45) Опубликовано: 24.03.2022 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.09.2018

(86) Заявка РСТ:
US 2017/016018 (01.02.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/136421 (10.08.2017)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

НАРАСИМХАН Рангачари (US),
БЕЛАРДИНЕЛЛИ Луис (US),
ШУЛЕР Карлос А. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ИНКАРДА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20150313842 A1, 05.11.2015. US
6968226 B2, 22.11.2005. US 20070282177 A1,
06.12.2007. DE 202013105420 U1, 03.04.2014. RU
2003107672 A, 27.08.2004.

(54) СОЧЕТАНИЕ ЭЛЕКТРОННОГО МОНИТОРИНГА С ИНГАЛЯЦИОННОЙ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ ДЛЯ КОНТРОЛЯ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ, ВКЛЮЧАЯ
МЕРЦАТЕЛЬНУЮ АРИТМИЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к ингаляционной терапии в сочетании с электронными устройствами мониторинга. Раскрыт способ лечения сердечной аритмии у субъекта, включающий в себя: идентификацию сердечной аритмии у субъекта с помощью устройства электронного мониторинга, которое носит субъект; аэрозольное распыление фармацевтической композиции менее чем за 9 минут с помощью ингалятора, при этом

фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли; введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту, посредством чего осуществляют лечение сердечной аритмии. Изобретение обеспечивает лечение субъекта в течение 90 минут с момента возникновения сердечной аритмии. 55 з.п. ф-лы, 11 ил., 2 табл.,

R U 2 7 6 8 7 4 8 C 2

R U 2 7 6 8 7 4 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61M 15/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61M 15/00 (2022.01); A61P 9/06 (2022.01); A61B 5/00 (2022.01); A61K 2121/00 (2022.01)(21)(22) Application: **2018131232, 01.02.2017**(24) Effective date for property rights:
01.02.2017Registration date:
24.03.2022

Priority:

(30) Convention priority:
01.02.2016 US 62/289,473(43) Application published: **04.03.2020 Bull. № 7**(45) Date of publication: **24.03.2022 Bull. № 9**(85) Commencement of national phase: **03.09.2018**(86) PCT application:
US 2017/016018 (01.02.2017)(87) PCT publication:
WO 2017/136421 (10.08.2017)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**NARASIMHAN Rangachari (US),
BELARDINELLI Luiz (US),
SCHULER Carlos A. (US)**

(73) Proprietor(s):

INCARDA THERAPEUTICS, INC. (US)(54) **COMBINATION OF ELECTRONIC MONITORING WITH INHALATION PHARMACOLOGICAL THERAPY FOR CONTROL OF CARDIAC ARRHYTHMIAS, INCLUDING ATRIAL FIBRILLATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to inhalation therapy combined with electronic monitoring devices. Disclosed is a method of treating cardiac arrhythmia in a subject, comprising: identifying cardiac arrhythmia in a subject using an electronic monitoring device, which is worn by the subject; aerosol spraying of a pharmaceutical composition in less than 9 minutes using an inhaler, wherein the pharmaceutical composition

contains a therapeutically effective amount of at least one antiarrhythmic agent or a pharmaceutically acceptable salt thereof; administering an aerosol pharmaceutical composition to a subject, thereby treating cardiac arrhythmia.

EFFECT: invention provides treatment of subject within 90 minutes from the moment of onset of cardiac arrhythmia.

56 cl, 11 dwg, 2 tbl, 3 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США 62/289473, поданной 1 февраля 2016 года, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Раскрытие изобретения относится к применению ингаляционной CV-терапии в сочетании с электронными устройствами мониторинга.

Сердечная аритмия (также дисритмия) представляет собой термин для любого состояния из большой и гетерогенной группы состояний, при которых можно наблюдать аномальную электрическую активность в сердце. Сердечный ритм может быть слишком быстрым или слишком медленным, и может быть регулярным или нерегулярным.

Сердечная аритмия является областью с высоким уровнем неудовлетворенных клинических потребностей. Многие лекарственные препараты, применяемые сегодня, появились на рынке в начале 1980-х и 1990-х годов и в основном являются неподходящими вследствие отсутствия эффективности или профиля побочных эффектов, которые могут быть связаны главным образом с сердечнососудистыми заболеваниями, что требует тщательного мониторинга субъекта.

Мерцательная аритмия представляет собой тип сердечной аритмии, которая возникает и как симптоматическая, и как бессимптомная. При появлении симптомов субъект попадает в отделение интенсивной терапии в больницу для лечения, а при отсутствии симптомов субъект не осознает, что он находится в состоянии аритмии. Мерцательная аритмия обычно протекает бессимптомно, прежде чем она станет симптоматической в течение коротких периодов. Эти короткие эпизоды спонтанно превращаются в нормальный синусовый ритм. Но кумулятивный эффект этих коротких эпизодов вносит вклад в общую тяжесть АФ и возможное прогрессирование заболевания.

Пароксизмальная мерцательная аритмия (PAF) представляет собой подмножество общей группы мерцательных аритмий (AF) и, по оценкам, составляет треть от общей группы АФ. АФ поражает около 34 миллионов человек во всем мире, и 11,3 миллиона из этих людей во всем мире диагностируют как субъектов с PAF.

Аритмии часто приводят к поступлению в отделения неотложной помощи (ER), где вводят внутривенные лекарственные препараты, при этом иногда требуется длительное пребывание в больнице, а в некоторых случаях аритмии также приводят к незапланированным инвазивным процедурам.

Абляция может быть дорогостоящей и может иметь эффективность около 50%.

Несмотря на высокую стоимость, абляция может не полностью корректировать аритмию. Часто для достижения удовлетворительного результата в течение жизни пациента требуется несколько процедур абляции. Абляция также приводит к медицинским осложнениям, связанным с сердцем, и ассоциированным с побочными эффектами и смертностью.

Электронные системы мониторинга применяют для субъектов с целью отслеживания, испытывают ли они такие аритмии, и когда аритмия сохраняется, это регистрируют, и лечащий врач может оценить течение терапии.

Что необходимо для замедления прогрессирования АФ от его начального пароксизмального состояния до постоянной АФ.

Ни один из существующих оральных или внутривенных одобренных лекарственных препаратов не сочетают с системой электронного мониторинга с целью прекращения аритмии при ее начале, посредством чего сокращается прогрессирование заболевания и общая тяжесть АФ, что приводит к значительному сокращению больничных расходов.

Примерами устройств мониторинга являются AliveCor Mobile ECG, Reveal LINQ Insertable Cardiac Monitor, iRhythm ZIO XT Patch, HeartCheck pen, AfibAlert, приложения для смартфонов или портативных музыкальных плееров, предназначенные для обнаружения аритмий, устройства Microlife AFIB Technology, WatchBP, мониторы Холтера, смарт-часы, носимые технологии, такие как способные вибрировать, в качестве средства для обнаружения аритмии, или любые другие аналогичные устройства.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании раскрыты способы лечения сердечной аритмии у субъекта, включающие в себя: (а) идентификацию сердечной аритмии у субъекта с помощью устройства электронного мониторинга; (b) аэрозольное распыление фармацевтической композиции менее чем за приблизительно 9 минут с применением ингалятора, при этом фармацевтическая композиция может содержать терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли; и (с) введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту; посредством чего осуществляют лечение сердечной аритмии. В некоторых вариантах осуществления идентификация (а) включает в себя установление продолжительности сердечной аритмии. В некоторых вариантах осуществления продолжительность сердечной аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 2 часа. В некоторых вариантах осуществления продолжительность сердечной аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 1 час. В некоторых вариантах осуществления продолжительность сердечной аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 0,5 часа. В некоторых вариантах осуществления аэрозольное распыление фармацевтической композиции происходит менее чем за 6 минут. В некоторых вариантах осуществления аэрозольное распыление фармацевтической композиции происходит менее чем за 3 минуты. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для превращения аритмии в нормальный синусовый ритм. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может составлять, по меньшей мере, приблизительно 60 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может составлять, по меньшей мере, приблизительно 50 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может составлять, по меньшей мере, приблизительно 40 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах достижения терапевтически эффективное количество может составлять, по меньшей мере, приблизительно 30 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество превращает аритмию в нормальный синусовый ритм за период от приблизительно 0 секунд до приблизительно 2 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество превращает аритмию в нормальный синусовый ритм через приблизительно 60 минут после введения. В некоторых вариантах осуществления лечение проводят в течение приблизительно 120 минут от начала сердечной аритмии. В некоторых вариантах осуществления лечение проводят в течение приблизительно 90 минут от начала сердечной аритмии. В некоторых вариантах осуществления лечение проводят в течение приблизительно 60 минут от начала сердечной аритмии. В некоторых вариантах введение

может включать ингаляцию. В некоторых вариантах осуществления до этапа (а) микросхему электронного мониторинга могут ввести субъекту. В некоторых вариантах осуществления микросхема электронного мониторинга может носиться субъектом. В некоторых вариантах осуществления микросхема электронного мониторинга может взаимодействовать с устройством электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие может являться беспроводным взаимодействием. В некоторых вариантах осуществления перед этапом (а) микросхему электронного мониторинга могут вставить в устройство электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления идентификация (а) может включать в себя передачу результата субъекту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие может содержать инструкцию на введение фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления инструкция для введения может включать в себя дозировку аэрозольной фармацевтической композиции для введения. В некоторых вариантах осуществления введение может выполнять субъект. В некоторых вариантах осуществления введение может выполнять медицинский работник. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может отменить рекомендацию, сделанную устройством электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга ожидает подтверждения от поставщика медицинских услуг до того, как разрешит введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие может включать в себя составление рекомендации по лечению. В некоторых вариантах осуществления рекомендация по лечению может включать в себя ограничение введения фармацевтической композиции, когда устройство электронного мониторинга не идентифицирует аритмию. В некоторых вариантах осуществления идентификация (а) может включать в себя передачу результата медицинскому работнику. В некоторых вариантах осуществления введение может выполнять субъект. В некоторых вариантах осуществления введение может выполнять медицинский работник. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может являться фельдшером. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может являться врачом. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может являться специалистом по мониторингу. В некоторых вариантах осуществления медицинский работник может отменить рекомендацию, сделанную устройством электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга ожидает подтверждения от поставщика медицинских услуг до того, как разрешит введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие может включать в себя составление рекомендации по лечению. В некоторых вариантах осуществления рекомендация по лечению может включать в себя ограничение введения фармацевтической композиции, когда устройство электронного мониторинга не идентифицирует аритмию. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут являться антиаритмическим средством класса I. В некоторых вариантах осуществления антиаритмическое средство класса I может являться антиаритмическим средством класса Ia, Ib или Ic. В некоторых вариантах осуществления антиаритмическое средство класса I может являться флекаинидом или его солью. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут являться антиаритмическим средством класса II. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут являться антиаритмическим средством класса III. В некоторых вариантах осуществления по

5 меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут являться антиаритмическим средством класса IV. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут являться антиаритмическим средством класса V. В некоторых вариантах осуществления по
 10 меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль может содержать блокатор натриевых каналов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль может содержать блокатор калиевых каналов. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль может содержать блокатор кальциевых каналов. В некоторых
 15 вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут быстро абсорбироваться через легкие субъекта. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль могут быть доставлены к сердцу субъекта после того, как они будут абсорбированы через легкие субъекта. В некоторых вариантах осуществления ингалятор может
 20 взаимодействовать с устройством электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления взаимодействие может представлять собой проводное взаимодействие. В некоторых вариантах взаимодействие может представлять собой беспроводное взаимодействие. В некоторых вариантах осуществления о введении аэрозольной фармакологической композиции посредством ингалятора могут сообщать устройству
 25 электронного мониторинга. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга проверяет введение аэрозольной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга продолжает отслеживать прогрессирование аритмии после введения. В некоторых вариантах осуществления рекомендация о прекращении введения может
 30 быть передана устройством электронного мониторинга, когда аритмия может быть превращена в нормальный синусовый ритм. В некоторых вариантах осуществления рекомендация обратиться за медицинской помощью может быть передана устройством электронного мониторинга, когда аритмия может не реагировать на введение фармацевтической композиции, что определяют по продолжающейся аритмии в течение,
 35 по меньшей мере, приблизительно 2 часов после введения. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может содержать цифровой дисплей. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может содержать звуковые средства, способные выдавать сообщение субъекту. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может
 40 представлять собой смартфон. В некоторых вариантах осуществления ингалятор может содержать цифровой дисплей. В некоторых вариантах осуществления ингалятор может содержать звуковые средства, способные выдавать сообщение субъекту.

Также в настоящем описании раскрыты системы, содержащие: (а) микросхему электронного мониторинга; при этом микросхема электронного мониторинга
 40 отслеживает частоту возникновения аритмии у субъекта; (b) устройство электронного мониторинга; при этом устройство электронного мониторинга может находиться в беспроводном взаимодействии с микросхемой электронного мониторинга; и (с) ингалятор; при этом устройство электронного мониторинга может находиться во взаимодействии с ингалятором. В некоторых вариантах осуществления устройство
 45 электронного мониторинга может взаимодействовать с ингалятором через проводное соединение. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может взаимодействовать с ингалятором через беспроводное соединение. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может

содержать цифровой дисплей. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может содержать звуковые средства, способные выдавать сообщение субъекту. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может представлять собой смартфон. В некоторых вариантах осуществления микросхему электронного мониторинга могут вводить субъекту. В некоторых вариантах осуществления микросхема электронного мониторинга может быть носимой субъектом. В некоторых вариантах осуществления ингалятор может содержать цифровой дисплей. В некоторых вариантах осуществления ингалятор может содержать звуковые средства, способные взаимодействовать с субъектом. В некоторых вариантах осуществления устройство электронного мониторинга может содержать средство хранения. В некоторых вариантах осуществления данные субъекта могут сохранять с применением средства хранения. В некоторых вариантах осуществления средство хранения может представлять собой жесткий диск. В некоторых вариантах осуществления средство хранения может представлять собой облачное хранилище.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Новые характеристики подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучше понять характеристики и преимущества можно с помощью приведенного ниже подробного описания, в котором представлены типовые варианты осуществления, в которых применены типовые принципы, и с помощью прилагаемых чертежей, на которых:

На фиг. 1 показаны графики артериальной и венозной концентрации флекаинида после внутривенного или интритрахеального введения.

На фиг. 2 представлена типовая физиологически обоснованная фармакокинетическая (РВРК) модель внутривенного или интритрахеального введения флекаинида.

На фиг. 3 показан график влияния на время проводимости левого предсердия после введения через внутривенную инъекцию или ингаляцию.

На фиг. 4 показан график влияния введения флекаинида на среднее кровяное давление субъекта после введения путем внутривенной инъекции или ингаляции.

На фиг. 5 показан график влияния введения флекаинида на давление в левом желудочке субъекта после введения путем ингаляции.

На фиг. 6 показан график влияния пролонгации QTcf после введения флекаинида на давление в левом желудочке субъекта после введения через ингаляцию.

На фиг. 7 показан типовой график синусового ритма, полученный с применением смартфона в качестве нового устройства электронного мониторинга по сравнению с системой Prucka II.

На фиг. 8 показан типовой график мерцательной аритмии, полученный с применением смартфона в качестве нового устройства электронного мониторинга по сравнению с системой Prucka II.

На фиг. 9 показан типовой график лечения мерцательной аритмии с использованием флекаинида с применением смартфона в качестве нового устройства электронного мониторинга по сравнению с системой Prucka II.

На фиг. 10 показано типовое приложение для смартфона, позволяющее применять смартфон в качестве устройства электронного мониторинга.

На фиг. 11 изображен смартфон, применяемый в качестве устройства электронного мониторинга для мониторинга лечения мерцательной аритмии флекаинидом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5 Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения приведены на прилагаемых чертежах, в формуле изобретения и описании, приведенных в настоящем раскрытии. Другие характеристики, цели и преимущества вариантов осуществления изобретения, раскрытых и рассматриваемых в настоящем описании, могут быть объединены с любым другим вариантом осуществления, если это не исключено явным образом.

10 Соответственно, в настоящем описании раскрыты композиции и способы для лечения сердечной аритмии, включающие в себя сочетание лечения с системой электронного мониторинга. Другие признаки и преимущества будут изложены в приведенном ниже описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены в процессе практического применения типовых вариантов осуществления. Раскрытие будет
15 реализовано и достигнуто посредством композиций и способов, конкретно указанных в письменном описании и формуле изобретения.

В некоторых вариантах осуществления способ может быть направлен на эффективный мониторинг субъектов с АФ посредством электронных средств. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью осуществления записи в центр
20 оповещения через интерфейс субъекта. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью осуществления передачи в центр оповещения через интерфейс субъекта. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью осуществления записи и передачи в центр оповещения через интерфейс субъекта. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью
25 осуществления записи в центр оповещения без интерфейса субъекта. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью осуществления передачи в центр оповещения без интерфейса субъекта. В некоторых случаях электронный монитор может обладать способностью осуществления записи и передачи в центр оповещения без интерфейса субъекта.

30 В некоторых вариантах осуществления способ может включать в себя считывание врачами и/или квалифицированным персоналом сигналов тревоги от субъектов. В некоторых случаях данный способ может включать в себя предоставление субъекту своевременных консультаций для самостоятельного введения препаратов для лечения сердечнососудистых заболеваний с целью прекращения аритмии.

35 В некоторых вариантах осуществления способ может быть направлен на эффективное сокращение времени аритмии, независимо от того, является ли она симптоматической или бессимптомной, посредством системы, в которой наблюдение субъекта сопровождается терапевтическим введением антиаритмического средства. В некоторых случаях аритмия может быть симптоматической. В некоторых случаях аритмия может
40 быть бессимптомной.

Настоящее изобретение направлено на систему электронного мониторинга, которая либо введена, либо задействована субъектом, в сочетании с ингаляционной терапией, которую вводят самостоятельно либо по указанию уполномоченного медицинского персонала центра мониторинга, либо при самодиагностике аритмии.

45 Настоящее изобретение направлено на введение путем ингаляции эффективного количества, по меньшей мере, одного антиаритмического средства субъекту, нуждающемуся в этом, при этом показатель сердца от монитора, реализующего алгоритм обнаружения аритмии, детектируют в начале ее появления, и субъект способен

самостоятельно ввести ингаляционное лекарственное средство, чтобы обеспечить переход от аритмического состояния к нормальному синусовому ритму у субъекта в пределах от 0 секунд до 2 часов после завершения введения.

Если не указано иное, некоторые варианты осуществления в настоящем раскрытии предполагают числовые диапазоны. Когда предоставляется числовой диапазон, если не указано иное, диапазон включает конечные точки диапазона. Если не указано иное, числовые диапазоны включают все значения и поддиапазоны в их пределах, как если бы они были явно указаны.

Формы единственного числа могут использоваться в настоящем описании для включения ссылок на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, указанные в этой заявке, могут являться приближенными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которые необходимо получить в соответствии с настоящим изобретением.

Используемый в настоящем описании термин «соль» предназначен для включения фармацевтически приемлемых солей, но не ограничивается ими. И термин «фармацевтически приемлемая соль» предназначен для обозначения тех солей, которые сохраняют одну или несколько биологических активностей и свойств свободных кислот и оснований, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются указанным, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субъединицы, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, у-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты. Термин «фармацевтически приемлемый» предназначен для включения, но не ограничивается этим, для обозначения того, что компонент не является биологически или иным образом нежелательным, например, компонент может быть включен в фармацевтическую композицию по изобретению и введен субъекту, как описано в настоящем описании, не вызывая каких-либо значительных нежелательных биологических эффектов и не взаимодействуя вредным образом с любым из остальных компонентов композиции, в которой он содержится. Когда термин «фармацевтически приемлемый» используют для обозначения эксципиента, обычно подразумевают, что компонент соответствует требуемым стандартам токсикологического и производственного тестирования, или что он включен в руководство по неактивным ингредиентам, подготовленное Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США.

Если не указано иное, «аэрозольное распыление фармацевтической композиции» означает, что по меньшей мере приблизительно 90% по весу фармацевтической композиции подвергают аэрозольному распылению. Например, «аэрозольное распыление фармацевтической композиции менее чем за 3 минуты» означает, что по меньшей мере 90% по весу фармацевтической композиции подвергают аэрозольному распылению менее чем за 3 минуты.

Если не указано иное, открытые термины, например «вмещать», «вмещающий»,

«включать», «включающий» и т.п., означают «содержащий».

Ссылка в настоящем описании на «один из вариантов осуществления», «одну из версий» или «один из аспектов» должна включать один или более таких вариантов осуществления, версий или аспектов, если иное не ясно из контекста.

5 Используемый в настоящем описании термин «тахикардия» означает аритмию, при которой сердечный ритм является слишком быстрым.

Используемый в настоящем описании термин «аритмия сердечного ритма» означает аритмию, при которой сердечный ритм является нерегулярным.

10 При использовании в настоящем описании, «количество по меньшей мере одного антиаритмического средства в крови в коронарном синусе сердца» могут измерять путем извлечения образца из коронарного синуса сердца с использованием канюли. Количество антиаритмического агента в образце затем могут определять с помощью известных средств, таких как биоаналитические методики, в которых применяют аналитическое оборудование, такое как LC-MS/MS. Таким образом, количество
15 антиаритмического агента в крови в сердце может быть определено в любой конкретный момент времени.

Используемые в настоящем описании термины «лечащий» и «лечение» относятся к снижению тяжести и/или частоты симптомов, устранению симптомов и/или основной причины, снижению вероятности появления симптомов и/или основной причины и/или
20 восстановлению повреждений. Таким образом, «лечение» субъекта активным агентом, как предусмотрено в настоящем описании, включает в себя предотвращение определенного состояния, заболевания или расстройства у восприимчивого индивида, а также лечение демонстрирующего клинические симптомы индивида.

Используемый в настоящем описании термин «номинальное количество» относится
25 к количеству, содержащемуся в емкости(-ях) единичной дозы, которую можно вводить.

Используемый в настоящем описании термин «эффективное количество» относится к количеству, охватывающему как терапевтически эффективные количества, так и профилактически эффективные количества.

Используемый в настоящем описании термин «терапевтически эффективное
30 количество» активного агента относится к количеству, которое является эффективным для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество заданного активного агента обычно будет варьироваться в зависимости от факторов, таких как тип и тяжесть расстройства или заболевания, подлежащего лечению, и возраст, пол и вес субъекта.

35 Если не указано иное, термин «терапевтически эффективное количество» включает в себя «профилактически эффективное количество», то есть, количество активного агента, которое является эффективным для предотвращения возникновения или рецидива конкретного состояния, заболевания или расстройства у восприимчивого индивида.

Фармацевтическая композиция

40 В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать антиаритмический агент. Примеры антиаритмических агентов включают, но не ограничиваются указанным, антиаритмические агенты класса Ia (блокаторы натриевых каналов, средняя ассоциация/диссоциация), класса Ib (блокаторы натриевых каналов, быстрая ассоциация/диссоциация), класса Ic (блокаторы натриевых каналов, медленная
45 ассоциация/диссоциация), класса II (бета-блокаторы), класса III (блокаторы калиевых каналов), класса IV (блокаторы кальциевых каналов) и класса V (неизвестные механизмы).

Антиаритмические средства класса Ia включают, но не ограничиваются указанным,

хинидин, прокаинамид и дизопирамид. Антиаритмические средства класса Ib включают, но не ограничиваются указанным, лидокаин, токамид, фенилоин, морицизин и мексилетин. Антиаритмические средства класса Ic включают, но не ограничиваются указанным, флекаинид, аймалин, пропafenон и морицизин. Антиаритмические средства класса II включают, но не ограничиваются указанным, пропранолол, ацебутолол, сольталол, эсмолол, тимолол, метопролол и атенолол. Антиаритмические средства класса III включают, но не ограничиваются указанным, амиодарон, соталол, бретий, ибутилид, E-4031 (метансульфонамид), вмакалант и дофетилид. Антиаритмические средства класса IV включают, но не ограничиваются указанным, бепридил, нитрендипин, амлодипин, исрадипин, нифедипин, никардипин, верапамил и дилтиазем. Антиаритмические средства класса V включают, но не ограничиваются указанным, дигоксин и аденозин.

Фармацевтическая композиция может также содержать производные вышеуказанных антиаритмических фармацевтических агентов, такие как сольваты, соли (например, ацетат), сольватированные соли, сложные эфиры, амиды, гидразиды, N-алкилы и/или N-аминоацилы. В некоторых случаях фармацевтическая композиция представляет собой жидкую фармацевтическую композицию. Примеры сложноэфирных производных включают, но не ограничиваются указанным, метиловые эфиры, сложные холиновые эфиры и сложные диметиламинопропиловые эфиры. Примеры амидных производных включают, но не ограничиваются указанным, первичные, вторичные и третичные амиды. Примеры производных гидразида включают, но не ограничиваются указанным, гидразиды N-метилпиперазина. Примеры N-алкильных производных включают, но не ограничиваются указанным, N',N',N'-триметил и N',N'-диметиламинопропилсукцинимидильные производные метилового эфира антиаритмического фармацевтического агента. Примеры N-аминоацильных производных включают, но не ограничиваются указанным, N-омитил-, N-диаминопропионил-, N-лизил-, N-гексаметиллизил- и N-пиперидин-пропионил- или N',N'-метил-1-пиперазин-пропионил-метиловые эфиры антиаритмического фармацевтического агента.

Фармацевтическая композиция может содержать один или более антиаритмических фармацевтических агентов и, необязательно, один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемый эксципиент может содержать липиды, ионы металлов, поверхностно-активные вещества, аминокислоты, углеводы, буферы, соли, полимеры и тому подобное, и комбинации указанного. В некоторых случаях фармацевтически приемлемым эксципиентом является вода. В некоторых случаях фармацевтически приемлемым эксципиентом не является вода. Примеры липидов включают, но не ограничиваются указанным, фосфолипиды, гликолипиды, ганглиозид GM1, сфингомиелин, фосфатидную кислоту, кардиолипин; липиды, несущие полимерные цепи, такие как полиэтиленгликоль, хитин, гиалуроновая кислота или поливинилпирролидон; липиды, содержащие сульфированные моно-, ди- и полисахариды; жирные кислоты, такие как пальмитиновая кислота, стеариновая кислота и олеиновая кислота; холестерин, сложные эфиры холестерина и гемисукцинат холестерина. Фармацевтически приемлемый эксципиент может содержать один или более регуляторов осмоляльности, таких как хлорид натрия. Например, хлорид натрия может быть добавлен к растворам для регулирования осмоляльности раствора. В одном или более вариантах осуществления водная композиция состоит по существу из антиаритмического фармацевтического агента, регулятора осмоляльности и воды. Фармацевтически приемлемый может также содержать буфер или агент, регулирующий

рН, обычно соль, полученную из органической кислоты или основания. Например, фармацевтические композиции обычно имеют рН от 3,5 до 8,0, например, от 4,0 до 7,5, от 4,5 до 7,0 или от 5,0 до 6,5. Типичные буферы содержат соли органических кислот лимонной кислоты, молочной кислоты, аскорбиновой кислоты, глюконовой кислоты, угольной кислоты, винной кислоты, янтарной кислоты, уксусной кислоты или фталевой кислоты, трис, триметамингидрохлорид или фосфатные буферы. Таким образом, буферы содержат цитраты, фосфаты, фталаты и лактаты. Может являться желательным добавление других фармацевтически приемлемых эксципиентов в фармацевтическую композицию для повышения жесткости частиц, выхода продукции, выпущенной дозы и осаждения, срока годности и одобрения субъектом. Такие необязательные фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, но не ограничиваются указанным: красители, маскирующие вкус средства, буферы, гигроскопические агенты, антиоксиданты и химические стабилизаторы.

Как отмечено выше, фармацевтическая композиция может содержать одно или более поверхностно-активных веществ. Например, одно или более поверхностно-активных веществ могут находиться в жидкой фазе, при этом один или более из них являются ассоциированными (например, фармацевтические композиции могут иметь в составе, адсорбировать, поглощать, быть покрытыми или быть сформированы поверхностно-активным веществом) с твердыми частицами или частицами композиции. Под «ассоциированными с» подразумевается, что фармацевтические композиции могут иметь в составе, адсорбировать, поглощать, быть покрытыми или быть сформированными поверхностно-активным веществом. Поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются указанным, фторированные и нефторированные соединения, такие как насыщенные и ненасыщенные липиды, неионогенные детергенты, неионные блочные сополимеры, ионные поверхностно-активные вещества, и комбинации указанного. Примеры ионных поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются указанным, сульфосукцинат натрия и мыло жирной кислоты. Примеры буферов включают, но не ограничиваются указанным, трис или цитрат. Примеры кислот включают, но не ограничиваются указанным, карбоновые кислоты. Примеры углеводов включают, но не ограничиваются указанным, моносахариды, дисахариды и полисахариды. Например, моносахариды, такие как декстроза (например, безводная и моногидрат), галактоза, маннит, D-манноза, сорбит, сорбоза и тому подобное; дисахариды, такие как лактоза, мальтоза, сахароза, трегалоза и тому подобное; трисахариды, такие как раффиноза и тому подобное; и другие углеводы, такие как крахмалы (например, гидроксиэтилкрахмал), циклодекстрины и мальтодекстрины.

Фармацевтическая композиция может содержать один или более антиаритмических фармацевтических агентов и может содержать один или более дополнительных активных агентов, например, агентов, которые могут быть доставлены через легкие.

Дополнительные активные агенты могут включать, например, снотворные средства и седативные средства, стимуляторы, транквилизаторы, респираторные препараты, противосудорожные средства, миорелаксанты, противопаркинсонические агенты (например, антагонисты дофамина), анальгетики, противовоспалительные средства, успокоительные препараты (например, анксиолитики), угнетающие аппетит средства, противомигренозные средства, средства для сокращения мышц, дополнительные противомикробные средства (например, противовирусные средства, противогрибковые средства, вакцины), противодартритные средства, противомаларийные средства, противорвотные средства, анэпилептики, цитокины, факторы роста,

противораковые средства, антитромботические средства, антигипертензивные средства, сердечнососудистые препараты, антиаритмические средства, антиоксиданты, антиагреганты, противоастматические средства, гормональные средства, в том числе противозачаточные средства, симпатомиметики, диуретики, липидные регулирующие агенты, антиандрогенные агенты, противопаразитарные средства, антикоагулянты, неопластики, противоопухолевые средства, гипогликемические средства, питательные вещества и пищевые добавки, добавки для роста, противоэнтеритные агенты, вакцины, антитела, диагностические агенты и контрастные агенты. Дополнительный активный агент при введении посредством ингаляции (например, в виде аэрозоля) может действовать локально или системно.

Количество антиаритмического фармацевтического агента в фармацевтической композиции может варьироваться. Количество антиаритмического(-их) фармацевтического(-их) агента(-ов) может составлять от приблизительно 0,1% до 100% от общего количества фармацевтической композиции. В некоторых случаях количество антиаритмического(-их) фармацевтического(-их) агента(-ов) составляет, по меньшей мере, приблизительно 0,1% от общего количества фармацевтической композиции, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% от общего количества фармацевтической композиции. В некоторых случаях количество антиаритмического(-их) фармацевтического(-их) агента(-ов) составляет приблизительно 0,1-100% по весу от общего количества фармацевтической композиции, например, приблизительно 0,1%-1%, 0,1%-5%, 0,1%-10%, 0,1% -20%, 0,5% -1%, 0,5%-5%, 0,5%-10%, 0,5%-20%, 1%-5%, 1%-10%, 1%-20%, 5%-10%, 5%-20%, 10%-20%, 10%-30%, 20% -30%, 20%-40%, 30%-40%, 30%-50%, 40%-50%, 40%-60%, 50%-60%, 50%-70%, 60%-70%, 60%-80%, 70%-80%, 70%-90%, 80%-90%, 80%-95%, 90%-95%, 90%-99%, 90%-100%, 95%-99% или 99%-100% по весу от общего количества фармацевтической композиции.

Способ лечения

В настоящем описании описаны способы лечения состояния у субъекта с помощью фармацевтических средств, включающие в себя доставку фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем описании. Состоянием может являться сердечная аритмия, включая, но не ограничиваясь тахикардией, суправентрикулярной тахикардией (SVT), пароксизмальной наджелудочковой тахикардией (PSVT), мерцательной аритмией (AF), пароксизмальной мерцательной аритмией (PAF), хронической мерцательной аритмией, непрерывной мерцательной аритмией, трепетанием предсердий, пароксизмальным трепетанием предсердий и идиопатической первичной мерцательной аритмией.

Одним из аспектов раскрытых в настоящем описании вариантов осуществления является удивительная и неожиданная скорость, с которой антиаритмические средства проходят через сердце. Хотя специалист в данной области техники мог бы ожидать, что скорость будет очень высокой, моделирование и эмпирические данные указывают на то, что препарат не будет проходить через сердце слишком быстро. Таким образом, терапевтический эффект достигается, несмотря на быстрый проход, и несмотря на только один проход на терапевтических уровнях.

Также описаны способы лечения острых приступов и/или хронических аритмий. В определенных вариантах осуществления лечение может включать в себя неотложное лечение после обнаружения сердечной аритмии.

Флекаинид может являться эффективным при внутривенных дозах 75-150 мг, вводимых в больнице или другом подходящем медицинском учреждении. Равновесие

между артериальной концентрацией и венозной концентрацией может установиться быстро. С другой стороны, ингаляция может нацеливать лекарственный препарат на легочную вену, которая начинается в капиллярах легких, и левое предсердие, где возникает РАФ. При приступе ингаляцию можно начать намного раньше по сравнению со случаем, когда субъект будет ожидать посещения больницы для внутривенного введения. Альтернативно, флекаинид можно также вводить перорально в форме болюса в дозировке 300 мг (максимум в день) за один раз для прекращения РАФ. При таком пути введения для прекращения РАФ может потребоваться в среднем 100 минут. Оральный флекаинид является эффективным на 30-50%. Для субъектов, которые принимают эту максимальную дозу, прием каких-либо дополнительных антиаритмических средств ограничивают на 24 часа. Наоборот, доза ингаляции может быть на несколько порядков меньше, чем пероральная доза, что, таким образом, обеспечивает возможность приема повторных доз флекаинида.

Способ лечения путем ингаляции может привести к пульсирующему фармакокинетическому профилю и транзитному фармакодинамическому эффекту, имитирующему эффект внутривенного введения. Данный способ может доставлять высокие концентрации лекарственного средства, которые являются безопасными и эффективными для сердца, тогда как распределение по остальным частям тела приводит к разбавлению препарата до субтерапевтических уровней. Данный способ является самым коротким путем доставки к сердцу после внутрисердечной инъекции. Он обеспечивает удобство самостоятельного введения, как подход «таблетка в кармане», но обладает эффективностью и быстрым началом действия, как при внутривенном введении. Хотя доставка лекарств через легкие для обеспечения системного эффекта не является новой, было широко распространено мнение, что она не будет эффективной для сердца вследствие быстрого прохождения через него лекарственного средства и отсутствия достаточного времени для воздействия на целевую ткань. Моделирование РК/PD и эмпирические данные, ставшие началом для настоящего изобретения, показывают, что воздействие лекарственного препарата является достаточным для терапевтического эффекта при гораздо более низкой дозе по сравнению с другими путями введения. Данный способ обеспечивает, что концентрации лекарственного средства в общей плазме будут намного ниже, чем достигаются при пероральном/внутривенном введении, что сводит к минимуму взаимодействие лекарственных препаратов друг с другом и побочные эффекты.

Субъектом может являться млекопитающее, нуждающееся в этом, предпочтительно, такое млекопитающее является человеком. Примеры субъектов включают, но не ограничиваются указанным, субъектов-детей, субъектов-взрослых и пожилых субъектов. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция предназначена только в качестве лечения для быстрого устранения симптомов, и ее не принимают в качестве профилактического средства, то есть, когда субъект здоров, отсутствует необходимость в лекарственном препарате - это делает терапию более эффективной и безопасной вследствие спорадического или прерывистого дозирования, а также сфокусированной на сокращении симптомов нетрудоспособности.

Единичные дозы фармацевтических композиций могут содержаться в контейнере. Примеры контейнеров включают, но не ограничиваются указанным, шприцы, капсулы, баллончики, сделанные по технологии выдува/наполнения/запайки, блистеры, флаконы, ампулы, бутылки или системы контейнер/упорочный элемент, сделанные из металла, полимера (например, пластика, эластомера), стекла и т.п. Например, флакон может представлять собой флакон из бесцветного боросиликатного

стекла типа I ISO 6R объемом 10 мл с силицированной пробкой из хлорбутилового каучука и со срываемым алюминиевым колпачком с цветной пластиковой крышкой.

Единичная доза может содержать, по меньшей мере, 0,1 мл фармацевтической композиции, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл фармацевтической композиции. Единичная доза может составлять приблизительно 0,1-100 мл фармацевтической композиции, например, приблизительно 0,1-0,2, 0,1-0,5, 0,1-1,0, 0,2-0,5, 0,2-1,0, 0,5-1,0, 0,5-1,5, 0,5-2,0, 0,5-3,0, 0,5-4,0, 0,5-5,0, 1,0-2,0, 1,0-3,0, 1,0-4,0, 1,0-5,0, 2,0-3,0, 2,0-4,0, 2,0-5,0, 3,0-5,0, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90 или 90-100 мл фармацевтической композиции. В некоторых случаях единичная доза фармацевтической композиции составляет от приблизительно 2 мл до приблизительно 15 мл, например, от приблизительно 3 мл до приблизительно 10 мл, от приблизительно 4 до приблизительно 8 мл или от приблизительно 5 мл до приблизительно 6 мл.

Контейнер может быть вставлен в устройство для аэрозольного распыления (например, ингалятор). Контейнер может иметь подходящую форму, размер и материал для того, чтобы содержать фармацевтическую композицию и предоставлять фармацевтическую композицию в пригодном для употребления состоянии.

Композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены посредством любого из множества способов и методик, известных и доступных специалистам в данной области техники. Например, раствор антиаритмического фармацевтического агента может быть получен с применением следующей процедуры. Как правило, производственное оборудование стерилизуют перед использованием. Часть итогового объема, например, 70%, растворителя, например, воды для инъекции, могут добавлять в подходящий контейнер. Затем могут добавлять антиаритмический фармацевтический агент. Антиаритмический фармацевтический агент могут перемешивать до растворения. Могут добавлять дополнительный растворитель до получения итогового объема партии. Партию могут фильтровать, например, через 0,2 мкм фильтр в стерилизованную приемную емкость. Наполняющие компоненты могут стерилизовать перед использованием для распределения партии по флаконам, например, флаконам объемом 10 мл. В качестве примера, указанная выше стерилизация может включать в себя следующее. 5-литровую стеклянную бутылку и крышку типа 1 могут помещать в автоклавный мешок и стерилизовать при повышенной температуре, например, 121°C, в течение 15 минут, с применением автоклава. Аналогичным образом, флаконы могут помещать в соответствующие подставки, вставлять в автоклавный мешок и стерилизовать при повышенной температуре, например, 121°C, в течение 15 минут, с применением автоклава. Кроме того, аналогичным образом, пробки могут помещать в автоклавный мешок и стерилизовать при повышенной температуре, например, 121°C, в течение 15 минут, с применением автоклава. Перед стерилизацией к трубкам могут быть прикреплены стерилизующие фильтры, например, к силиконовым трубкам толщиной 7 мм×13 мм. Линию розлива можно подготовить путем помещения в автоклавный мешок и стерилизации при повышенной температуре, например, 121°C, в течение 15 минут, с применением автоклава. Стерилизацию также могут выполнять с применением электронных пучков или гамма-лучей. Заполнение также могут проводить с защитой ламинарного потока. Линия розлива может быть развернута и помещена в принимающую бутылку. Стерилизованные флаконы и пробки могут быть развернуты под защитой ламинарного потока. Каждый флакон могут заполнять, например, до целевого заполнения, составляющего 5 г, и закрывать. На каждый флакон может быть

нанесена отламывающаяся металлическая крышка. Запечатанные флаконы могут быть проверены в отношении утечки из флакона, правильных дополнительных укупорочных средств и трещин.

В качестве другого примера, антиаритмическое средство может быть получено посредством лиофилизации антиаритмического средства с образованием порошка для хранения. Затем порошок восстанавливают перед использованием. Эту методику могут применять, когда антиаритмическое средство является нестабильным в растворе. Растворитель для раствора, который должен быть лиофилизирован, может содержать воду. Раствор может не содержать эксципиент. Например, раствор может не содержать криозащиты. В одном или нескольких вариантах осуществления подходящее количество (например, 30 мг на мл итогового раствора) лекарственного вещества может быть растворено, например, в объеме приблизительно 75% от теоретического общего количества воды для инъекций при барботировании азота. Могут регистрировать время растворения и оценивать внешний вид. Затем могут проводить разбавление до итогового объема водой для инъекций (WFI). Итоговый объем могут проверять. Могут измерять плотность, pH, эндотоксин, бионагрузку и содержание посредством УФ как до, так и после стерильной фильтрации.

Раствор могут фильтровать перед лиофилизацией. Например, перед заполнением могут выполнять двойную фильтрацию с фильтрами 0,2 мкм. Фильтры могут проверять на целостность и точку образования пузырьков до и после фильтрации. Предварительно промытые и автоклавированные флаконы могут асептически заполнять с применением автоматической линии розлива до целевого объема по 5 мл на флакон, а затем частично закупоривать. В процессе могут выполнять проверку объемов заполнения посредством проверки веса наполнения каждые 15 минут. Лيوфилизацию обычно проводят в течение приблизительно 72 часов, например, в течение приблизительно 8 часов или в течение приблизительно 4 часов после растворения. В одном или нескольких вариантах осуществления лиофилизация может включать в себя замораживание раствора с образованием замороженного раствора. Замороженный раствор обычно выдерживают при начальной температуре в интервале от приблизительно -40°C до приблизительно -50°C , например, приблизительно -45°C . В начальный температурный период давление вокруг замороженного раствора обычно является атмосферным давлением. Начальный температурный период обычно составляет от приблизительно 1 часа до приблизительно 4 часов, например, от приблизительно 1,5 часа до приблизительно 3 часов, или приблизительно 2 часа. Лيوфилизация может дополнительно включать в себя повышение температуры замороженного раствора до первой заданной температуры, которая может находиться в диапазоне от приблизительно 10°C до приблизительно 20°C , например, приблизительно 15°C . Время для линейного повышения от начальной температуры до первой заданной температуры обычно составляет от приблизительно 6 часов до приблизительно 10 часов, например от приблизительно 7 часов до приблизительно 9 часов. В течение первого заданного температурного периода давление вокруг раствора обычно составляет от приблизительно 100 до приблизительно 250 мкбар, например, от приблизительно 150 до приблизительно 225 мкбар. Раствор могут удерживать при первой заданной температуре в течение периода времени от приблизительно 20 часов до приблизительно 30 часов, например, приблизительно 24 часа. Лيوфилизация может также включать в себя повышение температуры раствора до второй заданной температуры, которая может находиться в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 35°C , например, приблизительно 30°C . Во время второго заданного температурного периода давление вокруг замороженного

раствора обычно составляет от приблизительно 100 до приблизительно 250 мкбар, например, от приблизительно 150 до приблизительно 225 мкбар. Раствор могут удерживать при второй заданной температуре в течение периода времени от приблизительно 10 часов до приблизительно 20 часов.

- 5 Цикл лиофилизации может включать в себя замораживание, например, от 20°C до -45°C в течение 65 минут с последующим замораживанием, например, при -45°C в течение 2 часов. Первичную сушку могут выполнять с помощью линейного нагрева, например, от -45°C до 15°C за 8 часов с последующим удержанием температуры, например, при 15°C в течение 24 часов при давлении 200 мкбар. Вторичную сушку
10 могут выполнять с помощью линейного нагрева, например, от 15°C до 30°C за 15 минут с последующим удерживанием при температуре 30°C в течение 15 часов при давлении 200 мкбар. В конце цикла лиофилизации вакуум может быть разрушен стерильным азотом, и флаконы могут автоматически укупоривать. Содержание воды в лиофилизированном порошке обычно составляет менее приблизительно 7% по весу,
15 например, менее приблизительно 5% по весу, менее приблизительно 4% по весу, менее приблизительно 3% по весу, менее приблизительно 2% по весу или менее приблизительно 1% по весу. Порошок может быть восстановлен водой при 25°C и давлении 1,0 атмосфер при ручном перемешивании менее чем за приблизительно 60 секунд, например, менее чем за приблизительно 30 секунд, менее чем за приблизительно 15 секунд или менее
20 чем за приблизительно 10 секунд. Порошок обычно имеет большую удельную площадь поверхности, что способствует восстановлению. Площадь удельной поверхности обычно составляет от приблизительно 5 м²/г до приблизительно 20 м²/г, например, от приблизительно 8 м²/г до приблизительно 15 м²/г, или от приблизительно 10 м²/г до
25 приблизительно 12 м²/г. При растворении в воде раствор антиаритмического фармацевтического агента обычно имеет рН, который составляет от приблизительно 2,5 до приблизительно 7, например, от приблизительно 3 до приблизительно 6.

- Композиции по одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения могут вводить путем ингаляции. Более того, дозы ингаляции могут быть намного
30 меньше, чем дозы, вводимые другими путями и требуемые для достижения аналогичных эффектов. Это может быть связано с эффективным нацеливанием ингаляционной композиции на сердце.

- Необходимая дозировка и частота дозирования антиаритмического фармацевтического агента зависят от состава и концентрации антиаритмического
35 фармацевтического агента в композиции. В некоторых случаях доза меньше, чем его обычная внутривенная доза. Легочная доза может быть аналогична внутрисердечной дозе.

- Ингаляция предотвращает исходное разбавление препарата в организме по сравнению с внутривенным или пероральным дозированием. Ингаляция также позволяет избежать
40 пресистемного метаболизма, такого как метаболизм в печени. Например, блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем, подвергаются значительному метаболизму в печени при пероральном приеме. Ингаляция обеспечивает быструю доставку исходного соединения дилтиазема в сердце в виде болюса. Удивительно, что введение дилтиазема посредством ингаляции по маршруту ингаляции согласно настоящему изобретению
45 превращало мерцательную аритмию в нормальный синусовый ритм и уменьшало частоту сердечных сокращений. Таким образом, введение дилтиазема посредством ингаляции применимо для лечения как мерцательной аритмии, так и суправентрикулярной тахикардии (СВТ). В противоположность этому, внутривенное

введение дилтиазема обычно применяют только для преобразования SVT в нормальный синусовый ритм и при мерцательной аритмии для снижения частоты сердечных сокращений (не для перехода в нормальный синусовый ритм). Ингаляция также предотвращает метаболизм эритроцитов. Например, уменьшенное разбавление и короткий путь, ассоциированные с ингаляцией, снижают метаболизм эритроцитов для эсмолола. Ингаляция также может позволить избежать снижения артериального давления и обморока. Например, внутривенное введение бета-блокаторов, таких как эсмолол и/или антиаритмические средства класса I, такие как флекаинид, может понизить среднее артериальное давление (МАР). Ингаляция может обеспечить быструю доставку эсмолола и/или флекаинида без снижения МАР. В результате ингаляция бета-блокаторов и/или антиаритмических средств класса I может обеспечивать МАР, составляющее от 10 мм рт. ст. до 20 мм рт. ст. выше, чем МАР, получаемое при внутривенном введении того же бета-блокатора или антиаритмического средства класса I. При ингаляции кардиотерапевтического средства лекарственный препарат направляется в сердце из легких в форме болюса. Таким образом, в сердце достигается высокая концентрация. Лекарственный препарат быстро разбавляется, когда он проходит через сердце, но время воздействия является достаточным для желаемого фармакологического действия. После того, как лекарственный препарат проходит через сердце, концентрация препарата в общей крови становится ниже терапевтической концентрации и считается неэффективной и, следовательно, более безопасной. Терапевтическое окно представляет собой диапазон дозировки препарата или его концентрации в системе организма, которая обеспечивает безопасную эффективную терапию. Все дозировки ниже минимального количества являются субтерапевтическими и, следовательно, неэффективными в этой концентрации. Ввиду разбавления нежелательные побочные эффекты сводятся к минимуму.

Дозу могут вводить в течение одной ингаляции или могут вводить в течение нескольких ингаляций. Колебания концентрации антиаритмического фармацевтического агента могут быть уменьшены путем более частого введения фармацевтической композиции или могут быть увеличены путем более редкого введения фармацевтической композиции. Следовательно, фармацевтическую композицию по одному или более вариантам осуществления настоящего изобретения могут вводить от четырех раз в день до приблизительно одного раза в месяц, например, от приблизительно одного раза в день до приблизительно одного раза в две недели, от приблизительно одного раза в два дня до приблизительно одного раза в неделю, и приблизительно раз в неделю.

Фармацевтическую композицию также могут вводить субъекту по мере необходимости.

В некоторых случаях фармацевтическую композицию в соответствии с одним или несколькими вариантами осуществления изобретения могут вводить от приблизительно 1 до приблизительно 4 раз в день, например, от приблизительно 2 до приблизительно 3 раз в день. В некоторых случаях антиаритмическое средство могут вводить ежедневно. В некоторых случаях введение может составлять, по меньшей мере, приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 или 62 раз в месяц.

В некоторых случаях антиаритмический фармацевтический агент или его соль могут вводить в дозе от приблизительно 1 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 5 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 10 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 15 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 20 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 480 мг, от

приблизительно 30 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 35 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 40 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 45 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 55 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 60 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 65 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 75 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 80 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 85 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 90 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 95 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 100 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 105 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 110 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 115 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 120 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 125 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 130 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 135 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 140 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 145 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 150 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 155 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 160 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 165 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 170 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 175 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 180 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 185 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 190 мг до приблизительно 480 мг от приблизительно 195 мг до приблизительно 480 мг от приблизительно 200 до приблизительно 480 мг от приблизительно 205 до приблизительно 480 мг от приблизительно 210 до приблизительно 480 мг от приблизительно 215 до приблизительно 480 мг от приблизительно 220 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 225 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 230 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 235 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 240 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 245 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 250 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 255 мг до приблизительно 480 мг, от приблизительно 260 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 265 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 270 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 275 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 280 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 285 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 290 до приблизительно 480 мг, от приблизительно 295 до приблизительно 480 мг, или от приблизительно 300 до приблизительно 480 мг.

В некоторых случаях описанный в настоящем описании антиаритмический фармацевтический агент или его соль могут вводить в дозе приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220,

221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479 или 480 мг.

В некоторых типовых вариантах осуществления суточная доза антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) может варьироваться от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 600 мг, например, от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 500 мг, от приблизительно 1 мг до приблизительно 400 мг, от приблизительно 2 мг до приблизительно 300 мг и от приблизительно 3 мг до приблизительно 200 мг.

Для лечения субъекта, страдающего аритмией, количество на одну дозу антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) может представлять собой количество, которое является эффективным для лечения аритмии. Количество антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида)

для лечения аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 0,001 мг/кг, например, по меньшей мере, приблизительно 0,001 мг/кг, 0,002 мг/кг, 0,003 мг/кг, 0,004 мг/кг, 0,006 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5 мг/кг или 6 мг/кг.

Количество антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида)

для лечения аритмии может варьироваться от приблизительно 0,001 мг/кг до 6 мг/кг, например, от приблизительно 0,001 мг/кг до приблизительно 0,01 мг/кг, от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 0,05 мг/кг, от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,2 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 0,5 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг

до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 0,3 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от

приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 0,5 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг, от приблизительно 0,7 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг, от приблизительно 0,7 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 0,7 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 0,7 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 2 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до

приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 3 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 4 мг/кг, от приблизительно 2 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг или от приблизительно 3 мг/кг до приблизительно 6 мг/кг.

Количество антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 0,1 мг, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 или 150 мг. Количество антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять приблизительно 0,01-150 мг, например, приблизительно 0,1-150, 0,1-130, 0,1-110, 0,1-90, 0,1-70, 0,1-50, 0,1-30, 0,1-10, 0,1-5, 0,1-1,0, 0,1-0,5, 1-150, 1-130, 1-110, 1-90, 1-70, 1-50, 1-30, 1-10, 1-5, 5-150, 5-130, 5-110, 5-90, 5-70, 5-50, 5-30, 5-10, 10-150, 10-130, 10-110, 10-90, 10-70, 10-50, 10-30, 30-150, 30-130, 30-110, 30-90, 30-70, 30-50, 50-150, 50-130, 50-110, 50-90, 50-70, 70-150, 70-130, 70-110, 70-90, 90-150, 90-130, 90-110, 110-150, 110-130 или 130-150 мг. Например, количество антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг.

В некоторых случаях антиаритмическое средство могут вводить в виде стандартной дозы. В некоторых случаях стандартная доза может представлять собой дозу от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 100 мг или более антиаритмического фармацевтического агента в легком при одной ингаляции. Вышеописанные фосфолипидные полые и/или пористые частицы сухого порошка позволяют получать дозы приблизительно 5 мг или более, часто более чем приблизительно 10 мг, иногда более чем приблизительно 15 мг, иногда более чем приблизительно 20 мг, иногда более чем приблизительно 25 мг, иногда более чем приблизительно 30 мг, иногда более чем приблизительно 35 мг, иногда более чем приблизительно 40 мг, иногда более чем приблизительно 45 мг, иногда более чем приблизительно 50 мг, иногда более чем приблизительно 55 мг, иногда более чем приблизительно 60 мг, иногда более чем приблизительно 65 мг, иногда более чем приблизительно 70 мг, иногда более чем приблизительно 75 мг, иногда более чем приблизительно 80 мг, иногда более чем приблизительно 85 мг, иногда более чем приблизительно 90 мг, иногда более чем приблизительно 95 мг или иногда более чем приблизительно 100 мг, для доставки в форме одной ингаляции и выгодным образом. Альтернативно, доза может быть доставлена за две или более ингаляций, например, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 ингаляций. Доза также может быть доставлена посредством от 1 до 100 ингаляций, например, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-10, 1-20, 1-50, 1-80, 1-100, 2-5, 2-6, 2-10, 2-20, 2-50, 2-100, 5-10, 5-20, 5-50, 5-100, 10-20, 10-50, 10-100, 20-50, 20-100 или 50-100 ингаляций. Например, 10 мг доза может быть доставлена путем введения двух стандартных доз по 5 мг каждая, и две стандартные дозы могут вдыхать отдельно. В некоторых вариантах осуществления общая доза антиаритмического фармацевтического агента составляет от 0,1 до 200 мг, например, от 0,5 до 150 мг или от 1 мг до 100 мг. В некоторых случаях антиаритмический агент могут вводить по необходимости с титрованием дозы по воздействию.

Концентрация антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 0,1 мг/мл, например, по меньшей мере, приблизительно 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140 или 150 мг/мл. Например, концентрация антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять, по меньшей мере, приблизительно 30 мг/мл в ацетатном буфере. Концентрация антиаритмического фармацевтического

агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять приблизительно 0,1-150 мг/мл, например, приблизительно 0,1-130, 0,1-110, 0,1-90, 0,1-70, 0,1-50, 0,1-30, 0,1-10, 0,1-5, 0,1-1,0, 0,1-0,5, 1-150, 1-130, 1-110, 1-90, 1-70, 1-50, 1-30, 1-10, 1-5, 5-150, 5-130, 5-110, 5-90, 5-70, 5-50, 5-30, 5-10, 10-150, 10-130, 10-110, 10-90, 10-70, 10-50, 10-30, 30-150, 30-130, 30-110, 30-90, 30-70, 30-50, 50-150, 50-130, 50-110, 50-90, 50-70, 70-150, 70-130, 70-110, 70-90, 90-150, 90-130, 90-110, 110-150, 110-130 или 130-150 мг/мл. Например, концентрация антиаритмического фармацевтического агента (например, флекаинида) для лечения аритмии может составлять приблизительно 30-50 мг/мл в ацетатном буфере.

Настоящее изобретение может быть направлено на способ самодиагностики и лечения сердечной аритмии. Способ может включать в себя самодиагностику сердечной аритмии путем обнаружения по меньшей мере одного из одышки, учащенного сердцебиения и частоты сердечных сокращений выше нормальной. Способ также может включать в себя самостоятельное введение посредством ингаляции эффективного количества по меньшей мере одного антиаритмического фармацевтического агента в пределах двух часов, например, в пределах одного часа, 30 минут или в пределах 15 минут после самодиагностики. В некоторых случаях субъект может самостоятельно выполнять титрацию. Например, субъект может осуществлять самостоятельное введение, например, с помощью ингалятора, пока симптомы нетрудоспособности не исчезнут. В некоторых случаях самостоятельное введение продолжают до тех пор, пока пациент больше не будет ощущать учащенного сердцебиения.

Время проявления воздействия также обычно является коротким. Например, субъект может иметь нормальный синусовый ритм в пределах 20 минут после начала введения, например, в пределах 15 минут, в пределах 10 минут или в пределах 5 минут после начала введения. Быстрое проявление воздействия является выгодным, поскольку чем дольше субъект имел аритмию, тем дольше обычно занимает ее преобразование в нормальный синусовый ритм для субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению позволяет субъекту избежать другой терапии, такой как абляция и/или электроимпульсная терапия. В других вариантах осуществления способ по настоящему изобретению применяют в комбинации с другими видами терапии, например, до или после электроимпульсной терапии и/или абляции.

Устройство

Фармацевтическую композицию могут доставлять посредством ингалятора, как описано в WO 99116420, с помощью дозирующего ингалятора, как описано в WO 99116422, с помощью устройства для инстилляций жидких доз, как описано в WO 99116421. Ингаляторы прилагают энергию к жидкой фармацевтической композиции для перевода жидкости в аэрозольное состояние и обеспечения доставки в легочную систему, например, легкие субъекта. Ингалятор может содержать систему доставки жидкости, такую как контейнер, имеющий резервуар, который содержит жидкую фармацевтическую композицию. Жидкая фармацевтическая композиция обычно может содержать активный агент, который либо находится в растворе, либо суспендирован в жидкой среде.

В одном из типов ингаляторов, обычно называемом струйным ингалятором, сжатый газ подается через отверстие в контейнере. Сжатый газ вызывает извлечение жидкости через сопло, и извлекаемая жидкость смешивается с текучим газом с образованием аэрозольных капель. Затем облако капель вводят в дыхательные пути субъекта. Сжатый газ может представлять собой сжатый воздух или сжатый кислород.

В ингаляторе другого типа, обычно называемом вибрирующим сетчатым ингалятором, энергия, такая как механическая энергия, вызывает колебания сетки. Эти

колебания сетки преобразуют жидкую фармацевтическую композицию в аэрозоль для создания аэрозольного облака, которое вводят в легкие субъекта. Вибрирующий сетчатый ингалятор может содержать металлическую вибрирующую сетку. В некоторых случаях железо составляет, по меньшей мере, приблизительно 30% по весу, например, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90% металлической вибрирующей сетки. Ингалятор типа вибрирующей сетки, такой как формирующий капли без использования сжатого газа, например Aeroneb® Pro, может обеспечить неожиданное улучшение эффективности и согласованности дозирования. Посредством создания мелких капель с использованием вибрирующей перфорированной или неперфорированной мембраны, а не путем введения сжатого воздуха, аэрозольный фармацевтический состав может быть введен без оказания существенного влияния на характеристики потока. Кроме того, создаваемые при использовании ингалятора такого типа капли вводятся с низкой скоростью, в результате чего снижается вероятность попадания капель в нежелательную область.

В ингаляторе еще одного типа, обычно называемом ультразвуковым волновым ингалятором, генерируются ультразвуковые волны или ультразвуковые колебания для непосредственного вибрирования и превращения в аэрозоль фармацевтического состава.

Альтернативно или дополнительно, фармацевтическая композиция может находиться в жидкой форме и может быть преобразована в аэрозоль с применением ингалятора, как описано в WO 2004/071368, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте, а также в опубликованных заявках на патент США № 2004/0011358 и 2004/0035413, которые включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте. Другие примеры ингаляторов включают, но не ограничиваются указанным, небулайзеры Aeroneb Go или Aeroneb® Pro, поставляемые Aerogen Ltd., Голуэй, Ирландия; PARI eFlow и другие небулайзеры PARI, поставляемые PARI Respiratory Equipment, Inc., Midlothian, Va.; Lumiscope® Nebulizer 6600 или 6610, поставляемый Lumiscope Company, Inc., Ист-Брансуик, штат Нью-Джерси; и Omron NE-U22, поставляемый Omron Healthcare, Inc., Киото, Япония.

Ингалятор обладает способностью быстро доставлять аэрозоль со скоростью, обеспечивающей доступность болюсной дозы в сердце. Ингалятор может преобразовать фармацевтическую композицию в аэрозоль за короткий промежуток времени. В некоторых случаях ингалятор может преобразовать фармацевтическую композицию (например, по меньшей мере, 30 мг флекаинида) в аэрозоль менее чем за 20 минут, например, менее чем за приблизительно 10 секунд, 20 секунд, 30 секунд, 1 минуты, 2 минуты, 3 минуты, 4 минуты, 5 минут, 6 минут, 7 минут, 8 минут, 9 минут, 10 минут, 11 минут, 12 минут, 13 минут, 14 минут, 15 минут, 16 минут, 17 минут, 18 минут, 19 минут или 20 минут. Например, ингалятор может преобразовать в аэрозоль, по меньшей мере, 30 мг флекаинида менее чем за 3 минуты. В некоторых случаях ингалятор может преобразовать в аэрозоль фармацевтическую композицию в течение от приблизительно 10 секунд до приблизительно 20 минут, например 10-20 секунд, 10-30 секунд, от 10 секунд до 1 минуты, от 10 секунд до 2 минут, от 10 секунд до 3 минут, 20-30 секунд, от 20 секунд до 1 минуты, от 20 секунд до 2 минут, 20 секунд до 3 минут, от 30 секунд до 1 минуты, от 30 секунд до 2 минут, от 30 секунд до 3 минут, 1-2 минуты, 1-5 минут, 2-20 минут, 2-10 минут, 2-5 минут, 5-20 минут, 5-10 минут или 10-20 минут. Например, ингалятор может преобразовать в аэрозоль, по меньшей мере, 30 мг флекаинида за время от приблизительно 30 секунд до 3 минут.

Один или более вариантов осуществления настоящего изобретения могут применять в сочетании с инстилляцией жидкой дозы или методиками LDI, как описано, например, в WO 99116421, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей

ее полноте. Инстиляция жидкой дозы включает прямое введение состава в легкие. В отношении LDI составы предпочтительно используют в сочетании с частичной жидкостной вентиляцией или полной жидкостной вентиляцией. Кроме того, один или более вариантов осуществления настоящего изобретения могут дополнительно включать в себя внесение терапевтически полезного количества физиологически приемлемого газа (такого как оксид азота или кислорода) в фармацевтическую микродисперсию до, во время или после введения.

Фармацевтическая композиция по одному или более вариантов осуществления настоящего изобретения обычно обладает повышенной эффективностью выпущенных доз. Соответственно, высокие дозы фармацевтической композиции могут быть доставлены с применением множества устройств и методик получения аэрозолей. Выпущенная доза (ED) частиц по настоящему изобретению может составлять более чем приблизительно 30%, например, более чем приблизительно 40%, более чем приблизительно 50%, более чем приблизительно 60% или более чем приблизительно 70%.

Настоящее изобретение может включать в себя последующую ингаляцию, если кардиоверсия не происходит после первоначальной ингаляции. Как правило, если кардиоверсия не происходит в течение 30 минут после первоначальной ингаляции, то последующая доза будет выше или равна начальной дозе. Дозировка может основываться на том, как чувствует себя субъект.

Электронные системы

В некоторых случаях электронную систему могут применять для мониторинга появления или частоты возникновения мерцательной аритмии и для лечения пациента, нуждающегося в нем. Типовые варианты осуществления системы могут включать в себя микросхему электронного мониторинга, устройство электронного мониторинга и ингалятор. Каждый компонент системы может взаимодействовать с любыми или всеми компонентами системы. Термины «взаимодействие», «взаимодействует», «находится во взаимодействии», «передача» и «прием» могут относиться к электронному обмену данными или взаимодействию между устройствами. В некоторых случаях обмен может происходить через проводное соединение между устройствами, например, с помощью USB-кабеля или волоконно-оптического соединения. В некоторых случаях обмен может происходить через беспроводное соединение между устройствами. В некоторых случаях беспроводной сигнал может быть отправлен через мобильную сеть передачи данных, например, сигнал данных 4G LTE или 3G. В некоторых случаях беспроводной сигнал может быть отправлен через соединение Bluetooth. В некоторых случаях беспроводной сигнал может быть отправлен через соединение Wi-Fi. В некоторых случаях беспроводной сигнал может быть отправлен через линию передачи данных по инфракрасному каналу.

Микросхема электронного мониторинга может быть введена или имплантирована субъекту и использована для обнаружения сигнала, который коррелирует с ЭКГ у субъекта. Альтернативно, или в дополнение к введению, микросхема электронного мониторинга может носиться субъектом. В некоторых случаях устройство электронного мониторинга может являться компонентом носимого электронного устройства, такого как часы, браслет для лодыжки и т. п. Микросхема электронного мониторинга может находиться во взаимодействии с устройством электронного мониторинга, ингалятором или с тем, и с другим. В некоторых типовых вариантах осуществления взаимодействие может представлять собой беспроводную связь.

Устройство электронного мониторинга может включать, но не ограничивается

указанным, портативные кардиомониторы, портативные мониторы ЭКГ, мониторы с поддержкой Bluetooth и т. п. В некоторых случаях смартфон можно использовать в качестве устройства электронного мониторинга. Такое устройство может иметь приложение, которое обеспечивает возможность взаимодействия смартфона с ним, и которое обеспечивает возможность передачи параметров сердца в центр мониторинга и/или на микросхемы и контуры регистрации, введенные в субъект, с целью осуществления диагностики и фармакологического вмешательства.

В некоторых случаях устройство электронного мониторинга может включать в себя средства для инструктирования субъекта или другого персонала. В некоторых случаях может быть включен звуковой источник, тактильный источник и/или визуальный источник. В некоторых случаях звуковой источник может представлять собой устройство, воспроизводящее звук. В некоторых вариантах осуществления звуковой источник может представлять собой один или более динамиков. Тактильный источник может содержать тактильный датчик. В некоторых вариантах осуществления тактильный датчик может детектировать стимулы, возникающие в результате механической стимуляции или температуры. Визуальный источник может представлять собой индикатор, множество индикаторов, измерительную шкалу, дисплей или тому подобное. Например, в типовом варианте осуществления визуальный источник может представлять собой экран на портативном устройстве.

В некоторых случаях ингалятор, в соответствии с описанным в настоящем описании, может использоваться как часть системы. В некоторых случаях ингалятор может находиться во взаимодействии с системой электронного мониторинга. Систему электронного мониторинга могут применять для непосредственного введения фармацевтической композиции посредством ингалятора, находящегося во взаимодействии с ней. В некоторых случаях электронное устройство может обеспечивать возможность введения фармацевтической композиции посредством ингалятора. Например, электронное устройство может обеспечивать возможность введения, когда микросхема электронного мониторинга обнаруживает возникновение мерцательной аритмии. В некоторых случаях электронное устройство может предотвращать введение фармацевтической композиции посредством ингалятора. Например, электронное устройство может предотвратить введение, когда микросхема электронного мониторинга не обнаруживает возникновения мерцательной аритмии; когда медицинский работник отменяет введение; или когда введение считают небезопасным.

В некоторых случаях ингалятор может содержать визуальные, звуковые или тактильные источники, как описано выше.

Кроме того, описанная в настоящем описании система может выполнять проверки самоконтроля с целью обнаружения и оповещения о возможных состояниях неисправности.

В некоторых случаях дозирование может контролироваться с помощью портативного устройства для ЭКГ. Например, дозирование может контролироваться устройством кардиомониторинга (например, холтеровским монитором). В другой версии фармацевтическую композицию вводят профилактически субъекту, у которого вероятно развитие аритмии. Например, субъекта, который имеет историю аритмий, могут подвергать профилактическому лечению фармацевтической композицией, содержащей антиаритмический фармацевтический агент, с целью снижения вероятности развития аритмии. Фармацевтическую композицию могут вводить субъекту в любом режиме, который является эффективным для предотвращения аритмии. Иллюстративные профилактические режимы включают введение антиаритмического фармацевтического

агента в соответствии с описанным в настоящем описании от 1 до 21 раза в неделю. В некоторых случаях общую накопленную тяжесть аритмии контролируют посредством мониторинга.

В некоторых случаях результат могут передавать медицинскому работнику.

5 Медицинский работник может являться врачом, фельдшером, медсестрой и т.п. Система или устройство по настоящему описанию может применяться медицинским работником в различных условиях, включая, помимо прочего, больницу, хоспис, клинику, офис, скорую помощь, дом престарелых и т.п. В некоторых случаях результат может быть передан специалисту, не являющемуся медицинским работником. В некоторых случаях
10 результат может быть передан в центр мониторинга. В некоторых случаях центр мониторинга может связаться с субъектом в течение от 0 секунд до 60 минут с целью передачи диагноза и определения способности субъекта самостоятельно ввести дозу ингаляционного антиаритмического средства.

15 Применение описанной в настоящем описании системы может обеспечить общее управление аритмией. Это может сократить количество посещений больниц, поступлений в отделение реанимации и продолжительных госпитализаций.

В некоторых случаях система или ее компонент могут обеспечивать возможность обмена информацией с врачами, поставщиками медицинских услуг, организациями здравоохранения или их компьютеризованными системами, с тем чтобы уведомить об
20 обнаружении аритмии, дозах и природе доставленного фармакологического агента, и ответе аритмии на фармакологическую дозу.

Способ может включать в себя введение свободно дышащим субъектам посредством устройства генерации аэрозоля и/или системы для введения аэрозольных лекарственных средств, таких как раскрытые в опубликованных заявках на патент США № 20050235987,
25 20050211253, 20050211245, 20040035413 и 20040011358, раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

Также в настоящем описании раскрыты наборы для лечения сердечных аритмий. Например, набор может включать в себя устройство для аэрозольного распыления и/или контейнер, например сосуд с единичной дозой, содержащий допускающее
30 аэрозольное распыление антиаритмическое фармацевтическое средство (например, флекаинид), например, в форме жидкости или сухого порошка. Набор может дополнительно содержать упаковку, такую как сумка, которая содержит устройство для аэрозольного распыления и/или контейнер. Набор может дополнительно содержать инструкции для устройства для аэрозольного распыления и/или контейнера.

35 ПРИМЕРЫ

Пример 1: Оценка скорости аэрозольного распыления в различных системах буферов и растворов

Способы, раскрытые в настоящем описании, относятся к распылению раствора ацетата флекаинида для лечения AF, PAF и PSVT, например, когда они проявляются в
40 форме острых приступов. Очень важно, чтобы ингалятор имел возможность быстро доставлять аэрозоль со скоростью, обеспечивающей доступность болюсной дозы в сердце. Когда используется фармацевтическая композиция флекаинида в концентрации приблизительно 30-40 мг/мл в ацетатном буфере, требуется 1-2,0 мл лекарственного средства, которое должно быть дозировано в течение 1-3 минут, чтобы оно было
45 эффективным.

Время, необходимое для аэрозольного распыления растворов с различными системами буферов и эксципиентов тестировали и измеряли с применением устройства Omron MicroAir (таблица 1). Было зарегистрировано время аэрозольного распыления

для распыления 0,3 мл каждого раствора. Используемым устройством была вибрирующая сетка, изготовленная из титано-никелевого сплава.

Таблица 1. Оценка скорости аэрозольного распыления в различных системах буферов и растворов с применением Omron MicroAir

Образец	Время аэрозольного распыления (с) (0,3 мл)	Скорость (мл/мин)
0,9% хлорид натрия (контроль)	27	0,67
30 мМ ацетат	34	0,53
22,5 мМ ацетат	27	0,67
15 мМ ацетат	30	0,60
7,5 мМ ацетат	31	0,58
40 мг/мл раствор	281	0,06
30 мг/мл раствор	260	0,07
20 мг/мл раствор	213	0,08
10 мг/мл раствор	131	0,14
40 мг/мл раствор	281	0,06
30 мг/мл раствор (22,5 мМ ацетат)	224	0,08
20 мг/мл раствор (15 мМ ацетат)	182	0,10
10 мг/мл раствор (7,5 мМ ацетат)	134	0,13

Пример 2: Тестирование различных ингаляторов с использованием раствора ацетата флекаинида (FA)

Затем были протестированы различные ингаляторы для оценки совместимости материала с различными материалами конструкции и различными типами ингаляторов (таблица 2).

Таблица 2: Тестирование различных ингаляторов с помощью раствора ацетата флекаинида (FA) в концентрации 30 мг/мл.

Устройство	Тип устройства	Материал конструкции	Раствор	Среднее (мл/мин)	Стд. откл. (мл/мин)
Voyager	Вибрирующая сетка	Неизвестен	30 мг/мл FA	0,16	0,01
			Физ. раствор	0,29	0,01
AeroNeb Solo		Никель-палладий	30 мг/мл FA	0,06	0,01
			Физ. раствор	0,55	0,01
Pari eRapid		Нержавеющая сталь	30 мг/мл FA	0,61	0,06
			Физ. раствор	0,84	0,09
MiniBreeze	Ультразвуковой	Без сетки	30 мг/мл FA	0,13	0,04
			Физ. раствор	0,29	0,02
Lumiscope			30 мг/мл FA	0,85	0,03
			Физ. раствор	1,08	0,07
CompXP	Сжатый воздух		30 мг/мл FA	0,14	0,02
			Физ. раствор	0,14	0,01
Trek S (PARI)			30 мг/мл FA	0,34	0,01
			Физ. раствор	0,26	0,01

Приведенные выше результаты показали, что 30-40 мг дозу флекаинида можно эффективно доставлять с помощью ингаляторов Pari e-rapid или Lumiscopre менее чем за 2 минуты. Trek S производства PARI смог доставить такую же дозу примерно за 3 минуты.

Пример 3: Оценка эффективности ацетата флекаинида (FA) с применением системы электронного мониторинга

Типовое приложение для смартфонов было установлено на смартфон, чтобы отслеживать эффективность FA по прекращению возникновения мерцательной аритмии. Приложение для смартфонов позволило установить связь между смартфоном и

микросхемой электронного мониторинга, используемой для получения ЭКГ.

На фиг. 7 изображен пример ЭКГ, полученной с помощью смартфона, по сравнению с системой Prucka у животного в синусовом ритме. Линии демонстрируют отличную корреляцию между двумя устройствами.

5 На фиг. 8 показан пример ЭКГ, полученной с помощью смартфона, по сравнению с системой Prucka у животного, демонстрирующего мерцательную аритмию. Снова линии демонстрируют отличную корреляцию между двумя устройствами.

Устройство смартфона затем применяли для мониторинга эффективности лечения при внутритрахеальном введении 0,75 мг/кг флекаинида для лечения мерцательной аритмии. На фиг. 9 изображен пример ЭКГ, полученной с помощью смартфона, по сравнению с системой Prucka у животного с мерцательной аритмией. Снова линии демонстрируют отличную корреляцию между двумя устройствами. Каждое устройство показывает возвращение к синусовому ритму при введении. На фигуре 10 показано фактическое применение смартфона для мониторинга возврата к синусовому ритму у животного. На фигуре 11 показано сравнение животного до и после введения флекаинида с использованием смартфона, которое снова показало переход к синусовому ритму у животного.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в настоящем описании, специалистам в данной области техники 20 будет очевидно, что такие варианты осуществления предоставлены только в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены без отклонения от изобретения будут понятны специалистам в данной области техники. Следует понимать, что различные альтернативы вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем описании, могут быть применены при осуществлении изобретения. Предполагается, 25 что приведенная ниже формула изобретения определяет объем изобретения, и что способы и структуры, входящие в объем этих пунктов формулы изобретения, а также их эквиваленты, покрываются этими пунктами.

(57) Формула изобретения

- 30 1. Способ лечения сердечной аритмии у субъекта, включающий в себя:
- (a) идентификацию сердечной аритмии у субъекта с помощью устройства электронного мониторинга, которое носит субъект, при этом электронное устройство мониторинга находится в беспроводной связи с микросхемой электронного мониторинга, которую носит субъект, где указанная микросхема электронного мониторинга отслеживает частоту возникновения сердечной аритмии у субъекта, и при этом идентификация включает сообщение результата субъекту, и сообщение включает предоставление субъекту рекомендации по лечению;
 - (b) аэрозольное распыление фармацевтической композиции менее чем за 9 минут с помощью ингалятора, при этом фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (c) введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту в течение 90 минут с момента возникновения сердечной аритмии; посредством чего осуществляют лечение сердечной аритмии.
- 40 2. Способ по п. 1, в котором идентификация (a) включает в себя установление продолжительности сердечной аритмии.
3. Способ по п. 2, в котором продолжительность сердечной аритмии составляет по меньшей мере 1 час.

4. Способ по п. 2, в котором продолжительность сердечной аритмии составляет по меньшей мере 0,5 часа.

5. Способ по п. 1, в котором аэрозольное распыление фармацевтической композиции происходит менее чем за 6 минут.

5 6. Способ по п. 1, в котором аэрозольное распыление фармацевтической композиции происходит менее чем за 3 минуты.

7. Способ по п. 1, в котором терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для превращения аритмии в нормальный синусовый ритм.

10 8. Способ по п. 7, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере 60 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли.

15 9. Способ по п. 7, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере 50 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по п. 7, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере 40 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли.

20 11. Способ по п. 7, в котором терапевтически эффективное количество составляет по меньшей мере 30 мг по меньшей мере одного антиаритмического средства или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по п. 7, в котором терапевтически эффективное количество превращает аритмию в нормальный синусовый ритм в течение 2 часов после введения.

25 13. Способ по п. 12, в котором терапевтически эффективное количество превращает аритмию в нормальный синусовый ритм в течение 60 минут после введения.

14. Способ по п. 1, в котором лечение проводят в течение 60 минут от начала сердечной аритмии.

15. Способ по п. 1, в котором введение включает ингаляцию.

30 16. Способ по п. 1, в котором сообщение результата субъекту содержит инструкцию на введение фармацевтической композиции.

17. Способ по п. 16, в котором инструкция на введение включает в себя дозировку аэрозольной фармацевтической композиции для введения.

18. Способ по п. 16, в котором введение выполняет субъект.

19. Способ по п. 16, в котором введение выполняет медицинский работник.

35 20. Способ по п. 19, в котором медицинский работник может отменить рекомендацию, сделанную устройством электронного мониторинга.

21. Способ по п. 19, в котором устройство электронного мониторинга ожидает подтверждения от поставщика медицинских услуг до того, как разрешит введение аэрозольной фармацевтической композиции субъекту.

40 22. Способ по п. 1, в котором рекомендация по лечению включает в себя ограничение введения фармацевтической композиции, когда устройство электронного мониторинга не идентифицирует аритмию.

23. Способ по п. 1, в котором идентификация (а) включает в себя передачу результата медицинскому работнику.

45 24. Способ по п. 23, в котором введение выполняет субъект.

25. Способ по п. 23, в котором введение выполняет медицинский работник.

26. Способ по п. 25, в котором медицинский работник является фельдшером.

27. Способ по п. 25, в котором медицинский работник является врачом.

28. Способ по п. 23, в котором медицинский работник может отменить рекомендацию, сделанную устройством электронного мониторинга.

29. Способ по п. 23, в котором устройство электронного мониторинга ожидает подтверждения от поставщика медицинских услуг до того, как разрешит введение

5 аэрозольной фармацевтической композиции субъекту.

30. Способ по п. 23, в котором передача включает в себя составление рекомендации по лечению.

31. Способ по п. 30, в котором рекомендация по лечению включает в себя ограничение введения фармацевтической композиции, когда устройство электронного мониторинга

10 не идентифицирует аритмию.

32. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль являются антиаритмическим средством класса I.

33. Способ по п. 32, в котором антиаритмическое средство класса I является антиаритмическим средством класса Ia, Ib или Ic.

15 34. Способ по п. 32, в котором антиаритмическое средство класса I является флекаинидом или его солью.

35. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль являются антиаритмическим средством класса II.

20 36. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль являются антиаритмическим средством класса III.

37. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль являются антиаритмическим средством класса IV.

38. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль являются антиаритмическим средством класса V.

25 39. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль содержит блокатор натриевых каналов.

40. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль содержит блокатор калиевых каналов.

30 41. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль содержит блокатор кальциевых каналов.

42. Способ по п. 1, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль абсорбируется через легкие субъекта.

35 43. Способ по п. 42, в котором по меньшей мере одно антиаритмическое средство или его соль доставляется к сердцу субъекта после того, как оно будет абсорбировано через легкие субъекта.

44. Способ по п. 1, в котором ингалятор взаимодействует с устройством электронного мониторинга.

45. Способ по п. 44, в котором взаимодействие представляет собой проводное взаимодействие.

40 46. Способ по п. 44, в котором взаимодействие представляет собой беспроводное взаимодействие.

47. Способ по п. 44, в котором о введении аэрозольной фармакологической композиции посредством ингалятора сообщают устройству электронного мониторинга.

45 48. Способ по п. 47, в котором устройство электронного мониторинга проверяет введение аэрозольной фармацевтической композиции.

49. Способ по п. 48, в котором устройство электронного мониторинга продолжает отслеживать прогрессирование аритмии после введения.

50. Способ по п. 49, в котором рекомендация о прекращении введения передается

устройством электронного мониторинга, когда аритмия может быть превращена в нормальный синусовый ритм.

51. Способ по п. 49, в котором рекомендация обратиться за медицинской помощью передается устройством электронного мониторинга, когда аритмия может не реагировать на введение фармацевтической композиции, что определяют по

52. Способ по п. 1, в котором устройство электронного мониторинга содержит цифровой дисплей.

53. Способ по п. 1, в котором устройство электронного мониторинга содержит звуковые средства, способные выдавать сообщение субъекту.

54. Способ по п. 1, в котором устройство электронного мониторинга представляет собой смартфон.

55. Способ по п. 1, в котором ингалятор содержит цифровой дисплей.

56. Способ по п. 1, в котором ингалятор содержит звуковые средства, способные выдавать сообщение субъекту.

20

25

30

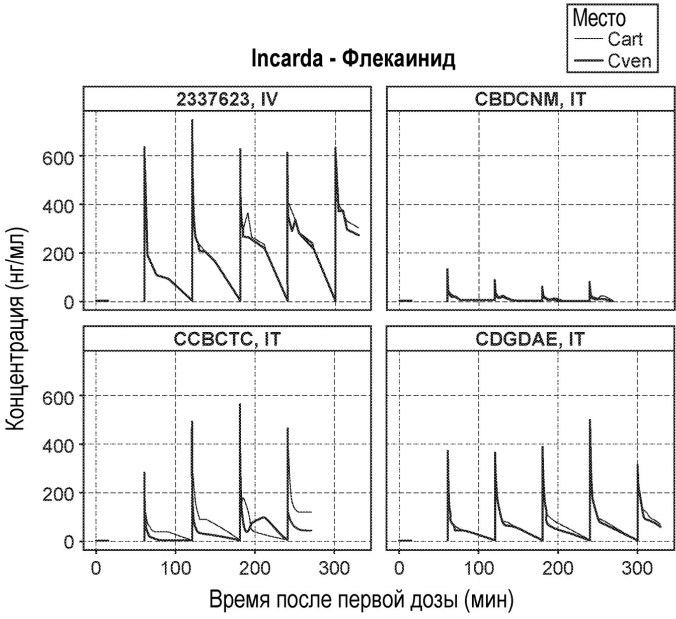
35

40

45

1

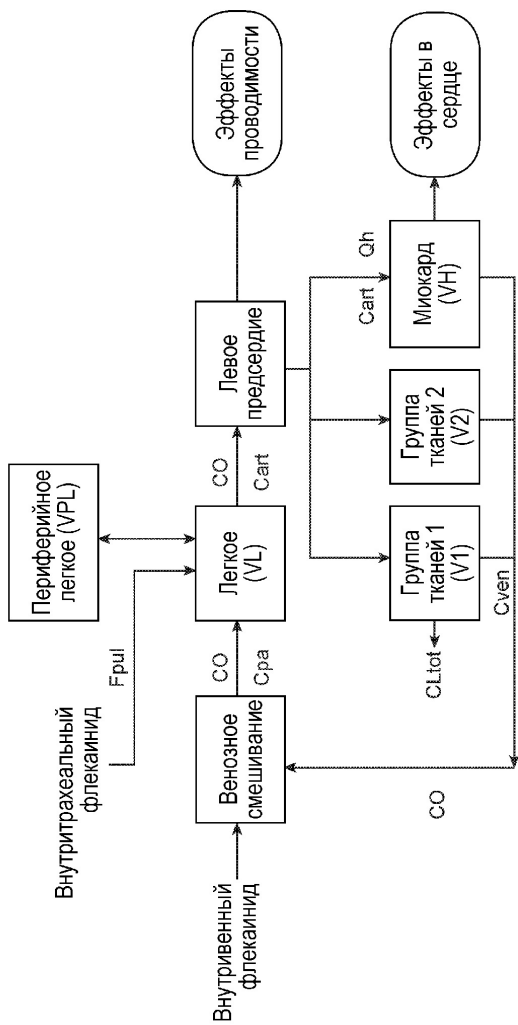
1/11



ФИГ.1

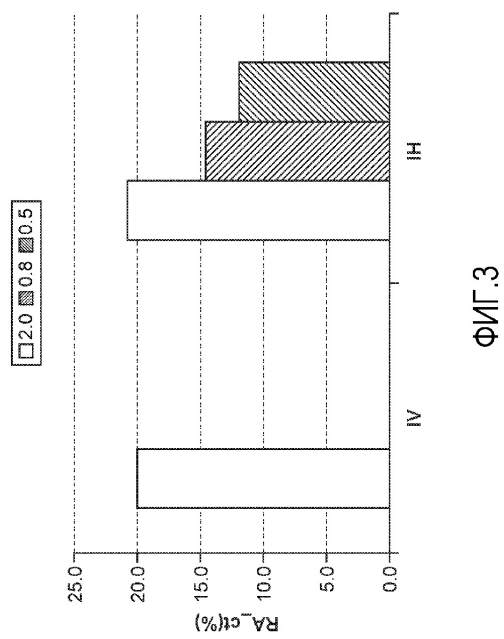
2

2/11

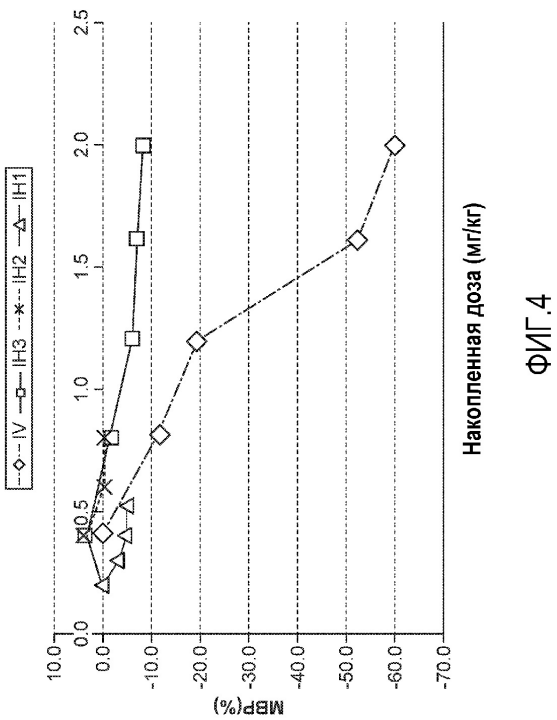


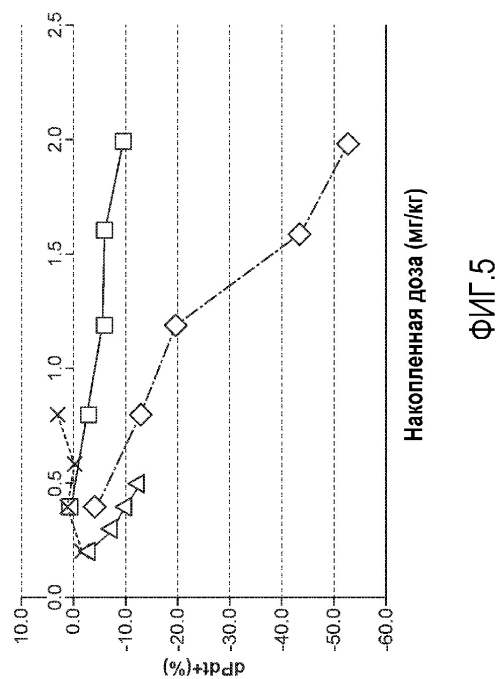
ФИГ.2

3/11

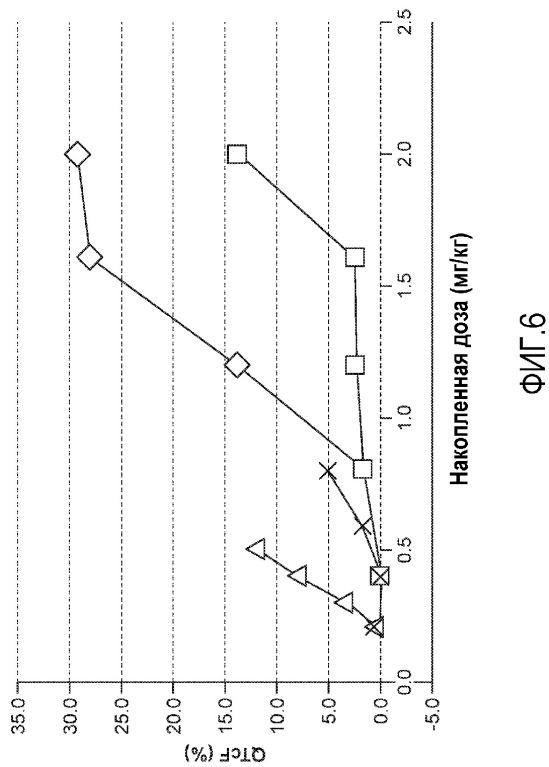


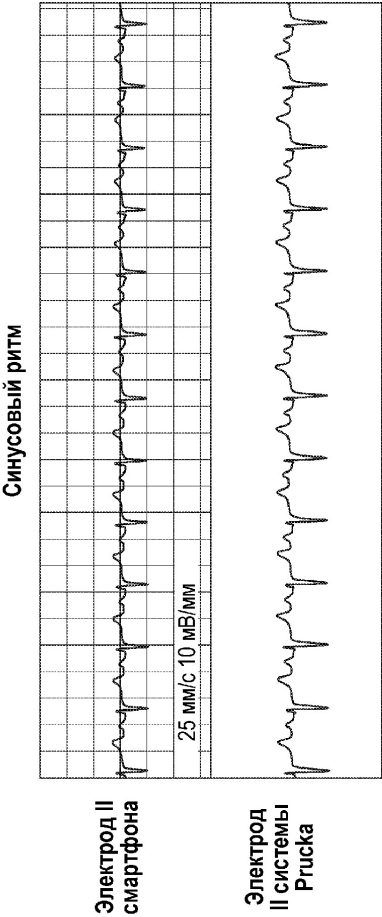
4/11



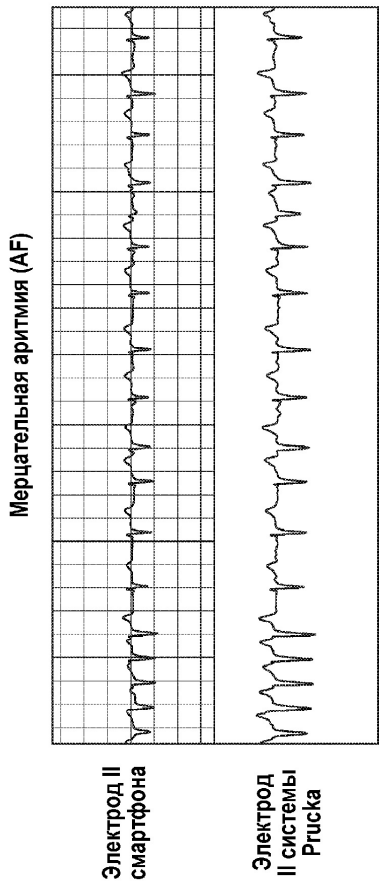


6/11

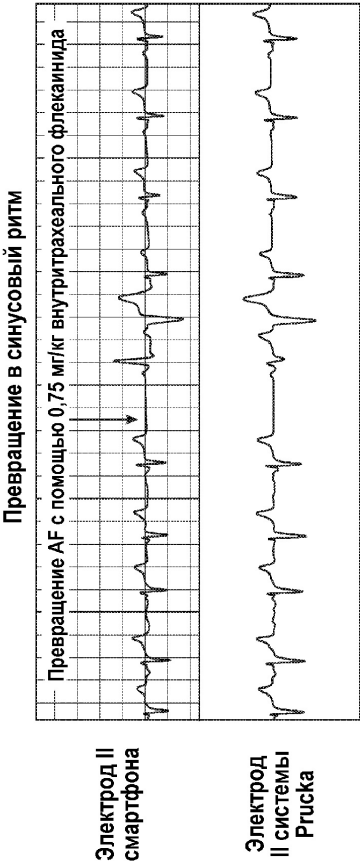




ФИГ.7

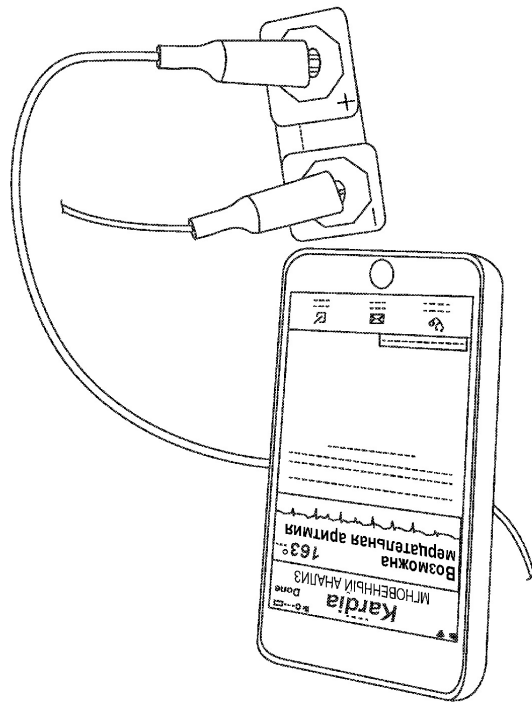


ФИГ.8

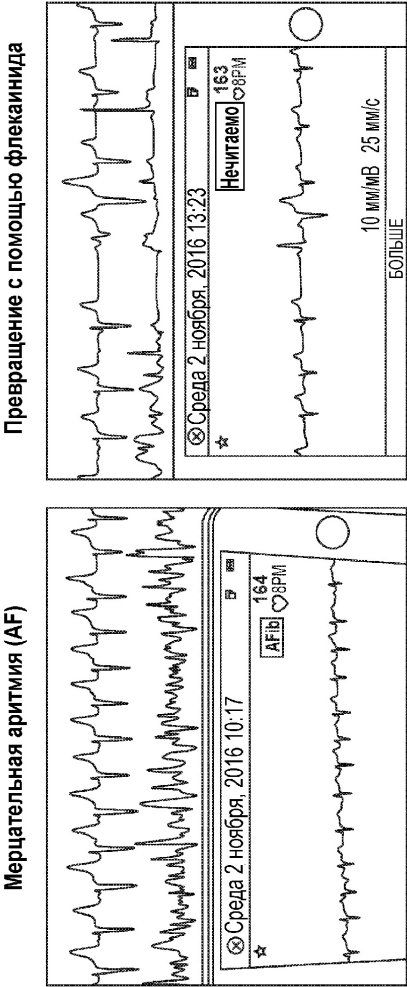


ФИГ.9

10/11



Фиг.10



ФИГ.11