

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА РОДИННУ ЗАЯВКУ

У даній заявці запитується пріоритет за попередньою заявкою на патент США № 63/165,342, поданою 24 березня 2021 р., повний зміст якої включено до даного документу за допомогою посилання.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

У даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що містять (i) інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), (ii) антагоніст мінералокортикоїду та необов'язково (iii) антагоніст мускаринових рецепторів (MRA), а також способи лікування апное сну.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Обструктивне апное сну (OSA) є поширеним порушенням, спричиненим спаданням глоткових дихальних шляхів під час сну. OSA може мати серйозні наслідки для здоров'я.

СУТЬ ВІНАХОДУ

В одному аспекті даного винаходу представлений спосіб лікування суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, при цьому спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, ефективної кількості (i) інгібітора зворотного захоплення норепінефрину (NRI) та (ii) антагоніста мінералокортикоїду.

Варіанти здійснення цього аспекту даного винаходу можуть включати одну або декілька наступних необов'язкових ознак. У деяких варіантах здійснення NRI являє собою селективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NSRI). У деяких варіантах здійснення NSRI вибраний із групи, що складається з амедаліну, атомоксетину, CP-39,332, даледаліну, едивоксетину, есребоксетину, лорталаміну, нізоксетину, ребоксетину, талопраму, талсупраму, тандаміну і вілоксазину або їх фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення NRI являє собою неселективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NNRI), вибраний з групи, що складається з амітриптиліну, амоксапіну, бупропіону, циклазінолу, дезипраміну, десвенлафаксину, дексметилфенідату, діетилпропіону, докsepіну, дулоксетину, іміпраміну, левомілнаципрану, маніфаксину, мапротиліну, метилфенідату, мілнаципрану, нефазодону, нортриптиліну, фендиметразину, фенметразину, протриптиліну, радафаксину, тапентадолу, тенілоксазину і венлафаксину або їх фармацевтично прийнятної солі. В деяких варіантах здійснення NRI вибраний з групи, що складається з атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі і ребоксетину або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення NRI являє собою атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду вибраний з групи, що складається з спіронолактону, еплеренону, канренону, фінеренону, мексренону, канренової кислоти, дроспіренону, проренону, апараренону і есаксеренону або фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон. У деяких варіантах здійснення спосіб додатково включає введення суб'єкту (iii) антагоніста мускаринових рецепторів (MRA). У деяких варіантах здійснення MRA вибраний з групи, що складається з атропіну, пропантеліну, бетанехолу, соліфенацину, дарифенацину, толтеродину, фезотеродину, троспіуму і оксibuтиніну або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення MRA вибраний з групи, що складається з анізотропіну, бензтропіну, біперидену, клідиніуму, цикриміну, дицикломіну, дифеманілу, дифенідолу, етопропазину, глікопіролату, гексоцикліуму, ізопропаміду, мепензолату, метиксену, метскополаміну, оксифенцикліміну, оксифенонію, проциклідину, скополаміну, тридигексетилу і тригексифенідилу або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення MRA являє собою оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення MRA являє собою (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 20 до приблизно 200 мг. У деяких варіантах здійснення атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 25 до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 10 до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 20 до приблизно 80 мг. У деяких варіантах здійснення оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 1 до приблизно 15 мг. У деяких варіантах здійснення оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 2 мг до приблизно 10 мг. У деяких варіантах здійснення (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 0,5 до приблизно 10 мг. У деяких варіантах здійснення (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль вводять у дозі від приблизно 1 мг до приблизно 5 мг. У деяких варіантах здійснення NRI і антагоніст мінералокортикоїду вводять в одній композиції. У деяких варіантах здійснення NRI, MRA і антагоніст мінералокортикоїду вводять в одній композиції. У деяких варіантах здійснення одна композиція являє собою форму для перорального введення. У деяких варіантах здійснення форма для перорального введення являє собою сироп, пігулку, таблетку, пастилку, капсулу або пластир. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням

глоткових дихальних шляхів, являє собою апное у сні. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою обструктивне апное сну (OSA). У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою хропіння. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою звичайне хропіння. У деяких варіантах здійснення суб'єкт перебуває у стані неясної свідомості. У деяких варіантах здійснення стан неясної свідомості являє собою сон. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта є гіпертензія.

В іншому аспекті даного винаходу представлена фармацевтична композиція, що містить (i) інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI) та (ii) антагоніст мінералокортикоїду у фармацевтично прийнятному носії.

Варіанти здійснення цього аспекту даного винаходу можуть включати одну або декілька наступних необов'язкових ознак. У деяких варіантах здійснення NRI являє собою селективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NSRI). У деяких варіантах здійснення NSRI вибраний з групи, що складається з амедаліну, атомоксетину, CP-39,332, даледаліну, едивоксетину, есребоксетину, лорталаміну, нізоксетину, ребоксетину, талопраму, талсупраму, тандаміну і вілоксазину або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення NRI являє собою неселективний інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NNRI), вибраний з групи, що складається з амітриптиліну, амоксапіну, бупропіону, циклазіндолу, дезипраміну, десвенлафаксину, дексметилфенілату, діетилпропіону, доксеріну, дулоксетину, іміпраміну, левомілнаципрану, маніфаксину, мапротиліну, метилфенілату, мілнаципрану, нефазодону, нортриптиліну, фендиметразину, фенметразину, протриптиліну, радафаксину, тапентадолу, тенілоксазину і венлафаксину або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення NRI вибраний з групи, що складається з атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі і ребоксетину або його фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення NRI являє собою атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду вибраний з групи, що складається з спіронолактону, еплеренону, канренону, фінеренону, мексренону, канренової кислоти, дроспіренону, проренону, апараренону і есаксеренону або фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон. У деяких варіантах здійснення композиція додатково містить (iii) антагоніст мускаринових рецепторів (MRA). У деяких варіантах здійснення MRA вибраний з групи, що складається з атропіну, пропантеліну, бетанехолу, соліфенацину, дарифенацину, толтеродину, фезотеродину, троспіуму і оксibuтиніну або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення MRA вибраний з групи, що складається з анізотропіну, бензтропіну, біперидену, клідиніуму, цикриміну, дицикломіну, дифеманілу, дифенідолу, етопропазину, глікопіролату, гексоцикліуму, ізопропаміду, мелензолату, метиксену, метскополаміну, оксифенцикліміну, оксифенонію, проциклідину, скополаміну, тридигексєтилу і тригексифенідилу або їх фармацевтично прийнятної солі. У деяких варіантах здійснення MRA являє собою оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення MRA являє собою (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення атомоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 20 мг до приблизно 200 мг. У деяких варіантах здійснення атомоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 25 мг до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення спіронолактон або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення спіронолактон або їх фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 20 мг до приблизно 80 мг. У деяких варіантах здійснення оксibuтинін або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 1 мг до приблизно 15 мг. У деяких варіантах здійснення оксibuтинін або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 2 мг до приблизно 10 мг. У деяких варіантах здійснення (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 0,5 мг до приблизно 10 мг. У деяких варіантах здійснення (R)-оксibuтинін або його фармацевтично прийнятна сіль присутні у кількості від приблизно 1 мг до приблизно 5 мг. У деяких варіантах здійснення NRI і антагоніст мінералокортикоїду складають в одній композиції. У деяких варіантах здійснення NRI, MRA і антагоніст мінералокортикоїду складають в одній композиції. У деяких варіантах здійснення одна композиція являє собою форму для перорального введення. У деяких варіантах здійснення форма для перорального введення являє собою сироп, пігулку, таблетку, пастилку, капсулу або пластир. У деяких варіантах здійснення композиція призначена для застосування в лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою апное сну. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою обструктивне апное сну (OSA). У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів, являє собою хропіння. У деяких варіантах здійснення стан, асоційований зі спаданням

глоткових дихальних шляхів, являє собою звичайне хропіння. У деяких варіантах здійснення суб'єкт перебуває у стані неясної свідомості. У деяких варіантах здійснення стан неясної свідомості являє собою сон. У деяких варіантах здійснення у суб'єкта є гіпертензія.

В іншому аспекті даного винаходу представлений набір, що містить (i) інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), (ii) антагоніст мінералокортикоїду і необов'язково (iii) антагоніст мускаринових рецепторів. У деяких варіантах здійснення набір призначений для застосування в лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів.

В іншому аспекті даного винаходу представлений інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), антагоніст мінералокортикоїду та необов'язково антагоніст мускаринових рецепторів для застосування у лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів.

В іншому аспекті даного винаходу представлена терапевтична комбінація (i) інгібітора зворотного захоплення норепінефрину (NRI), (ii) антагоніста мінералокортикоїду та необов'язково (iii) антагоніста мускаринових рецепторів для застосування в лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів.

Якщо не зазначено інше, всі технічні та наукові терміни, що використовуються в даному документі, мають те ж значення, яке зазвичай мається на увазі спеціалістом середньої кваліфікації в галузі техніки, до якої відноситься даний винахід. У даному документі описані способи та матеріали для застосування у даному винаході; також можуть бути використані інші відповідні способи та матеріали, відомі з рівня техніки. Матеріали, способи та приклади мають виключно ілюстративний характер і не призначені бути обмежувачими. Усі публікації, заявки на патенти, патенти, послідовності, записи у базі даних та інші посилання, згадані в даному документі, включені за допомогою посилання у всій своїй повноті. У разі конфлікту даний опис, включаючи визначення, є превалюючим.

Інші ознаки та переваги даного винаходу стануть очевидними з наступного докладного опису та графічних матеріалів, а також з формули винаходу.

КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

Наступні графічні матеріали є виключно ілюстративними та жодним чином не призначені для обмеження обсягу заявленого винаходу.

На фіг. 1 представлена графічна ілюстрація обструктивного апное. У верхньому каналі показаний патерн електроенцефалограми (EEG) сну. Наступний канал представляє повітряний потік. Наступні три канали показують дихальні зусилля при рухах грудної клітки та живота, а також зміни тиску в стравоході, що відбиває дихальні зусилля проти оклюзії верхніх дихальних шляхів. Останній канал показує насичення оксигемоглобіну.

На фіг. 2 представлена діаграма, що демонструє схему дослідження прикладу 1.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВІНАХОДУ

У людини глотковий відділ дихальних шляхів не має кісткової чи хрящової опори та утримується у відкритому стані за допомогою м'язів. Коли ці м'язи розслаблюються під час сну, гортань може спадати, що призводить до припинення потоку повітря. Як показано на фіг. 1, дихальні зусилля продовжуються і наростають у спробі подолати обструкцію, що проявляється у збільшенні зміни тиску стравоході. Рухи грудної клітки та живота відбуваються у протилежному напрямку внаслідок скорочення діафрагми, що перешкоджає обструкції дихальних шляхів, що змушує черевну стінку випинатися назовні, а грудну стінку впадати всередину.

Зусилля, що зростають, які спрямовані на дихання, призводять до пробудження від сну, що можна побачити на EEG (фіг. 1), і призводять до відкриття дихальних шляхів і відновлення нормального дихання. Відсутність потоку повітря під час апное також викликає гіпоксію, що виявляється у зниженні насичення оксигемоглобіну (фіг. 1). Тяжкість зазвичай оцінюють за допомогою індексу апное-гіпноное (AHI), який являє собою сукупне середнє число апное (припинення дихання щонайменше на десять секунд) та гіпноное (зниження потоку повітря та насичення киснем), що виникають за годину сну (Ruehland et al., The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. SLEEP 2009;32(2):150-157).

На фіг. 1 представлена графічна ілюстрація обструктивного апное. У верхньому каналі показаний патерн електроенцефалограми (EEG) сну. Наступний канал представляє повітряний потік. Наступні три канали показують дихальні зусилля при рухах грудної клітки та живота, а також зміни тиску в стравоході, що відбиває дихальні зусилля проти оклюзії верхніх дихальних шляхів. Останній канал показує насичення оксигемоглобіну.

При використанні строгого визначення OSA (AHI > 15 подій на годину або AHI > 5 подій на годину з денною сонливістю) поширеність захворювання оцінюють приблизно 15 відсотків у чоловіків і 5 відсотків у жінок. За оцінками, у Сполучених Штатах Америки 30 мільйонів людей страждають на OSA, з них діагноз встановлений приблизно у 6 мільйонів людей. Поширеність OSA у Сполучених Штатах Америки, мабуть, збільшується у зв'язку зі старінням населення та зростанням кількості хворих на ожиріння. OSA асоціюється з серйозними супутніми захворюваннями та економічними витратами, включаючи гіпертензію, діабет, серцево-судинне захворювання, дорожньо-транспортні пригоди,

нешасні випадки на виробництві, стомлюваність/втрату продуктивності. (Young et al., WMJ 2009; 108:246; Peppard et al., Am J Epidemiol 2013; 177:1006.)

В даний час провідним лікуванням є безперервний позитивний тиск у дихальних шляхах (CPAP). CPAP ефективно практично у всіх пацієнтів, і приблизно 85 % пацієнтам із встановленим діагнозом призначають CPAP, проте дотримання пацієнтом схеми лікування є низьким. Пацієнти вважають CPAP незручним і часто нестерпним; щонайменше 30 % пацієнтів (до 80 %) не дотримуються регулярності і, таким чином, не отримують лікування (Weaver, Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15; 5(2): 173-178). До інших варіантів лікування зі змінним успіхом відносяться оральні пристосування (10 %) та хірургічне втручання (5 %), але жодне з них, швидше за все, не буде ефективним у загальній популяції.

Пошук лікарських препаратів, що активізують м'язи глотки у сплячих людей, не призводив до успіху: такі засоби, як інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти та седативні засоби, тестувалися на людях і показали свою неефективність зниження тяжкості OSA. Див., наприклад, Proia and Hudgel, Chest. 1991 Aug;100(2):416-21; Brownell et al., N Engl J Med 1982, 307:1037-1042; Sangal et al., Sleep Med. 2008 Jul;9(5):506-10. Epub 2007 Sep 27; Marshall et al. p. 2008 Jun;31(6):824-31; Eckert et al., Clin Sci (Lond). 2011 Jun;120(12):505-14; Taranto-Montemurro et al., Sleep. 2017 Feb 1;40(2).

У недавньому дослідженні було показано, що комбінація атомоксетину та оксипутиніну, яка отримала назву "ато-окси", що вводиться перед сном, зменшує вираженість OSA у пацієнтів із широким спектром тяжкості. Комбінація ато-окси, що вводиться протягом однієї ночі, зменшила кількість обструктивних явищ, покращила нічну десатурацію киснем та підвищила активність підборідно-язикового м'яза у групі невідібраних пацієнтів з OSA. Дані, отримані під час підтвердження випробування, показали можливість полегшення або усунення OSA за допомогою лікарських засобів зі специфічним нейротрансмітерним профілем, що вводяться системно. Див. Taranto-Montemurro, Luigi et al. "The Combination of Atomoxetine and Oxypytinin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial." American journal of respiratory and critical care medicine vol. 199,10 (2019): 1267-1276.

Залишається потреба у додаткових терапевтичних засобах лікування станів, асоційованих зі спаданням глоткових дихальних шляхів, таких як апное сну.

Способи лікування

Описані в даному документі способи включають лікування порушень, асоційованих з колапсом м'язів глоткових дихальних шляхів під час сну. У деяких варіантах здійснення порушення являє собою апное сну (наприклад, обструктивне апное сну (OSA)) або хропіння (наприклад, звичайне хропіння). Як правило, способи включають введення терапевтично ефективної кількості інгібітора зворотного захоплення норепінефрину (NRI) та антагоніста мінералокортикоїду, а також антагоніста мускаринових рецепторів (MRA), відомих з рівня техніки та/або описаних у даному документі, суб'єкту, який потребує або був визнаний таким, що потребує такого лікування. У деяких варіантах здійснення способи включають введення терапевтично ефективної кількості атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі і спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі і необов'язково оксипутиніну (наприклад, (R)-оксипутиніну) або його фармацевтично прийнятної солі суб'єкту, який потребує або був визнаний таким, що потребує такого лікування.

Як використовується в даному контексті, "лікування" означає полегшення щонайменше одного симптому порушення, асоційованого зі спаданням глоткових дихальних шляхів. Часто спад глоткових дихальних шляхів під час сну призводить до хропіння та/або переривання дихання (апное або гіпноное), пробудження від сну та зниження оксигенації (гіпоксемії); таким чином, лікування може призвести до зменшення хропіння, апное/гіпноное, фрагментації сну та гіпоксемії. Введення терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, для лікування суб'єкта з OSA може призвести до зниження АНІ. Вимірювання захворювання та симптомів OSA можна проводити, наприклад, за допомогою полісомнографії (PSG).

В цілому "ефективна кількість" сполуки відноситься до кількості, достатньої для того, щоб викликати необхідну біологічну відповідь, наприклад, для лікування стану, асоційованого зі спаданням глоткових дихальних шляхів, наприклад, для лікування апное сну або хропіння. Фахівцям середньої кваліфікації в даній галузі техніки буде зрозуміло, що ефективна кількість сполуки за даним винаходом може змінюватись в залежності від таких факторів, як необхідна біологічна кінцева точка, фармакокінетика сполуки, захворювання, яке підлягає лікуванню, спосіб введення, а також вік, вага, стан здоров'я та стан суб'єкта. Ефективна кількість охоплює терапевтичне та профілактичне лікування.

Ефективну кількість можна вводити за одне або декілька введень, застосування або дозування. Композиції можна вводити від одного або декількох разів на день до одного або кількох разів на тиждень; у тому числі один раз на два дні. У деяких варіантах здійснення композиції вводять щодня. У деяких варіантах здійснення композиції вводять щодня перед сном, наприклад безпосередньо перед сном або за 15-60 хвилин до сну. Фахівцю середньої кваліфікації буде зрозуміло, що певні фактори

можуть впливати на дозування та тимчасові інтервали, необхідні для ефективного лікування суб'єкта, включаючи без обмеження тяжкість захворювання або порушення, попередні види лікування, загальний стан здоров'я та/або вік суб'єкта, а також інші наявні захворювання. Більше того, лікування суб'єкта терапевтично ефективною кількістю описаних у даному документі терапевтичних сполук може включати одне лікування або серію курсів лікування.

Використовуваний у даному документі вираз, якщо не зазначено інше, "терапевтично ефективна кількість" сполуки являє собою кількість, достатню для забезпечення терапевтичного ефекту при лікуванні захворювання, порушення або стану, або для відстрочення або мінімізації одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням, порушенням або станом. Терапевтично ефективна кількість сполуки означає кількість терапевтичного засобу окремо або в комбінації з іншими терапевтичними засобами, що забезпечує терапевтичну користь при лікуванні захворювання, порушення або стану. Термін "терапевтично ефективна кількість" може охоплювати кількість, яка покращує загальну терапію, зменшує або усуває симптоми або причини захворювання або стану або збільшує терапевтичну ефективність іншого терапевтичного засобу.

Використовувані у даному документі терміни "суб'єкт" і "пацієнт" застосовуються взаємозамінно. Терміни "суб'єкт" і "пацієнт" відносяться до тварини (наприклад, птиці, такої як курка, перепел чи індичка, або ссавця), зокрема, до ссавця, включаючи відмінного від примату (наприклад, корову, свиню, коня, вівцю, кролика, морську свинку, щура, кішку, собаку та мишу) та примата (наприклад, мавпу, шимпанзе та людину), і більш конкретно до людини. В одному варіанті здійснення суб'єкт являє собою відмінну від людини тварину, таку як сільськогосподарська тварина (наприклад, коня, корову, свиню або вівцю) або домашню тварину (наприклад, собаку, кішку, морську свинку або кролика). У переважному варіанті суб'єкт являє собою людину.

Використовуваний у даному документі термін "фармацевтично прийнятний" означає схвалений або схвалюваний регулюючим органом федерального уряду або уряду штату або відповідного органу в країнах, відмінних від США, або який зазначений у Фармакопеї США або іншій загальноновизнаній фармакопеї для застосування у тварин і, більш конкретно, у людини.

Використовуваний у даному документі термін "одинична лікарська форма" відноситься до форми, в якій сполуку вводять суб'єкту. Зокрема, одинична лікарська форма може бути, наприклад, пігулкою, капсулою або таблеткою. У деяких варіантах здійснення одинична лікарська форма являє собою капсулу.

Використовуваний у даному документі термін "тверда лікарська форма" означає фармацевтичну дозу(и) у твердій формі, наприклад, таблетки, капсули, гранули, порошки, саше, відновлювані порошки, інгалятори для сухих порошоків та жувальні таблетки.

Що стосується сполук, розкритих у даному документі, у обсяг даного винаходу потрапляють як окремі стереохімічні ізомери, так і енантіомери, діастереомери, цис-/транс-конформаційні ізомери, ротаційні ізомери, а також їх рацемічні і нерацемічні суміші. Якщо не зазначено інше, всі таутомерні форми сполук, розкритих у даному документі, потрапляють в обсяг даного винаходу.

Атомоксетин є загальною назвою фармацевтичної речовини з хімічною назвою

(-)-N-метил-3-феніл-3-(о-толілокси)-пропіламін, а також його фармацевтичних солей. Атомоксетин являє собою R(-) ізомер, визначений за допомогою рентгенівської дифракції. У деяких варіантах здійснення атомоксетин може являти собою атомоксетину гідрохлорид.

Спіронолактон є загальною назвою фармацевтичної речовини з хімічною назвою γ -лактон 7 α -ацетилтіо-17 α -гідрокси-3-окспрегн-4-ен-21-карбонової кислоти або S-[(7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-10,13-диметил-3,5'-діоксо-спіро[2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-декагідро-1H-циклопента[а]фенантрен-17,2'-оксолан]-7-іл]-етантіоат, а також його фармацевтичних солей.

Оксибутинін є загальною назвою фармацевтичної речовини з хімічною назвою 4-діетиламіно-2-бутинілфенілциклогексилгліколят або 4-(діетиламіно)бут-2-ініл-2-циклогексил-2-гідрокси-2-фенілацетат, а також його фармацевтично прийнятних солей. В різних варіантах здійснення оксибутинін може являти собою рацемічну суміш R- і S- енантіомерів або виділений енантіомер, наприклад, R-енантіомер. У різних варіантах здійснення оксибутинін може являти собою хлорид оксибутиніну або хлорид (R)-оксибутиніну.

У деяких варіантах здійснення способи включають введення дози від приблизно 20 мг до приблизно 200 мг атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі (або еквівалентної дози іншого NRI). У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 25 мг до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 40 мг до приблизно 80 мг. У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 20 мг до приблизно 50 мг. У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 50 мг до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 40 мг. У деяких варіантах здійснення доза атомоксетину або його фармацевтично прийнятної солі становить приблизно 80 мг.

У деяких варіантах здійснення способи включають введення дози від приблизно 10 мг до приблизно 200 мг спіронолактону або їх фармацевтично прийнятної солі (або еквівалентної дози іншого антагоніста мінералокортикоїду). У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 15 мг до приблизно 100 мг. У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 20 мг до приблизно 80 мг. У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 20 мг до приблизно 40 мг. У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 40 мг до приблизно 80 мг. У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить приблизно 25 мг. У деяких варіантах здійснення доза спіронолактону або його фармацевтично прийнятної солі становить приблизно 50 мг.

У способах, що включають введення оксибутиніну або (R)-оксибутиніну або його фармацевтично прийнятної солі (або іншого MRA), доза оксибутиніну або (R)-оксибутиніну або його фармацевтично прийнятної солі може складати від приблизно 1 мг до приблизно 25 мг (або еквівалентна доза іншого MRA), або у деяких варіантах здійснення від приблизно 2 мг до приблизно 15 мг. У деяких варіантах здійснення доза оксибутиніну або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 2,5 мг до приблизно 10 мг, наприклад, 5 мг. У деяких варіантах здійснення доза (R)-оксибутиніну або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 1 мг до приблизно 5 мг, наприклад, 2,5 мг. У деяких варіантах здійснення доза оксибутиніну або (R)-оксибутиніну або його фармацевтично прийнятної солі становить від приблизно 1 мг до приблизно 10 мг.

У деяких варіантах здійснення способи включають введення 40 мг атомоксетину гідрохлориду і 25 мг спіронолактону. У деяких варіантах здійснення способи включають введення 40 мг атомоксетину гідрохлориду і 50 мг спіронолактону. У деяких варіантах здійснення способи включають введення 80 мг атомоксетину гідрохлориду і 25 мг спіронолактону. У деяких варіантах здійснення способи включають введення 80 мг атомоксетину гідрохлориду і 50 мг спіронолактону.

У деяких варіантах здійснення способи додатково включають введення (iv) додаткового активного засобу, який являє собою діуретик. Діуретик (iv) може бути використаний з MRA або без нього. У деяких варіантах здійснення діуретик вибраний з групи, що складається з хлортіазиду, гідрохлортіазиду, бендрофлуметіазиду, хлорталідону, метихлортіазиду, політіазиду, триамтерену, фуросеміду, етакринової кислоти, метолазону, буметаніду, індапаміду, амілориду і торсеміду або їх фармацевтично прийнятної солі.

У деяких варіантах здійснення суб'єкт має гіпертензію. У деяких варіантах здійснення суб'єкт перебуває у стані затримки рідини. Наприклад, стан затримки рідини може бути обумовлений гіпертензією, серцевою недостатністю або хворобою нирок у термінальній стадії.

Фармацевтичні композиції

Також у даному винаході представлені фармацевтичні композиції, що містять інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), антагоніст мінералокортикоїду і необов'язково антагоніст мускаринових рецепторів (MRA) як активні інгредієнти. Активні інгредієнти можуть знаходитися в одній композиції або в окремих композиціях. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції включають атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль, спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль і необов'язково оксибутинін (наприклад, (R)-оксибутинін) або його фармацевтично прийнятну сіль як активні інгредієнти.

Ілюстративні інгібітори зворотного захоплення норепінефрину (NRI) включають селективні NRI, наприклад, амедалін (UK-3540-1), атомоксетин (Strattera), CP-39,332, даледалін (UK-3557-15), едивоксетин (LY-2216684), есребоксетин, лорталамін (LM-1404), нізоксетин (LY-94,939), ребоксетин (Edronax, Vestra), талопрам (Lu 3-010), талсупрам (Lu 5-005), тандамін (AY-23,946), вілоксазин (Vivalan); і неселективні NRI, наприклад, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, циклазіндол, дезіпрамін, десвенлафаксин, дексметилфенідат, діетилпропіон, доксепін, дулоксетин, іміпрамін, левомілнаципран, маніфаксин (GW-320,659), мапротилін, метилфенідат, мілнаципран, нефазодон, нортриптилін, фендиметразин, фенметразин, протриптилін, радафаксин (GW-353,162), тапентадол (Nucynta), тенілоксазин (Lucelan, Metatone) і венлафаксин; та їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення NRI являє собою атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль.

Ілюстративні антагоністи мінералокортикоїду включають спіронолактон, еплеренон, канренон, фінренон, мекренон, канренову кислоту, дроспіренон, проренон, апараренон, есаксеренон та їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль.

Ілюстративні антагоністи мускаринових рецепторів (MRA) включають атропін, пропантелін, бетанехол, соліфенацин, дарифенацин, толтеродин, фезотеродин, троспіум, оксибутинін та їх фармацевтично прийнятні солі, які мають активність у відношенні рецептора M2. Інші ілюстративні антимускаринові засоби включають анізотропін, бензтропін, біпериден, клідиніум, цикримін,

дицикломін, дифеманіл, дифенідол, етопропазин, глікопіролат, гексоцикліум, ізопропамід, мепензолат, метиксен, метскополамін, оксифенциклімін, оксифеноній, проциклідин, скополамін, тридигексетил, тригексифенідил та їх фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення антагоніст мускаринових рецепторів являє собою оксibuтинін, або (R)-оксibuтинін або їх фармацевтично прийнятну сіль. Використовуваний в даному документі термін (R)-оксibuтинін відноситься до стереоізомеру (R)-оксibuтиніну, що практично не містить інших стереоізомерів оксibuтиніну. У деяких варіантах здійснення антагоніст мускаринових рецепторів являє собою фезотеродин.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить (iv) додатковий активний засіб, який являє собою діуретик. Композиція, що містить (iv) діуретик, може бути з MRA або без нього. У деяких варіантах здійснення діуретик вибраний з групи, що складається з хлортіазиду, гідрохлортіазиду, бендрофлуметіазиду, хлорталідону, метихлортіазиду, політіазиду, триамтерену, фуросеміду, етакринової кислоти, метолазону, буметаніду, індапаміду, амілориду і торсеміду або їх фармацевтично прийнятної солі.

Фармацевтичні композиції зазвичай включають фармацевтично прийнятний носій. Вираз "фармацевтично прийнятний носій", що використовується в даному документі, включає сольовий розчин, розчинники, дисперсійні середовища, розріджувачі, наповнювачі, покриття, антибактеріальні та протигрибкові засоби, ізотонічні та затримуючі абсорбцію засоби і т. п., сумісні з фармацевтичним введенням.

Активні інгредієнти для застосування у даному винаході можуть бути представлені у вигляді фармацевтично прийнятних солей. Наприклад, у деяких варіантах здійснення оксibuтинін являє собою хлорид оксibuтиніну. У деяких варіантах здійснення винаходу (R)-оксibuтинін являє собою хлорид (R)-оксibuтиніну. У деяких варіантах здійснення атомоксетин являє собою атомоксетину гідрохлорид.

Фармацевтичні композиції зазвичай складають таким чином, щоб бути сумісними з передбачуваним шляхом введення. Приклади шляхів введення включають пероральне або трансдермальне системне введення.

Способи складання відповідних фармацевтичних композицій відомі з рівня техніки, див., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005; книги серії Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Наприклад, пероральні композиції зазвичай включають інертний розріджувач або їстівний носій. З метою перорального терапевтичного введення активну сполуку можна включати разом з допоміжними речовинами і використовувати у формі таблеток, таблеток, пастилок або капсул, наприклад, желатинових капсул. Пероральні композиції також можуть бути одержані з використанням рідкого носія. У деяких варіантах здійснення композиція згідно з даним винаходом може являти собою одиничну лікарську форму. У деяких варіантах здійснення композиція згідно з даним винаходом може бути твердою лікарською формою, наприклад, таблеткою або капсулою.

Фармацевтично сумісні зв'язувальні засоби та/або допоміжні матеріали можуть бути включені у вигляді частини композиції. Таблетки, пігулки, капсули, пастилки і т.п. можуть містити будь-який з наступних інгредієнтів або сполук схожої природи: зв'язуючий засіб, такий як мікрокристалічна целюлоза, трагакантова камедь або желатин; допоміжна речовина, така як крохмаль або лактоза, розпушувач, такий як альгінова кислота, примогель або кукурудзяний крохмаль; змащувальна речовина, така як магнію стеарат або Sterotes; глідант, такий як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувач, такий як сахароза або сахарин; або ароматизатор, такий як м'ята перцева, метилсаліцилат або апельсиновий ароматизатор.

Системне введення сполук, описаних у даному документі, може здійснюватися трансдермальним способом, наприклад, за допомогою пластиру, гелю або лосьйону, що наносяться на шкіру. Для трансдермального введення до композиції можуть бути включені пенетранти, здатні проникати через епідермальний бар'єр. Такі пенетранти зазвичай відомі з рівня техніки. Наприклад, для трансдермального введення активні сполуки можуть бути складені у вигляді мазей, бальзамів, гелів або кремів, які зазвичай відомі з рівня техніки. Гель та/або лосьйон може поставлятися в індивідуальних саше або через дозуючий насос, який застосовується щодня; див., наприклад, Cohn et al., Ther Adv Urol. 2016 Apr; 8(2): 83-90.

В одному варіанті здійснення терапевтичні сполуки одержують з носіями, які захищають терапевтичні сполуки від швидкого виведення з організму, наприклад, у складі контрольованого вивільнення, включаючи імпланти та мікрокапсульовані системи доставки. Можна застосовувати біорозкладні, біосумісні полімери, такі як етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, колаген, складні поліортоефіри та полімолочна кислота. Такі композиції можуть бути приготовлені з використанням стандартних методик або отримані комерційним шляхом, наприклад, Alza Corporation і Nova Pharmaceuticals, Inc. Ліпосомальні суспензії також можуть бути використані як фармацевтично прийнятні носії. Їх можна отримувати відповідно до способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, наприклад, як описано в патенті США № 4522811.

Фармацевтичні композиції можуть бути включені до контейнера, упаковки або диспенсера разом з інструкцією з введення або застосування у способах, описаних у даному документі.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція призначена для застосування в лікуванні стану, асоційованого зі спаданням глоткових дихальних шляхів. У деяких варіантах здійснення стан являє собою апное сну (наприклад, OSA) або хропіння (наприклад, звичайне хропіння). У деяких варіантах здійснення у даному документі представлена фармацевтична композиція, що містить атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль, спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль і необов'язково оксibuтинін (наприклад, (R)-оксibuтинін) або його фармацевтично прийнятну сіль для застосування в лікуванні апное сну (наприклад, OSA) або хропіння (наприклад, звичайного хропіння).

Набори і комбінації

У даному документі також представлений набір, що містить (i) інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), (ii) антагоніст мінералокортикоїду і необов'язково (iii) антагоніст мускаринових рецепторів. Наприклад, набір може містити окремі фармацевтичні композиції, при цьому кожна композиція містить один активний інгредієнт. Набори можуть бути використані для лікування суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів. Різні варіанти здійснення наборів будуть очевидні з докладного опису, поданого в даному документі. У деяких варіантах здійснення набір додатково містить додатковий активний засіб, який являє собою діуретик (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, бендрофлуметіазид, хлорталідон, метихлортіазид, політіазид, триамтерен, фуросемід, етакринову кислоту, метолазон, буметанід, індапамід, амілорид або торсемід або їх фармацевтично прийнятну сіль).

В даному документі також представлений інгібітор зворотного захоплення норепінефрину (NRI), антагоніст мінералокортикоїду і необов'язково антагоніст мускаринових рецепторів для застосування в лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів. Крім того, у даному документі представлена терапевтична комбінація (i) інгібітора зворотного захоплення норепінефрину (NRI), (ii) антагоніста мінералокортикоїду та необов'язково (iii) антагоніста мускаринових рецепторів для застосування в лікуванні суб'єкта, який має стан, асоційований зі спаданням глоткових дихальних шляхів. Різні варіанти здійснення комбінацій та терапевтичних комбінацій будуть очевидні з докладного опису, поданого в даному документі. У деяких варіантах здійснення наборів і комбінацій даного винаходу NRI являє собою атомоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль, антагоніст мінералокортикоїду являє собою спіронолактон або його фармацевтично прийнятну сіль, і MRA, якщо присутній, являє собою оксibuтинін (наприклад, (R)-оксibuтинін) або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких варіантах здійснення комбінація або терапевтична комбінація додатково містить додатковий активний засіб, який являє собою діуретик (наприклад, хлортіазид, гідрохлортіазид, бендрофлуметіазид, хлорталідон, метихлортіазид, політіазид, триамтерен, фуросемід, етакринову кислоту, метолазон, буметанід, індапамід, амілорид або торсемід або їх фармацевтично прийнятну сіль).

ПРИКЛАДИ

Далі даний винахід буде описано у наступному прикладі, який не обмежує обсяг даного винаходу, описаний у формулі винаходу.

Приклад 1. Рандомізоване подвійне сліпе перехресне дослідження багаторазових доз у 2 періодах за оцінкою ефективності та безпеки атомоксетину + спіронолактону в порівнянні з атомоксетином у пацієнтів з OSA та гіпертензією.

Дослідження прикладу 1 являє собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване перехресне дослідження у 2 періодах у пацієнтів з помірною та тяжкою формою OSA. Мета дослідження полягає в оцінці того, чи може додавання спіронолактону до атомоксетину підвищити ефективність у популяції з гіпертензією та OSA. Щоб переконатися, що кожен учасник відповідає критеріям включення до дослідження, буде здійснено скринінговий візит та полісомнографічне дослідження (PSG). Потім кожен учасник у випадковому порядку протягом 10 ночей отримуватиме комбінації, що складаються з наступного:

3-денний вступний період з низькою дозою атомоксетину 40 мг + спіронолактону 25 мг, потім 7-денний період введення повної дози атомоксетину 80 мг + спіронолактону 50 мг.

3-денний вступний період з низькою дозою атомоксетину 40 мг + відповідного спіронолактону плацебо, потім 7-денний період введення повної дози атомоксетину 80 мг + відповідного спіронолактону плацебо.

Тест WatchPAT та 24-годинний моніторинг BP будуть проводити вдома на 9-й день лікування (6-й день введення повної дози) у кожному періоді лікування. У стаціонарі PSG та WatchPAT будуть проводити на 10-й день лікування (7-й день введення повної дози) у кожному періоді лікування. Між двома періодами лікування передбачено щонайменше 3 тижні періоду вимивання.

Будуть використовуватися наступні кінцеві точки	Кінцеві точки
Первинні	Зміна гіпоксичного навантаження (НВ) 4 % (у балах по відношенню до зміни АНІ 4 %), атомоксетин + спіронолактон у порівнянні з атомоксетином
Вторинні	Зміна АНІ 4 % (гіпноное оцінюють за асоціацією з десатурацією 4 % O ₂), атомоксетин + спіронолактон у порівнянні з атомоксетином Зміна індексу десатурації кисню (ODI) Загальний час з SaO ₂ <90 %, ночі з PSG Частка учасників з ≥50 % зниженням АНІ, гіпоксичного навантаження та ODI
Досліджувані	ESS Коротка SAQLI PGI-S Погіршення сну згідно PROMIS Порушення сну згідно PROMIS Втома згідно PROMIS АНІ3 (гіпноное оцінюють за асоціацією з десатурацією 3 % O ₂) АНІ3а (гіпноное оцінюють за асоціацією з десатурацією 3 % O ₂ або пробудженням) Кінцеві точки ендотипу OSA (Vпасивний, Vактивний, м'язова компенсація, посилення петлі). Параметри сну і пробудження при PSG Сигнал периферичної артеріальної тонометрії WatchPAT
Кінцеві точки безпеки	Фізикальне обстеження, показники життєдіяльності, клінічне лабораторне оцінювання Спонтанні небажані явища, включаючи період після введення дози Параметри PSG: частота серцевих скорочень, ECG, EEG, оксиметрія Кров'яний тиск Маса тіла

Скорочення: АНІ = індекс апное-гіпноное; ESS = шкала сонливості Епворта; SAQLI = індекс якості життя при апное сну; PGI-S = оцінка загального враження пацієнта; ECG = електрокардіограма; EEG = електроенцефалограма; ODI = індекс десатурації кисню; OSA = обструктивне апное сну; PSG = полісомнографія; SaO₂ = насичення киснем.

Пацієнти, які відповідають усім критеріям включення, будуть у випадковому порядку отримувати такі експериментальні види лікування протягом 10 днів, 9 з яких здійснюватимуть введення вдома, а в останній день будуть здійснювати введення в лабораторії перед нічною PSG.

3-денний вступний період з низькою дозою атомоксетину 40 мг + спіронолактону 25 мг, потім 7-денний період введення повної дози атомоксетину 80 мг + спіронолактону 50 мг.

3-денний вступний період з низькою дозою атомоксетину 40 мг + відповідного спіронолактону плацебо, потім 7-денний період введення повної дози атомоксетину 80 мг + відповідного спіронолактону плацебо.

Досліджуваний лікарський засіб для першого періоду введення дози видається пацієнтам під час візиту 2 після рандомізації. Забезпечення досліджуваним лікарським засобом передбачає як 3-денну вступну дозу, так і 7-денну повну дозу. Прилад WatchPAT і амбулаторний прилад для вимірювання кров'яного тиску аналогічним чином видають пацієнтам під час візиту 2. Всі невикористані досліджувані лікарські засоби, а також прилади WatchPAT і для вимірювання кров'яного тиску повертають під час візиту 3. Під час візиту 3 досліджуваний лікарський засіб та прилади для домашнього використання аналогічним чином видають на другий період введення дози, а під час візиту 4 аналогічним чином повертають у місце проведення дослідження.

Введення дози досліджуваного лікування здійснюватиметься щовечора у звичайний для пацієнта час відходу до сну, як під час нічного прийому в домашніх умовах, так і під час нічного проведення PSG у стаціонарі. На 9-й день введення дози буде проводити домашній моніторинг WatchPAT та 24-годинний моніторинг кров'яного тиску, при цьому персонал з місця проведення дослідження буде зв'язуватися з пацієнтом за допомогою відеозв'язку (або голосового зв'язку, якщо відеозв'язок неможливий) для надання допомоги та підтвердження правильності використання пристроїв. Вранці

пацієнт знімає WatchPAT, а прилад для 24-годинного моніторингу кров'яного тиску залишається у використанні до моменту прибуття пацієнта у клініку для нічної PSG (візит 3 та візит 4).

Увечері кожного стаціонарного дослідження PSG у перехресному періоді будуть застосовувати інструменти ESS, PGI-S, SAQLI та PROMIS. Увечері після кожного дослідження PSG також вимірюються показники життєдіяльності, включаючи кров'яний тиск у положенні сидячи у трьох повторностях, пульс, частоту дихання та масу. Кожний період лікування буде розділено щонайменше 3-тижневим періодом вимивання.

На фігурі 2 показано огляд схеми дослідження.

Для досліджуваного лікування безпосередньо перед запланованим сном учасника приймається таблетка атомоксетину та спіронолактону або відповідного спіронолактону плацебо. Таблетки спіронолактону та плацебо, а також таблетки атомоксетину будуть інкапсульзовані з метою маскування.

Назва штучного лікування	Атомоксетину гідрохлорид	Спіронолактон	Відповідне спіронолактону плацебо
Склад дозування	Капсула	Капсула	Капсула
Рівні дозування	40 мг і 80 мг	25 мг і 50 мг	Не передбачено
Шлях введення	Пероральний	Пероральний	Пероральний
Інструкції по введенню дози	1 капсула, що вводиться з водою до 240 мл	1 капсула, що вводиться з водою до 240 мл	1 капсула, що вводиться з водою до 240 мл

Процедури і терміни проведення дослідження коротко описані у наступному графіку проведення заходів (SOA).

Графік проведення заходів

Процедури	Скринінг		2-сторонній перехресний період						Оцінка в кінці дослідження
	V1	V2	3-денний період введення дози (низької вступної дози)	7- денний ¹ період введення дози (повної дози) з наступною лабораторною PSG V3	Вимивання ²	3- денний період введення дози (низької вступної дози)	7- денний ¹ період введення дози (повної дози) з наступною лабораторною PSG V4	Вимивання ²	
День випробування (вікно візитів)	До 4 тижнів		До 10 тижнів						До 1 тижня після вимивання
Поінформована згода	X								
Демографічні дані	X								
Фізикальний огляд	X								
Медична історія	X								
Тест на вагітність ³	X								
Клінічні лабораторні тести	X			X			X		X
ECG 12 відведення	X								
Стаціонарне обстеження за допомогою PSG та WatchPAT ⁴		X		X			X		
Рандомізація		X							

Видача/повернення досліджуваного лікарського засобу та приладу		X		X		X	X		
Досліджуване лікування за допомогою HS ⁵			X	X		X	X		
WatchPAT вдома і 24-годинне BP ⁶				X			X		
ESS, коротка SAQLI, PGI-S, погіршення сну згідно PROMIS, порушення сну згідно PROMIS, втому згідно PROMIS ⁷	X			X			X		
Показники життєдіяльності ⁸ і вага тіла	X	X		X			X		X
Моніторинг AE/SAE			X	X	X	X	X	X	X
Попередній/супутній лікарський препарат	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Скорочення: AE = несприятлива подія; BP = кров'яний тиск; ECG = електрокардіограма; ESS = шкала сонливості Епворта; HS = у години сну; PGI-S = загальне враження пацієнта про тяжкість OSA; PSG = полісомнографія; SAE = важка несприятлива подія; SAQLI = індекс якості життя при апное сну; WOCBP = жінки дитородного потенціалу; PROMIS = інформаційна система вимірювання результатів, які повідомляють пацієнти.

¹ До 9 днів, якщо це необхідно для планування.

² Кожний період вимивання становить щонайменше 21 день.

³ Тільки WOCBP.

⁴ PSG і WatchPAT використовували разом у кожен ніч дослідження сну у стаціонарі.

⁵ Досліджуваний лікарський препарат безпосередньо вводили перед вимкненням світла.

⁶ Обидва прилади включали вдома ввечері перед проведенням PSG в лабораторії; співробітники ділянки зв'язуються з пацієнтами за допомогою відеозв'язку (або голосового зв'язку, якщо відеозв'язок неможливий) під час сну в ніч застосування для підтвердження правильного застосування.

⁷ Введення в аналогічний час увечері кожної перехресної PSG приблизно через 1 годину після надходження.

⁸ Показники життєдіяльності включають наступне: кров'яний тиск у положенні сидячи у трьох повторностях, пульс, частота дихання; показники життєдіяльності по PSG у нічні години, зняті увечері при надходженні до лабораторії PSG.

Під час дослідження проводитимуться наступні оцінювання.

Полісомнографія. Стандартний нічний запис PSG та інтерпретація даних проводитимуться відповідно до посібника за оцінкою Американської академії медицини сну (AASM). Учасникам буде встановлено стандартні електроди для PSG. Час вимкнення світла встановлюватимуться відповідно до звичного графіка учасників, і він залишиться постійним протягом усіх нічних досліджень із проведенням PSG. Учасникам буде надано 8 годин для сну. Усі дослідження з проведенням PSG (включаючи скринінгову PSG) будуть оцінюватися технологіями PSG у дослідному центрі, інформація відносно лікування для яких є маскованою. Оцінку будуть проводити відповідно до критеріїв керівництва за оцінкою Американської академії медицини сну.

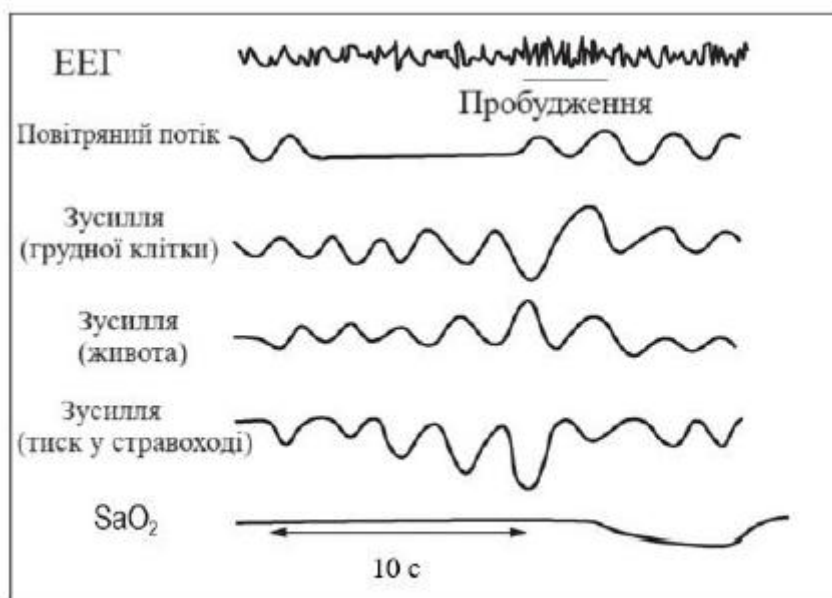
WatchPAT. Стандартний запис WatchPAT будуть проводити вдома та в лабораторії на PSG V2, V3 та V4 відповідно до рекомендацій з клінічної практики AASM HSAT для дорослих з OSA. Учасники будуть оснащені стандартним пристроєм WatchPAT та датчиками (пальцевим зондом та датчиком хрипіння/положення тіла). Учасники будуть спати вдома, як завжди, а в лабораторії також буде оснащено інструментом для повної PSG. Всі дослідження з WatchPAT будуть оцінюватися технологіями в дослідному центрі, інформація відносно лікування для яких є маскованою. Оцінювання проводитимуться відповідно до валідованих, науково обґрунтованих рекомендацій. WatchPAT є тестом на апное сну, при якому використовується сигнал периферичної артерії (PAT). Він вимірює до

7 каналів (сигнал PAT, частоту серцевих скорочень, оксиметрію, актиграфію, положення тіла, хропіння та рух грудної клітки) через 3 точки контакту. WatchPAT дозволяє визначати AHI, AHIc, RDI та ODI на основі часу справжнього сну та стадійності сну. WatchPAT пройшов клінічну валідацію та має 89 % кореляцію з PSG. WatchPAT є зареєстрованою торговою маркою компанії Itamar Medical Ltd.

Додаткові оцінки включатимуть безпеку, фізикальні обстеження, показники життєдіяльності, електрокардіограми, лабораторні оцінки клінічної безпеки, небажані явища та серйозні небажані явища.

ІНШІ ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ

Слід враховувати, що хоча даний винахід було викладено у поєднанні з його докладним описом, вищенаведений опис призначений для ілюстрації, але не для обмеження обсягу винаходу, що визначається обсягом формули винаходу, яка додається. Інші аспекти, переваги та модифікації входять до обсягу наступної формули винаходу.



Фіг. 1



*Ніч 6 введення повної дози = WatchPAT і 24-годинний моніторинг ВР вдома; ніч 7 введення повної дози = PST в лабораторії і WatchPAT.

Закінчення 24-годинного моніторингу ВР.

PST = полісомнографія, ато = атомоксетин, спіро = спіронолактон, ВР = кров'яний тиск

Фіг. 2