

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент US №60/375439, поданої 26 квітня 2002р., зміст якої повністю включений в даний опис як посилання.

Даний винахід стосується, наприклад, способу зниження кров'яного тиску й здійснення гормонзамісної терапії (ГЗТ) у жінки, що страждає від гіпертензії, яка піддається ГЗТ, який полягає в тому, що жінці вводять ефективну кількість дроспіренону й естрогену. В одному з варіантів здійснення винаходу жінка одночасно приймає гіпотензивний лікарський засіб.

Дроспіренон (ДРСГТ) являє собою 17- $\alpha$ -спіролактонове похідне прогестину, яке у сполученні з естрогенами, застосовують для гормонзамісної терапії (ГЗТ), наприклад, жінок, які знаходяться у постменопаузальній фазі. При створенні даного винаходу несподівано було встановлено, що якщо жінкам, які страждають від гіпертензії, які потребують ГЗТ, наприклад, жінкам, які вже приймали гіпотензивні лікарські засоби, вводять комбінацію ДРСГТ й естрогену, то в них кров'яний тиск несподівано знижується в порівнянні з жінками, які приймають тільки гіпотензивний засіб.

Відповідно до одного з варіантів здійснення винаходу естроген являє собою етинілестрадіол, 17- $\beta$ -естрадіол або його складний ефір, або кон'югований естроген; композицію вводять орально, трансдермально або шляхом ін'єкції, переважно орально; естроген являє собою 17- $\beta$ -естрадіол, який вводять у дозі приблизно 1-3мг/день, і дроспіренон вводять у дозі приблизно 1-3мг/день; жінка знаходиться в постменопаузальній фазі; і/або гіпертензія являє собою слабку або серйозну гіпертензію.

В одному з варіантів здійснення винаходу жінка, яка піддається лікуванню відповідно до способу, запропонованому у винаході, не приймає гіпотензивний лікарський засіб (див., наприклад, приклад 3 даного опису).

В іншому варіанті здійснення винаходу жінка, яка піддається лікуванню відповідно до способу, запропонованому у винаході, приймає також гіпотензивний лікарський засіб, прийом якого вона починає до або після введення вказаної комбінації або починає його прийом у сполученні з нею. Гіпотензивний лікарський засіб може являти собою, наприклад, діуретик,  $\alpha$ -адренергічний блокатор, блокатор адренергічних нейронів, вазодилататор. Інгібітор ангіотензин І-перетворюючого ферменту (ACE), блокатор кальцієвих каналів або інгібітор реніну, як правило, інгібітор ACE.

В іншому варіанті здійснення винаходу несподівано було встановлено, що кров'яний тиск у жінок, які страждають від гіпертензії, знижується при введенні комбінації дроспіренону й естрадіолу без використання гіпотензивного лікарського засобу (див. приклад 3).

Жінка, яку можна лікувати за допомогою способу, запропонованого у винаході, являє собою гіпертензивну жінку (яка страждає від гіпертензії, яка має підвищений кров'яний тиск). Вона може мати різний ступінь гіпертензії, наприклад, початковий, слабкий (наприклад, стадія 1) або серйозний ступінь гіпертензії.

Знижуваний кров'яний тиск може являти собою діастолічний, систолічний, середній та/або артеріальний кров'яний тиск або їх комбінацію й може являти собою вимірюваний в амбулаторних умовах кров'яний тиск або кров'яний тиск, вимірюваний на робочому місці (переважно в амбулаторних умовах), вимірюваний в стані спокою або при фізичному навантаженні вдень та/або вночі та/або в будь-який потрібний момент часу після введення комбінації, запропонованої у винаході. Як правило, кров'яний тиск знижується приблизно протягом 14 днів після початку прийому комбінації.

Кров'яний тиск можна вимірювати будь-яким із численних стандартних методів (див., наприклад, наведені в даному описі приклади, де описані деякі з методів моніторингу кров'яного тиску в людини).

Жінка, яку можна лікувати за допомогою способу, запропонованого у винаході, являє собою жінку, яка потребує гормонзамісної терапії (ГЗТ). Як правило, жінка знаходиться в менопаузальній або постменопаузальній фазі. У контексті даного опису поняття «менопауза» й «менопаузальний» включають як перименопаузальний, так і постменопаузальний стани. До жінок, які мають потребу в ГЗТ, належать жінки, які в результаті нормального процесу старіння вступили або почали вступати у фазу менопаузи, або жінки, у яких менструації припинилися внаслідок причин, не зв'язаних з віком, наприклад, внаслідок надмірних фізичних навантажень або в результаті хірургічної операції (наприклад, гістеректомії, овариєктомії).

В одному з варіантів здійснення винаходу жінка, яку піддають лікуванню за допомогою способу, запропонованого у винаході, являє собою жінку, яка приймає гіпотензивний лікарський засіб, наприклад, вона вже приймала гіпотензивний лікарський засіб до введення комбінації, запропонованої у винаході, або вона починає приймати гіпотензивний лікарський засіб одночасно або після введення комбінації, запропонованої у винаході. Період часу між початком лікування за допомогою гіпотензивного лікарського засобу й введенням комбінації, запропонованої у винаході, не має вирішального значення. У переважному варіанті здійснення винаходу зниження кров'яного тиску в жінки, якщо вона приймає комбінацію, запропоновану у винаході, відбувається більшою мірою, ніж при прийомі тільки одного гіпотензивного лікарського засобу.

Жінки, які піддаються лікуванню за допомогою способу, запропонованого у винаході, можуть приймати будь-який із численних стандартних гіпотензивних лікарських засобів (лікарських засобів, які мають ефективність відносно зниження або полегшення гіпертензії), включаючи, наприклад, діуретики, осі/або  $\beta$ -адренергічні блокатори, агенти, які впливають на центральну нервову систему (ЦНС), блокатори адренергічних нейронів, вазодилататори, інгібітори ангіотензин І-перетворюючого ферменту (ACE), блокатори кальцієвих каналів, інгібітори реніну або інших гіпотензивних агентів або їхніх комбінацій.

Діуретики включають, наприклад, ацетазоламід; амілорид. бендрофлуметіазид; бензтіазид; буметанід; хлортіазид; хлорталідон; циклотазид; етакринову кислоту; фуросемід; гідрохлортіазид; гідрофлуметіазид; індакринон (у вигляді рацемічної суміші або у вигляді індивідуального (+)- або (-)-енантіомера, або у вигляді якої-небудь конкретної суміші, наприклад, 9:1, вказаних енантіомерів відповідно); метолазон; метиклотіазид; музолімін; політіазид; хінетазон; етакрилат натрію; нітропрусид натрію; тикринафен; триамтерен і трихлорметіазид.

$\alpha$ -адренергічні блокатори включають, наприклад, дибенамін; фентоламін; феноксibenзамін; празозин і толазолін.

$\beta$ -адренергічні блокатори включають, наприклад, атенолол; метопролол; надолол; пропранолол; тимолол і

різні інші агенти, перераховані в USP 5001113.

Агенти, які впливають на ЦНС, включають, наприклад, клонідин і метилдопа.

Блокатори адренергічних нейронів включають, наприклад, кванетидин; резерпін й інші алкалоїди раувольфії, такі як ресциннамін.

Вазодилататори включають, наприклад, діазоксид; гідралазин і міноксидил.

Блокатори кальцієвих каналів включають, наприклад, сполуки, перераховані в USP 5001113.

Інгібітори реніну включають, наприклад, пепстатин і ди- або трипептидні інгібітори реніну, описані в USP 5001113 і наведених у цьому документі посиланнях.

Інші гіпотензивні агенти включають, наприклад, амінофілін; ацетати й танати криптенаміну; дезерпідин; мереметоксилінпрокаїн; паргілін і камсулат тирметафану.

Як правило, жінка, яка піддається лікуванню за допомогою способу, запропонованого у винаході, являє собою жінку, яка приймає інгібітор ACE, такий, наприклад, як беназеприл, каптоприл, еналаприл, еналаприлат, фосиноприл, лісиноприл, пентоприл, хінаприл, хінаприлат, раміприл, трансолаприл, зофеноприл; пептиди, такі, які описані в USP 6232438 і наведених у цьому документі посиланнях; сполуки, описані в USP 6300362; агенти, перераховані в USP 5001113, і т.п.

Такі гіпотензивні агенти вводять стандартними методами з використанням стандартних доз, наборів, схем прийому лікарського засобу й шляхів введення.

Як правило, в даній галузі, у методах гормонзамісної терапії можна застосовувати будь-який із численних естрогенів. Такі естрогени включають, наприклад, етинілестрадіол, местранол, естрадіол (насамперед, 17- $\beta$ -естрадіол, відомий за назвою E2) і їх складні ефіри (наприклад, валерат, ацетат, бензоат або ундецилат); естріол; сукцинат естріолу; фосфат поліестріолу; естрон; сульфат естрону; природні або синтетичні естрогени й кон'юговані естрогени.

ДРСП можна одержувати від постачальників (наприклад, від фірми Schering Aktiengesellschaft) або його можна синтезувати стандартними методами, наприклад, методами, описаними в USP 6121465 й в Drugs of the Future, 25 (12), 2000, стор.1247-1256.

ДРСП й естроген можна вводити пацієнтові стандартними методами з використанням стандартних схем введення, наборів, шляхів введення й доз, які всі добре відомі фахівцям у даній галузі.

Застосовувані для ГЗТ схеми введення є стандартними й вони добре відомі в даній галузі. Естроген і ДРСП можна вводити одночасно протягом будь-якого періоду часу, наприклад, щодня, 1-4 рази на тиждень, щотижня, протягом 2-3 тижнів на місяць і т.д. Два компоненти можна вводити окремо (наприклад, як описано в USP 6083528), наприклад, з використанням стандартного набору, або у вигляді об'єднаного препарату (наприклад, таблетки або капсули).

Фармацевтичні композиції, запропоновані у винаході, можна вводити будь-яким із численних стандартних шляхів, включаючи, наприклад, оральний (наприклад, з використанням розчинів, суспензій, таблеток, драже, капсул або пігулок), парентерально (включаючи підшкірну ін'єкцію або внутрішньовенну, внутрішньом'язову або інтрастеральну ін'єкцію або методом інфузії), шляхом інгаляції спрею, трансдермально, ректально або вагінально (наприклад, за допомогою вагінальних кілець або кремів). Два компоненти можна вводити однаковою шляхом або різних шляхів (наприклад, естроген вводити трансдермально, а ДРСП інтравагінально).

Доза, яка є «ефективною» для здійснення гормонзамісної терапії, являє собою дозу, яка дозволяє запобігати або послаблювати (полегшувати) побічні фізіологічні дії або симптоми, зумовлені зниженими кількостями естрогену, серед багатьох інших, наприклад, такі як втрата кісткової тканини й структурні деформації, які виникають внаслідок цього. Доза композиції, запропонованої у винаході, яка є «ефективною» для зниження кров'яного тиску, являє собою дозу, яка дозволяє досягати вимірюваного зниження кров'яного тиску. Відповідно до способів, запропонованих у винаході, можна вводити будь-яку ефективну дозу, переважно у вигляді композиції з низькою дозою.

Ефективні дози естрогенів є стандартними й вони добре відомі в даній галузі. Як правило, приблизні дози для орального введення становлять, наприклад, для етинілестрадіолу 0,001-0,030мг/день, местранолу 5-25мг/день, естрадіолу (включаючи 17- $\beta$ -естрадіол) 0,5-6мг/день, фосфату поліестріолу 2-8мг і кон'югованих естрогенів 0,3-1,2мг/день. Для фахівця в даній галузі повинні бути очевидні дози при використанні інших засобів введення. Наприклад, дози, які вводять трансдермально, відрізняються від вказаних внаслідок різної адсорбційної ефективності застосовуваного носія.

Ефективні дози дроспіренону є також стандартними й добре відомими фахівцям в даній галузі. Стандартні дози для орального введення становлять приблизно 1,0-3,0мг/день.

Переважні комбінації для орального введення, запропоновані у винаході, містять 3мг ДРСП/1мг E2 й 1мг ДРСП/1мг E2.

Слід розуміти, звичайно, що конкретний рівень доз і частота введення доз для будь-якого конкретного пацієнта залежить від різних факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії сполуки, вік, вага тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, шлях і час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів, серйозність конкретного стану й хазяїна, який піддається терапевтичному лікуванню.

Оскільки спосіб, запропонований у винаході, припускає здійснення ГЗТ, необхідно вводити індивідуальні дози естрогену й ДРСП протягом тривалого періоду часу, тобто протягом більше одного місяця, як правило, протягом принаймні декількох місяців і звичайно протягом одного або декількох років і часто протягом одного або декількох десятиліть. Протягом цього періоду часу рівень індивідуальної дози естрогену або ДРСП або їх обох можна змінювати принаймні один раз або часто два або більшу кількість разів, як правило, наприклад, у випадку естрогену східчасто підвищуючи дозу доти, поки не буде знайдена мінімальна ефективна терапевтична доза. Часто її можна знову зменшувати, коли пацієнт переходить від перерви до постменопаузальної фази, оскільки доза естрогену, необхідна для запобігання втрати кісткової тканини в менопаузі як правило вище, ніж доза, необхідна для ефективного лікування клімактеричних ускладнень.

Для будь-якого конкретного типу стандартної дозованої форми композиції, запропоновані в даному винаході, можна готувати відповідно до затверджених фармацевтичних методів з використанням стандартних фармацевтичних прийнятих наповнювача, носія, ексципієнта, зв'язувальної речовини, консерванта, стабілізатора, коригента та/або ад'юванта й т.д.

У даній галузі традиційно застосовують композиції для орального введення. Наприклад, таблетки, як правило, містять фармацевтично прийнятний носій, наприклад, зв'язувальну речовину, таку як трагакантова камедь, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин; ексципієнт, такий як біфосфат кальцію або целюлоза; розпушувач, такий як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; замаслювач, такий як стеарат магнію; і/або підсолоджувальний агент або коригент. Якщо стандартна доза являє собою капсулу, то вона може містити додатково до матеріалів вказаного вище типу рідкий носій, такий як жирне масло. Могуть бути присутні різні інші матеріали, такі як покриття або речовини, які модифікують фізичну форму стандартної дози. Наприклад, на таблетки або капсули можна наносити покриття із шелаку, цукру або їх обох. Сироп або еліксир можуть містити діючу речовину, воду, спирт або т.п. як носій, гліцерин як солюбілізатор, сахарозу як підсолоджувальну речовину, метил- і пропілпарабени як консерванти, барвник і коригент, такий як вишневий або апельсиновий коригент. Призначені для орального введення у вигляді суспензії такі композиції можуть містити мікрокристалічну целюлозу як наповнювач, альгінову кислоту або альгінат натрію як суспендувальний агент, метилцелюлозу як агент, який підвищує в'язкість, і підсолоджувальні речовини/коригенти, відомі в даній галузі. Вказані композиції у вигляді таблетки зі швидким вивільненням можуть містити мікрокристалічну целюлозу, біфосфат кальцію, крохмаль, стеарат магнію й лактозу та/або інші ексципієнти. зв'язувальні речовини, розпушувачі, розріджувачі й замаслювані, відомі в даній галузі.

Композиції, призначені для ін'єкції, являють собою стерильні водні розчини або дисперсії й стерильні порошки для наступного приготування стерильних розчинів або дисперсій. Розчини повинні бути стабільними й повинні бути захищені від забруднення мікроорганізмами, такими як бактерії й гриби. Ін'єктовані розчини або суспензії можна готувати згідно із відомими у даній галузі методами з використанням відповідних нетоксичних придатних для парентерального введення розріджувачів або розчинників, таких як маніт, 1,3-бутандіол, вода, розчин Рінгера або ізотонічний розчин хлориду натрію, або придатних диспергувальних або змочувальних або суспендувальних агентів, таких як стерильні м'які нелеткі масла, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди, і жирні кислоти, включаючи олеїнову кислоту.

Композиції, призначені для ректального введення у формі супозиторіїв, можна одержувати шляхом змішування лікарського засобу із придатним ексципієнтом, який не викликає подразнення, таким як кокосова олія, синтетичні гліцериди або поліетиленгліколи, які знаходяться у твердому стані при кімнатній температурі, але переходять у рідкий стан та/або розчиняються в порожнині прямої кишки й вивільняють лікарський засіб.

Методи приготування ГЗТ-композицій, призначених для місцевого застосування (наприклад, у вигляді в'язких рідин, які видавлюють із туб, напівтвердих препаратів, таких як гелі, мазі або креми, або здатної до розтікання твердої речовини, такої як олівцевий дезодорант) і обробки ними пацієнта, наприклад, шляхом нанесення на поверхню, яка представляє собою шкіру або слизову оболонку, описані в USP 6083528.

У наведеному вище описі й представлених нижче прикладах всі температури представлені в нескоректованому вигляді в градусах Цельсія; і, якщо не вказано інше, всі частини й відсотки являють собою мас.% і част. %.

На кресленнях показано:

На Фіг.1 - зміна середнього систолічного кров'яного тиску протягом 24 год на 14-й день лікування в порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування).

На Фіг.2 - зміна середнього діастолічного кров'яного тиску протягом 24 год на 14-й день лікування в порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування).

На Фіг.3 - зміна вимірюваного в амбулаторних умовах систолічного кров'яного тиску протягом 24 год у стані спокою (день 14) у порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування) у пацієнтів (жінки із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться у постменопаузальній фазі, які приймали малеат еналаприлу в дозі 20мг/день протягом лікування), яким вводили ДРСП або плацебо. Горизонтальні лінії відповідають середнім значенням.

На Фіг.4 - зміна вимірюваного в амбулаторних умовах діастолічного кров'яного тиску протягом 24 год у стані спокою (день 14) у порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування) у пацієнтів (жінки із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться у постменопаузальній фазі, які приймали малеат еналаприлу в дозі 20мг/день протягом лікування), яким вводили ДРСП або плацебо. Горизонтальні лінії відповідають середнім значенням.

На Фіг.5 - зміна денного й нічного вимірюваного в амбулаторних умовах систолічного кров'яного тиску протягом 24 год у стані спокою (день 14) у порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування) у пацієнтів (жінки із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться у постменопаузальній фазі, які приймали малеат еналаприлу в дозі 20мг/день протягом лікування), яким вводили ДРСП або плацебо. Горизонтальні лінії відповідають середнім значенням.

На Фіг.6 - зміна денного й нічного вимірюваного в амбулаторних умовах діастолічного кров'яного тиску протягом 24 год у стані спокою (день 14) у порівнянні з вихідним рівнем (день 1 перед початком лікування) у пацієнтів (жінки із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться у постменопаузальній фазі, яким вводили малеат еналаприлу в дозі 20мг/день протягом лікування), які приймали ДРСП або плацебо. Горизонтальні лінії відповідають середнім значенням.

На Фіг.7 - систолічний середній кров'яний тиск протягом днів проведення дослідження (тиск вимірювали на робочому місці за винятком днів 1 й 14, у які середній кров'яний тиск вимірювали протягом 24 год в амбулаторних умовах) День дослідження 1 відповідає дню 1 перед початком лікування).

На Фіг.8 - систолічний кров'яний тиск протягом днів проведення дослідження (тиск вимірювали на робочому місці за винятком днів 1 й 14, у які середній кров'яний тиск вимірювали протягом 24 год в амбулаторних умовах) День дослідження 1 відповідає дню 1 перед початком лікування).

#### Приклад 1

Введення ДРСП/Е2 жінкам із слабким ступенем гіпертензії, які знаходяться в постменопаузальній фазі, які приймали інгібітор АСЕ-опис методу

Цей дослід являє собою подвійне контрольне рандомізоване випробування на двох паралельних групах з метою порівняння дії ДРСП (у дозі 3мг)/Е2 (у дозі 1мг) і плацебо на вимірюваний в амбулаторних умовах протягом 24год кров'яний тиск у пацієнок, що знаходяться у постменопаузальній фазі, із слабким ступенем гіпертензії, які вже приймають (наприклад, постійно приймають) по 10мг малеату еналаприлу двічі в день.

#### Пацієнти

Для включення в дослідження кожна пацієнтка повинна була задовольняти наступним критеріям: бути здоровою, знаходитися в менопаузальній фазі (природній або зумовленій хірургічною операцією), мати вік 45-75 років, проходити лікування від гіпертензії слабого ступеня за допомогою інгібітора АСЕ малеату еналаприлу (доза 10мг двічі в день протягом принаймні 7 днів), вага повинна бути не меншою за 100 фунтів і ріст і розміри знаходяться у межах  $\pm 15\%$  від норми. Пацієнтки мали систолічний кров'яний тиск, який дорівнював 150мм.рт.ст. або менше і діастолічний кров'яний тиск, який дорівнював 90мм.рт.ст. або менше. При відборі пацієнтки повинні були мати рівень калію в сироватці від 3,5 до 4,5мекв./л і кліренс креатиніну вище 60мл/хв. Пацієнок не включали в дослідження, якщо при проведенні відбору вони підпадали під будь-який з наступних критеріїв: значимі із клінічної точки зору аномальні показання лабораторних аналізів й аномалії електрокардіограми (ЕКГ); історія хвороб, що мають істотне значення, анамнез зловживання лікарськими засобами або алкоголем в останні 10 років, позитивні результати тестів на гепатит В або С та ВІЛ; встановлений у минулому діагноз раку будь-якого типу; куріння протягом попереднього року; здача пінти або більше крові протягом періоду 3 місяців до проведення дослідження, виявлена чутливість до лікування естрогеном, ДРСП або еналаприлом.

#### Схема дослідження

Дослід являв собою подвійне контрольне рандомізоване дослідження на двох паралельних групах. Режимми обробки були наступні:

Тест: таблетка малеату еналаприлу 10мг, яку вводять орально двічі в день (bid), + таблетка ДРСП (3мг)/Е2 (1мг), яку вводять орально щодня протягом 14 днів

Плацебо: таблетка малеату еналаприлу 10мг, яку вводять орально bid, + таблетка-плацебо, що імітує ДРСП/Е2, яку вводять орально щодня протягом 14 днів.

Пацієнтки починали приймати еналаприл принаймні за 7 днів до початку лікування й продовжували приймати протягом періоду лікування (14 днів). Для цього 24 жінки, що знаходяться у постменопаузальній фазі, випадковим чином розділяли на групи, які піддавали одному із вказаних вище режимів обробки. У цілому дослідження проводили як у клінічних, так й амбулаторних умовах. В 1 день перед початком лікування пацієнти відвідували клініку, де їм в амбулаторних умовах вимірювали протягом 24год кров'яний тиск і проводили лабораторні аналізи. У день 1 лікування пацієнок виписували із клініки після введення дози, з якої починалася 14-денна фаза лікування, що складається із введення діючої речовини або плацебо при продовженні лікування з використанням еналаприлу. Пацієнтки поверталися в клініку в день 2 лікування й кожні 2 дні після цього (аж до дня 12) для лабораторних оцінок безпеки й визначення концентрацій ДРСП у плазмі. У день 14 лікування пацієнтки поверталися в клініку на період приблизно 24год, протягом якого їм вводили останню дозу лікарського засобу й в амбулаторних умовах здійснювали протягом 24год вимірювання кров'яного тиску й лабораторні аналізи.

#### Моніторинг кров'яного тиску в амбулаторних умовах

Моніторинг кров'яного тиску в амбулаторних умовах (АМКТ) здійснювали з використанням приладу типу Spacelabs Inc. Model 90207 (фірма Spacelabs Inc., Редмонт, шт. Вашингтон) відповідно до стандартного протоколу в день 1 перед лікуванням й у день 14 лікування. Монітор ініціалізували для кожної пацієнтки й манжету для виміру кров'яного тиску поміщали на недомінуючу руку. Для перевірки калібрування монітора знімали п'ять кореляційних показань із використанням ртутного сфгмоманометра (типу Baumanometer, фірма W.A. Baum Co., Inc., Копіаг, шт. Нью-Йорк). Показання реєстрували кожні 20хв протягом періоду часу з 7год ранку до 11год вечора й потім кожні 30хв із 11год вечора до 7год ранку. Через 24год моніторинг кров'яного тиску припиняли й монітор від'єднували. Потім АМКД-дані передавали для аналізу в Biomedical Systems за допомогою модему, приєднаного до призначеного для цього телефонної лінії. Пацієнок інструктували про необхідність тримати нерухомою їх руку протягом процесу реєстрації кров'яного тиску. Не дозволялося приймати душ і займатися інтенсивними фізичними вправами.

#### Лабораторні аналізи

Активність реніну в плазмі (АРП) оцінювали шляхом вимірювання утворення ангіотензину I з ангіотензиногену за допомогою набору для RIA, який надходить у продаж. Зразки крові брали за 24год до введення дози (момент часу нуль, день 1 до початку лікування) ранком натще принаймні через 1год після підйому приблизно в той самий час у день 1 перед початком лікування й у день 14 лікування. Крім того, пацієнти знаходилися в амбулаторії протягом 30хв до відбору зразків. Пацієнти утримувалися від прийому лікарських засобів переважно за 3 тижні до взяття зразків крові.

Вміст альдостерону в сироватці вимірювали за допомогою набору для RIA, який надходить у продаж. Зразки крові брали за 24год до введення дози (момент часу нуль, день 1 до початку лікування). Пацієнти перебували в амбулаторії за 2год до й протягом періоду взяття зразків крові й утримувалися від прийому лікарських засобів переважно протягом 3 тижнів до взяття зразків крові.

#### Статистичні методи

Результати вимірювань середньодобового (вимірюваного протягом 24год) систолічного й діастолічного кров'яного тиску аналізували за допомогою ANCOVA з використанням вихідних значень (день 1 перед початком лікування) як коваріант. Передбачалося, що результати вимірювань кров'яного тиску підпорядковуються нормальному закону розподілу зі стандартними дисперсіями. Причини варіацій були: режими обробки (фіксований фактор, який залежить від рівнів тестованої сполуки й плацебо) і вихідне

значення (коваріанта). Якість підбору кривої оцінювали за допомогою графіка залишкових величин. Перевіряли яка гіпотеза є правильною:  $H_0: \mu_t = \mu_r$  або альтернативна гіпотеза:  $H_1: \mu_t \neq \mu_r$  при рівні статистичної значимості 5%. Індивідуальні відхилення від вихідного рівня даних вимірювань як систолічного, так і діастолічного кров'яного тиску протягом 24 год, у денний час і вночі аналізували з використанням парного t-критерію.

#### Приклад 2

Введення ДРСП/Е2 жінкам із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться у постменопаузальній фазі, які приймали інгібітор АСЕ-результати

#### Демографічні дані

У цілому для розглянутого подвійного контрольованого рандомізованого дослідження було відібрано 24 жінки із слабким ступенем гіпертензії, яких випадковим чином розділяли на дві паралельні групи. Пацієнтки являли собою жінок, що знаходяться на постменопаузальній фазі, з віком (середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення (СКВ))  $57 \pm 5$ ,  $62 \pm 6$  років і вагою  $77 \pm 11$ ,  $70 \pm 7$  кг для груп, які піддавалися обробці плацебо й ДРСП/Е2 відповідно. Досліджувана популяція включала жінок кавказької національності (4%), афро-американок (4%) і іспанок (92%). Всі 24 пацієнтки повністю пройшли дослідження.

24-годинне вимірювання в амбулаторних умовах кров'яного тиску й частоти серцевих скорочень

У таблиці 1 представлені узагальнені результати вимірювання кров'яного тиску протягом 24 год в амбулаторних умовах для груп пацієнтів, які приймали плацебо й ДРСП/Е2.

Таблиця 1

Оцінка в амбулаторних умовах кров'яного тиску (мм.рт.ст.)  
протягом 24 год. Дані являють собою середні значення (СКВ)

| День 1 перед лікуванням           |              |                                   |              | День 14 лікування                 |              |                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
| Плацебо + інгібітор АСЕ<br>(n=12) |              | ДРСП/Е2 + інгібітор АСЕ<br>(n=12) |              | Плацебо + інгібітор АСЕ<br>(n=12) |              | ДРСП/Е2 + інгібітор АСЕ<br>(n=12) |              |
| систолічний                       | діастолічний | систолічний                       | діастолічний | систолічний                       | діастолічний | систолічний                       | діастолічний |
| 139 (12)                          | 83 (8)       | 139 (19)                          | 80 (7)       | 139 (11)                          | 83 (9)       | 130* (16)                         | 75** (5)     |

АСЕ означає ангіотензинперетворюючий фермент; ДРСП означає дроспіренон; Е2 означає естрадіол

\* $p=0,006$  для середніх значень у досліді з використанням ДРСП/Е2 і плацебо, скоректованих з урахуванням вихідного рівня, у день 14 лікування.

\*\* $p=0,003$  для середніх значень у досліді з використанням ДРСП/Е2 і плацебо, скоректованих з урахуванням вихідного рівня, у день 14 лікування.

Як систолічний, так і діастолічний кров'яний тиск у групі, яка піддавалася обробці ДРСП/Е2 були істотно нижчий в порівнянні із групою, яка одержувала плацебо. Зниження кров'яного тиску, скоректованого з урахуванням вихідного рівня, становило для систолічного тиску 9 мм.рт.ст. ( $p=0,006$ ) і для діастолічного тиску 6 мм.рт.ст. ( $p=0,003$ ) (див. Фіг.1 й 2). Зміни систолічного й діастолічного кров'яного тиску в порівнянні з вихідним рівнем для окремих пацієнток представлені на Фіг.3 й 4. У групах, які приймали плацебо, не було виявлено істотних змін систолічного або діастолічного кров'яного тиску в день 14 лікування в порівнянні із днем 1 перед лікуванням (вихідний рівень). У групі, яка приймала ДРСП/Е2, середнє систолічний/діастолічний кров'яний тиск зменшувався від 139/80 мм.рт.ст. (вихідний рівень) до 130/75 у день 14 лікування. Було виявлено статистично достовірне відмінності зміни як систолічного ( $p=0,014$ ), так і діастолічного ( $p=0,007$ ) кров'яного тиску в групі, яка приймала ДРСП/Е2 і групи, яка приймала плацебо.

Зміни денного й нічного систолічного й діастолічного кров'яного тиску стосовно вихідного рівня для груп, які приймали плацебо й ДРСП/Е2, представлені на Фіг.5 й 6. При моніторингу денного й нічного кров'яного тиску в групі, яка приймала плацебо, не було виявлено істотних змін ні систолічного, ні діастолічного тиску в порівнянні з вихідним рівнем. Однак у групі, яка приймала ДРСП/Е2, було виявлено істотне зниження денного систолічного ( $p=0,007$ ) і діастолічного ( $p=0,006$ ) кров'яного тиску в порівнянні з вихідним рівнем. Нічний кров'яний тиск не зазнавав істотних змін.

На Фіг.7 й 8 представлені дані про середні зміни щогодини вимірюваного в амбулаторних умовах у день 14 систолічного й діастолічного кров'яного тиску в порівнянні з вихідним рівнем. Середні зміни щодо вихідного рівня для пацієнтів у групі, яка приймала плацебо, коливалися відносно нульової лінії, що свідчить про відсутність спрямованої зміни протягом 24-годинного періоду моніторингу. З іншої сторони в групі пацієнток, які приймали ДРСП/Е2, середня зміна в порівнянні з вихідним рівнем знаходилася, як правило, нижче нульової лінії, що свідчить про постійну і достовірну знижуючу кров'яний тиск дію.

Не було виявлено відмінностей частоти добових, денних і нічних серцевих скорочень, вимірюваних у день 14 лікування й у день 1 перед початком лікування в групах, які приймали плацебо й ДРСП/Е2.

#### Фармакодинамічні характеристики в сироватці й плазмі

Дані про зміни в АРП і вмісті альдостерону в сироватці в день лікування 14 у порівнянні із днем 1 перед лікуванням свідчать про наявність істотної варіабельності між пацієнтками. Зміна АРП (середнє значення (СКВ)) становила 1,13 (2,12) нг/мл/год для групи, яка приймала ДРСП/Е2, і не відрізнялася від групи, яка приймала плацебо, для якої відповідні значення становили 2,3 (5,1) нг/мл/год,  $p=0,50$ . З іншого боку, вміст альдостерону в сироватці зростає на 2,6 (4,5) нг/дл у групі, яка приймала ДРСП/Е2, і зменшувався на 0,3 (5,5) нг/дл у групі, яка приймала плацебо, при цьому різниця була статистично достовірною ( $p=0,08$ ). Для групи пацієнток, які приймали ДРСП/Е2, виявлене збільшення вмісту альдостерону в сироватці в порівнянні з вихідним рівнем узгоджується з невеликою антимінералкортикоїдною дією, зумовленою ДРСП. Дані про фармакокінетичні характеристики ДРСП і оцінці збереження калію в сироватці опубліковані в Кагага й ін., J.

Приклад 3

Введення ДРСП/Е2 жінкам із слабким ступенем гіпертензії, що знаходяться в постменопаузальній фазі, які не приймали інгібітор АСЕ

У подвійному контрольному, проведеному в декількох центрах рандомізованому досліді при вивченні впливу на ендометрій в 1142 жінок, що знаходяться в постменопаузальній фазі, які приймали протягом 1 року одну із чотирьох вказаних нижче доз ДРСП (0,5, 1, 2 й 3мг), було встановлено, що, на відміну від жінок, які приймали тільки Е2, середній систолічний й діастолічний кров'яний тиск знижувався в порівнянні з вихідним рівнем у всіх групах, які піддавалися лікуванню. При post /zoc-аналізі підгрупи жінок (1мг Е2, N=15; 1мг Е2 + 0,5мг ДРСП, N=20; 1мг Е2 + 1мг ДРСП, N=27; 1мг Е2 + 2мг ДРСП, N=15; 1мг Е2 + 3мг ДРСП, N=25) з підвищеним вихідним кров'яним тиском (КТ) (систолічний КТ $\geq$ 140мм.рт.ст. та/або діастолічний КТ $\geq$ 90мм.рт.ст.) було встановлено, що середній систолічний й діастолічний тиск через 11 тижнів знижувався у всіх групах, при цьому було виявлено, що в середньому систолічний тиск знижувався більшою мірою. Середнє зниження систолічного кров'яного тиску виявилось вище в групах, які приймали ДРСП + Е2 (від -8,9 до 12,7мм.рт.ст.), у порівнянні із групою, яка приймала тільки Е2 (-3,7мм.рт.ст.). Вказане середнє зниження було статистично достовірним (p<0,05) для всіх груп, що приймали ДРСП + Е2.

На основі наведеного вище опису фахівець у даній галузі легко може зрозуміти основні відмінні риси даного винаходу й без відхилення від обсягу й суті винаходу може зробити зміни й модифікації винаходу для його адаптації до різних випадків й умов застосування.

Передбачається, що на основі наведеного вище опису фахівець у даній галузі може без додаткових експериментів реалізувати на практиці даний винахід у його найбільш повному обсязі. Таким чином, описані вище переважні конкретні варіанти здійснення винаходу служать тільки для ілюстрації й ніяк не спрямовані на обмеження іншої частини винаходу.

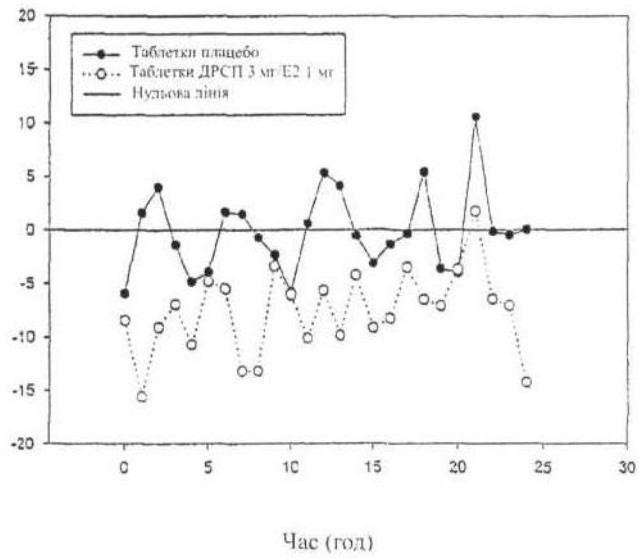
Зміст всіх заявок, патентів і публікацій, процитованих вище й вказаних на кресленнях, повністю включене в даний опис як посилання.

Об'єктами винаходу є спосіб зниження кров'яного тиску й здійснення гормонзамісної терапії (ГЗТ) у особи ссавця жіночої статі (жінки), що страждає від гіпертензії, яка піддається ГЗТ, який полягає в тому, що жінці вводять ефективні кількості дроспіренону (ДРСП) і естрогену; причому вказану комбінацію вводять орально, трансдермально або шляхом ін'єкції; де естроген являє собою етинілестрадіол, 17- $\beta$ -естрадіол або кон'югований естроген; де естроген являє собою 17- $\beta$ -естрадіол, який вводять у дозі 1-3мг/день і дроспіренон вводять у дозі 1-3мг/день; і/або де жінка знаходиться на постменопаузальній фазі.

Іншим об'єктом винаходу є спосіб зниження кров'яного тиску й здійснення гормонзамісної терапії (ГЗТ) у особи ссавця жіночої статі (жінки), що страждає від гіпертензії, яка піддається ГЗТ, де жінка приймає гіпотензивний лікарський засіб, який полягає в тому, що жінці вводять ефективні кількості дроспіренону (ДРСП) і естрогену; причому жінка починає приймати гіпотензивний лікарський засіб до або після введення вказаної комбінації; де жінка починає приймати гіпотензивний лікарський засіб одночасно із введенням вказаної комбінації; де вказаний гіпотензивний лікарський засіб являє собою діуретик,  $\alpha$ -адренергічний блокатор, блокатор адренергічних нейронів, вазодилататор, інгібітор ангіотензин І-перетворюючого ферменту (АСЕ), блокатор кальцієвих каналів або інгібітор реніну; де вказаний гіпотензивний лікарський засіб представляє інгібітор АСЕ; де вказану комбінацію вводять орально, трансдермально або шляхом ін'єкції; де естроген являє собою етинілестрадіол, 17- $\beta$ -естрадіол або кон'югований естроген; де естроген являє собою 17- $\beta$ -естрадіол, який вводять у дозі 1-3мг/день і дроспіренон вводять у дозі 1-3мг/день; і/або де жінка знаходиться на постменопаузальній фазі.

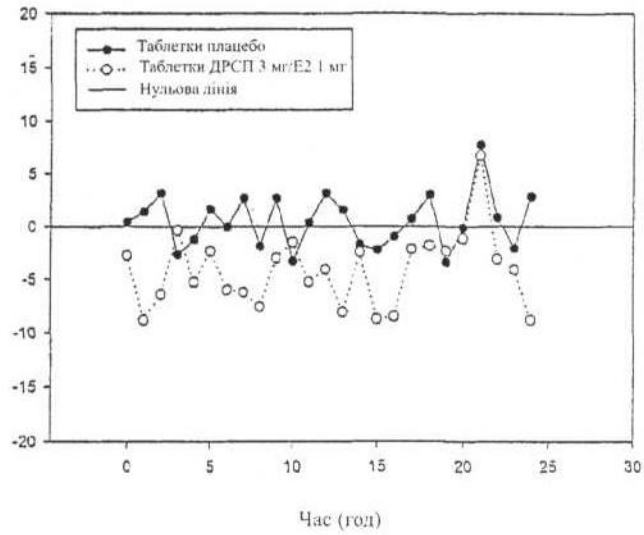
Ще в одному варіанті здійснення винаходу несподівано було встановлено, що можна також знижувати кров'яний тиск у жінок, які страждають від гіпертензії і які не приймають гіпотензивний лікарський засіб, шляхом введення комбінації дроспіренону й естрадіолу (див. приклад 3).

Зміна систолічного кров'яного тиску (мм рт.ст.овпа)



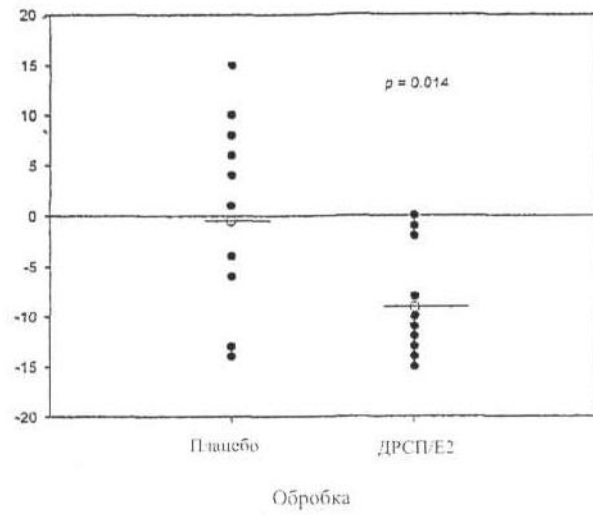
Фіг. 1

Зміна діастолічного кров'яного тиску (мм рт.ст.овпа)



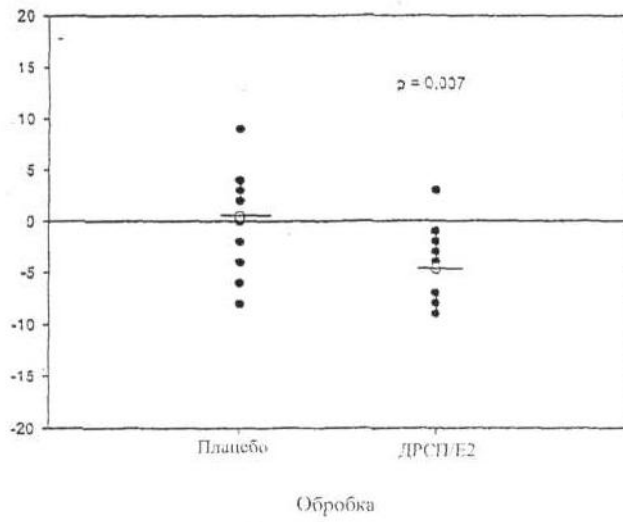
Фіг. 2

Зміна в порівнянні з вихідним рівнем (мм рт.стомія)



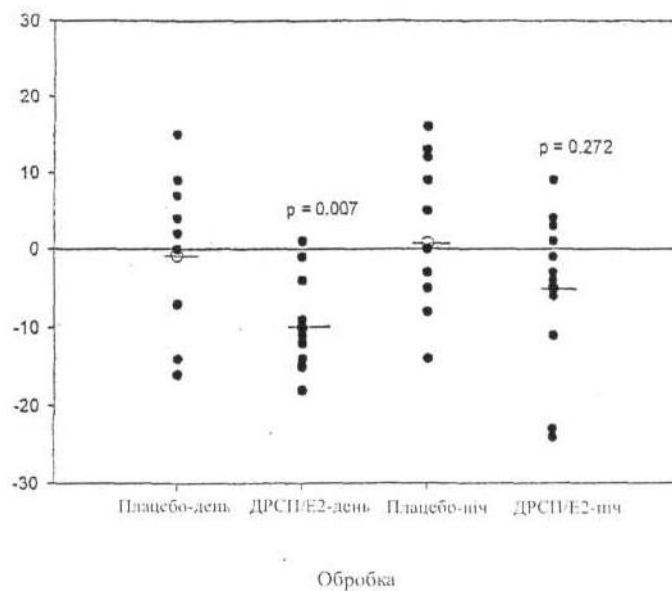
Фіг. 3

Зміна в порівнянні з вихідним рівнем (мм рт.стомія)



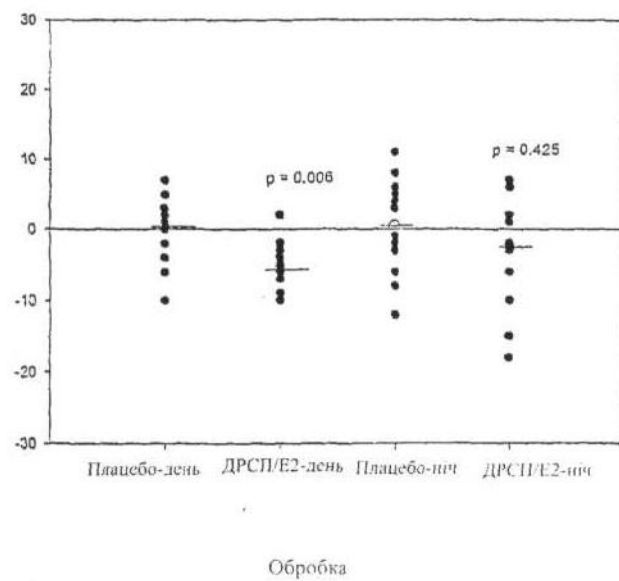
Фіг. 4

Зміна в порівнянні з вихідним рівнем (мм рт.ст.овпа)

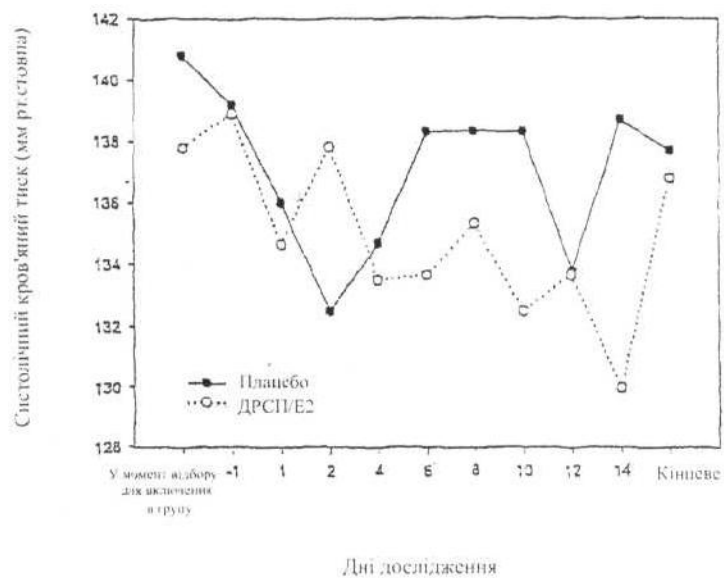


Фіг. 5

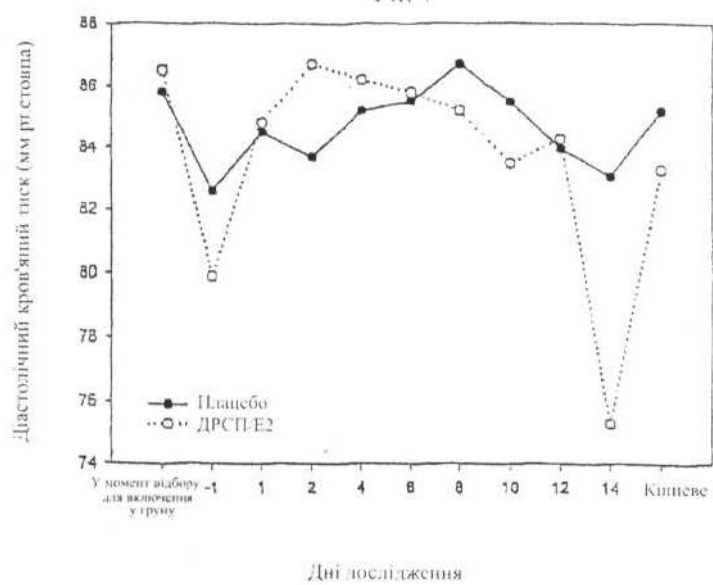
Зміна в порівнянні з вихідним рівнем (мм рт.ст.овпа)



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8