



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106596** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)

A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 08296	(72) Винахідник(и): Брюккер Ерік (FR)
(22) Дата подання заявки: 31.12.2009	(73) Власник(и): ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, АСЛЕНД, ЛІМІТЕД, 4051 Kingswood Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland (IE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.09.2014	(74) Представник: Пахаренко Олександр Володимирович, реєстр. №136
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 09305001.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WATANABE HIDEKI ET AL: "Effects of Telmisartan, Angiotensin II Receptor Blocker, on Endothelial Function and Aortic Stiffness in Morning Hypertensive Patients with the Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea" CIRCULATION, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US, vol. 118, no. 18, Suppl. 2, 12 November 2008 (2008-11-12), page s463. CONDUIT ET AL: "A neurotoxinological approach to the treatment of obstructive sleep apnoea" SLEEP MEDICINE REVIEWS, W.B. SAUNDERS, vol. 11, no. 5, 11 September 2007 (2007-09-11), pages 361-375. US 7363076 B2, 18.08.1998. WO 03075911 A, 18.09.2003. wo2007137103 A, 29.11.2007.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 02.01.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.09.2011, Бюл.№ 17	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2009/068046, 31.12.2009	

(54) НОВЕ ЗАСТОСУВАННЯ ФІБРАТІВ

(57) Реферат:

Винахід належить до застосування фібрів, а саме фенофібрату, особливо у вигляді твердої композиції для перорального введення, для виготовлення лікарського засобу для лікування апное сну, синдрому апное сну, а саме обструктивного апное сну або синдрому обструктивного апное сну.

UA 106596 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Загалом і в цілому даний винахід стосується нового терапевтичного застосування фібратів, зокрема, фенофібрату. Конкретніше даний винахід стосується застосування фібрату для виготовлення лікарського засобу для лікування апное сну і синдрому апное сну, зокрема

5 обструктивного апное сну або синдрому обструктивного апное сну.

ПОПЕРЕДНІЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Апное сну є зупинкою дихання щонайменше на 10 сек., тоді як зниження потоку повітря на 50-80 % впродовж значного періоду часу під час сну називається гіпноное. Вказані події супроводжуються зниженням насичення киснем, підвищенням артеріального тиску і зниженням частоти серцевих скорочень. Події апное і гіпноное об'єднуються в індексі апное/гіпноное (AHI), який є загальною кількістю подій апное/гіпноное під час сну. У більшості випадків AHI складає 10 або більше при апное сну.

Існує три типи апное сну: обструктивне апное сну (OSA), центральне апное сну (CSA) і змішане апное сну, яке включає як компоненти OSA і CSA.

15 Обструктивне апное сну (OSA) пов'язане із закупоркою дихальних шляхів, що приводить до неефективних дихальних зусиль під час сну. Частенько OSA викликається ожирінням. Його клінічним симптомом є надмірне хрпіння під час епізодів апное, яке різко припиняється під час епізодів апное і короткого періоду пробудження пацієнта і потім поновлюється, коли пацієнт знову засинає. Це може призводити до підвищеної сонливості протягом дня, що викликає

20 порушення практично всіх денних видів діяльності (синдром апное сну).
Центральне апное сну (CSA), яке зустрічається рідко, зазвичай пов'язано з порушенням роботи центральної нервової системи і не викликає дихальних зусиль.

Найбільш поширеним способом лікування пацієнтів з важким апное сну є позитивний безперервний тиск в дихальних шляхах (CPAP), зазвичай з використанням маски для носа під час сну. Відсутні докази, окрім значного зниження ваги або утримання від алкоголю, що прості неінвазивні зміни способу життя покращують апное або його наслідки.

3 З іншого боку повідомлялося, що фібрати знижують рівні тригліцеридів і холестерину в плазмі і надають сприятливу дію для профілактики ішемічної хвороби серця у пацієнтів з підвищеним рівнем холестерину LDL. Також вони можуть знижувати в деякій мірі підвищені рівні фібриногену і PAI-1. Сполуки фібратів також можуть підвищувати рівень холестерину HDL в плазмі.

Згідно з даним описом фібрати визначають як агоністи PPAR α (агоністи рецепторів, що активують проліферацію пероксисом, альфа), включаючи похідні фіброевої кислоти (наприклад, фенофіброеву або клофіброеву кислоти) і фармацевтично доступні солі і естери таких похідних фіброевої кислоти.

35 Сполуки фібратів включають, але не обмежуються, гемфеброзил, фенофібрат, безафібрат, клофібрат, ципрофібрат і їх аналоги, похідні і фармацевтично прийнятні солі.

Згідно з даним винаходом переважним фібратом є фенофібрат, фенофіброева кислота (активний метаболіт фенофібрату) і сіль фенофіброевої кислоти, зокрема світлостійкі солі фенофіброевої кислоти згідно з описом патенту США 7,259,186, особливо холінові, етаноламінові, діетаноламінові, піперазинові, кальцієві і трометамінові солі фенофіброевої кислоти.

3 З 1976 фенофібрат є комерційно доступним в Європі (Lipanthyl®) і з 1998 в США (TriCor®).

45 Фенофібрат показаний як допоміжна терапія до дієти для лікування первинної гіперхолестеринемії (тип IIa за Фредріксоном) або змішаної дисліпідемії (тип IIb за Фредріксоном). Фенофібрат також показаний як допоміжна терапія до дієти для лікування дорослих пацієнтів з гіпергліцеридемією (гіперліпідемія IV і V типів за Фредріксоном). Дію фенофібрату, спостережувану в клінічній практиці, вивчали *in vivo* на трансгенних мишах і *in vitro* в культурах гепатоцитів людини методом активації рецепторів, що активують проліферацію пероксисом, альфа (PPAR α). Через вказаний механізм фенофібрат збільшує ліполіз і видалення частинок, багатих тригліцеридами, з плазми за допомогою активації ліпопротеїнліпази і зниження продукції аполіпопротеїну CIII (інгібітора активності ліпопротеїнліпази).

50 Також фенофібрати знижують рівень фібриногену в плазмі у нормоліпідемічних пацієнтів і у дисліпідемічних пацієнтів. Показано, що дія фібрату по зниженню рівня фібриногену знаходиться в межах від -7 % до -17 %. Це зниження фібриногену супроводжується зниженням інших білків гострої фази, таких як інтерлейкін 6 і С-реактивний білок.

60 Фенофібрат практично нерозчинний у воді, що обмежує його всмоктування і сприяє значному збільшенню тривалості дії препарату при прийомі з їжею. Всмоктування фенофібрату, як в даний час відмічено в Європі (концентрація речовини в дозі - 160 мг у таблетці і 67 мг,

200 мг і 267 мг в тонкодисперсних капсулах), суттєво залежить від їжі. При прийомі таблеток 160 мг фенофібрату з їжею, тривалість дії фенофіброєвої кислоти, активного метаболіту фенофібрату, збільшується на 35 % у порівнянні з прийомом натщесерце. З метою збільшення зручності для пацієнтів одержана таблетована лікарська форма фенофібрату, на яку не

СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід заснований на неочікуваному відкритті, що фібрати, зокрема фенофібрат, приводять до поліпшення багатьох показників апное сну, зокрема, до зниження кількості обструктивних апное і підвищення насичення киснем під час сну, а також тестів на уважність наступного ранку.

Точніша сприятлива дія фібратів на симптоми і біологічні зміни, викликані синдромом апное сну, було показано за результатами одномісячного рандомізованого подвійного сліпого контрольованого для плацебо дослідження таблеток фенофібрату 145 мг на пацієнтах з синдромом глибокого апное сну.

Згідно з одним аспектом даний винахід, таким чином, направлений на застосування фібрату, зокрема фенофібрату, для виготовлення лікарського засобу для лікування апное сну, синдрому апное сну, зокрема обструктивного апное сну і синдрому обструктивного апное сну і поліпшення вигільності.

Згідно з іншим аспектом даний винахід забезпечує спосіб лікування апное сну, синдрому апное сну, зокрема обструктивного апное сну і синдрому обструктивного апное сну, який включає введення фібрату, зокрема фенофібрату, пацієнту, який потребує такого лікування.

Подальше розуміння суті і переваг даного винаходу може бути одержане за допомогою посилання на частини опису, що залишилися, і пункти формули.

ВІДОМОСТІ, ЩО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ

МОЖЛИВІСТЬ ЗДІЙСНЕННЯ ВІНАХОДУ

Якщо не вказане зворотне, всі технічні і специфічні терміни в даному описі мають традиційне значення, відоме фахівцям в даній галузі техніки, якої даний винахід стосується.

Також приводяться такі визначення для допомоги читачу при практичному здійсненні винаходу.

Термін "пацієнт" означає переважно ссавець, переважніше людина.

Термін "для лікування" в даному описі слід розуміти як такий, що покриває безпосереднє застосування сполуки для лікування певного захворювання.

Термін "фібрат" використовується для позначення як фіброєвої кислоти, так і солі і естеру вказаної сполуки.

Аналогічно термін "фенофібрат" використовується для позначення як фенофіброєвої кислоти, так і солі або естеру вказаної сполуки.

В рамках даного винаходу, таким чином, активна сполука згідно з даним винаходом може бути фіброєвою кислотою (наприклад, фенофіброєвою кислотою), а також фармацевтично прийнятною сіллю (наприклад, сіллю фенофіброєвої кислоти, зокрема світлостійкою сіллю холіну або етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, кальцію, трометанаміну) або естером (наприклад, фенофібратом) вказаної фіброєвої кислоти.

Будь-який фібрат, відомий і описаний в даній галузі техніки, можна використовувати для практичного здійснення застосування і метода згідно з даним описом згідно з даним винаходом. Такі сполуки фібрату включають, але не обмежуються, фенофібрат, гемфіброзил, бензафібрат, клофібрат, ципрофібрат і їх аналоги, похідні і фармацевтично прийнятні солі.

Переважно фібрат є фенофібратом або сіллю фенофіброєвої кислоти, зокрема світлостійкою сіллю холіну або етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, кальцію, трометанаміну і фенофіброєвої кислоти.

Фібрат згідно з даним винаходом можна безпосередньо вводити у стерильних умовах пацієнту, який потребує такого лікування. Також фібрат можна вводити у вигляді активного інгредієнта фармацевтичної композиції або лікарського засобу.

Такі фармацевтичні композиції зазвичай містять щонайменше один фібрат разом з одним або більше їх прийнятними носіями. Фармацевтично прийнятні носії прискорюють або стабілізують композицію або полегшують приготування композиції. Частково фармацевтично прийнятні носії визначаються композицією, що вводиться, а також певним способом, застосованим для введення композиції. Також вони мають бути фармацевтично і фізіологічно

прийнятими, тобто змішуваними з іншими інгредієнтами і нешкідливими для пацієнта. Такі носії можуть знаходитися в різних формах залежно від бажаної для введення лікарської форми, наприклад, оральною, під'язиковою, назальною або парентеральною.

5 Фармацевтичні композиції можна одержувати в різних формах, таких як гранули, таблетки, пігулки, капсули, суспензії і тому подібне. Концентрація терапевтично активного компонента в лікарській формі може розрізнятися від 0,1-100 % за масою. Вказані композиції одержують будь-якими способами, добре відомими в області фармацевтики. Їх можна поміщати в контейнер, упаковку або крапельницю разом з інструкціями по застосуванню.

10 Загалом, для лікування апное сну, синдрому апное сну, зокрема обструктивного апное сну і синдрому обструктивного апное сну згідно з даним винаходом фібрят вводять орально, зокрема у формі таблеток.

Таким чином, згідно з переважним варіантом реалізації лікарський препарат для здійснення застосування і способу згідно з даним винаходом знаходиться у формі, прийнятній для орального введення.

15 Особливо цінні результати при лікуванні синдрому апное сну були одержані згідно з даним винаходом за допомогою введення таблетки 145 мг NanoCrystal®.

Галенова форма і процес її виготовлення описаний в документах FDA (Управління США по нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів), відповідних продукту таблеткам 145 мг TriCor®, і дані за технологією NanoCrystal® представлені в патентах США US 5,145,684, 20 US 7,276,249 і US 6,277,405, включених у даний опис за допомогою посилання.

Застосування фенофібрату в галеновій формі особливо цінно, оскільки була показана її безпека у великій кількості пацієнтів. Застосування холінової солі фенофіброєвої кислоти також особливо корисно, оскільки було показано її безпеку у великій кількості пацієнтів (див. документи FDA (Управління США по нагляду за якістю харчових продуктів і лікарських засобів)) 25 відносно продукту під назвою TriLipix®.

Лікарський засіб згідно з даним винаходом може бути поєднано або застосовано у поєднанні з іншими терапевтичними агентами. Наприклад, пацієнта можна лікувати за допомогою фібрату, зокрема фенофібрату, паралельно з іншими традиційними лікарськими засобами. Приклади таких відомих лікарських засобів включають інгібітор гідроксиметилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктази або статин. 30

Таким чином, застосування згідно з даним винаходом забезпечує лікарський засіб, який можна використовувати разом з інгібітором гідроксиметилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктази або статином, наприклад, правастатином, ловастатином, симвастатином, аторвастатином, пітавастатином, розуловастатином або флувастатином.

35 Зазвичай пацієнта, що страждає від апное сну, синдрому апное сну, зокрема, обструктивного апное сну і синдрому обструктивного апное сну, лікують за допомогою фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом протягом тривалого періоду часу (наприклад, щонайменше 30, 60, 90 днів або довше).

40 Фармацевтичні композиції містять фармацевтично ефективну кількість або фізіологічно ефективну кількість фібрату, зокрема фенофібрату або холінової солі фенофіброєвої кислоти.

Відповідну терапевтичну дозу можна визначати будь-якими відомими способами, такими як клінічні дослідження на свавцях для визначення максимальної переносимої дози і на здорових людях для визначення безпечної дози.

45 При будь-яких застосуваннях і способах згідно з даним описом лікарський засіб переважно вводять щодня протягом щонайменше 30 днів. Також його можна вводити протягом щонайменше 60, 90 днів або довше.

Переважно, якщо активна речовина є фенофібратом, щоденна доза складає 45-235 мг, переважніше 135 мг, виражених у еквівалентах фенофіброєвої кислоти (145 мг фенофібрату еквівалентні 135 мг фенофіброєвої кислоти). Якщо не вказаний інший лікарський засіб, 50 медикамент застосовують щодня в кількості фенофібрату, яка відповідає 45-235 мг фенофіброєвої кислоти після гідролізу фенофібрату, переважніше 135 мг.

Якщо активна речовина є фібратом, лікарський засіб застосовують щодня в дозі, еквівалентній 45-235 мг фенофіброєвої кислоти, переважно еквівалентній 135 мг фенофіброєвої кислоти. У представленому нижче описі використані такі скорочення і визначення:

Скорочення

Скорочення	Повний термін
AE	Побічна дія
ALT (SGPT)	Аланінамінотрансфераза
ANCOVA	Коваріаційний аналіз

Скорочення

Скорочення	Повний термін
AHI	Індекс апное/гіпноное
AST (SGOT)	Аспартатамінотрансфераза
BMI	Індекс маси тіла
Уд./хв.	Ударів за хвилину
CI	Довірчий інтервал
CK	Креатинкіназа
CPAP	Позитивний постійний тиск у дихальних шляхах
CSA	Центральне апное сну
DBP	Артеріальний тиск діастолі
ESS	Шкала сонливості Епворса
FAS	Набір даних для повного аналізу
HDL-C	Холестерин ліпопротеїнів високої густини
ICD9	Міжнародна класифікація захворювань 9 видання
LDL-C	Холестерин ліпопротеїнів низької густини
LLN	Нижня межа норми
Max	Максимальне значення
Min	Мінімальне значення
N	Загальна кількість пацієнтів у сукупності даних
n	Кількість пацієнтів у сукупності даних, для яких вдалося одержати результати
NCEP-ATPIII	Національна освітня програма по холестерину – лікування дорослих панель III
OSA	Обструктивне апное сну
PK	Фармакокінетика
PPAR α	Рецептор, що активує проліферацію пероксисом альфа
RBC	Еритроцити
SAE	Важкі побічні ефекти
SD	Стандартне відхилення
SBP	Систолічний артеріальний тиск
SpO ₂	Насичення гемоглобіну киснем за результатами пульсоксиметрії
TC	Загальний холестерин
TG	Тригліцериди
ULN	Верхня межа норми
V1, V2, V3	Кількість відвідин
WBC	Лейкоцити

Демонстрація ефектів фібратів при лікуванні апное сну

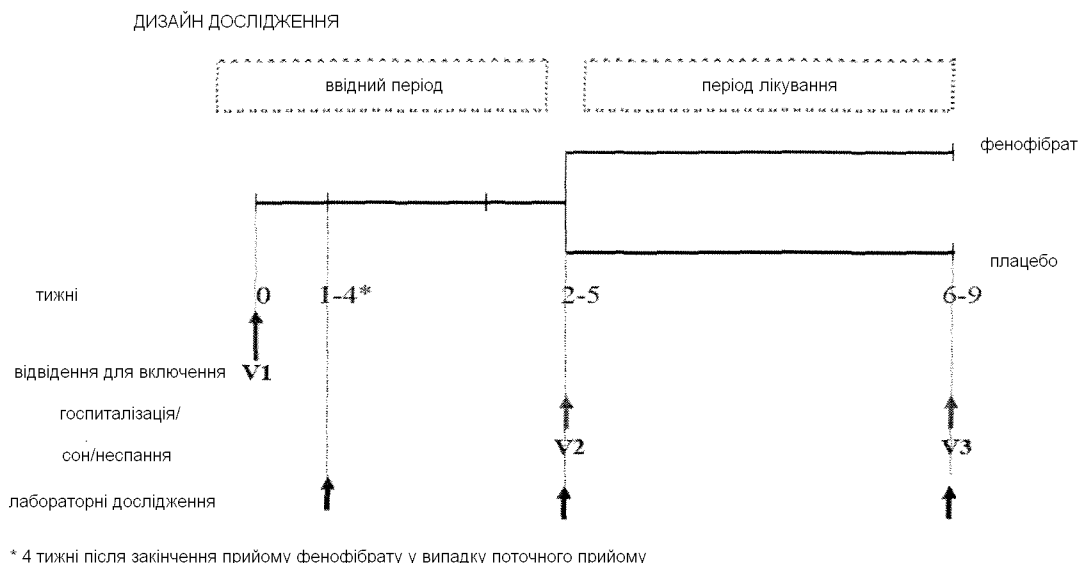
1. Опис досліджених популяцій і дизайн дослідження:

- 5 Благотворна дія фібратів при лікуванні синдрому апное сну була показана за допомогою одномісячного подвійного сліпого рандомізованого плацебо контрольованого дослідження таблеток 145 мг фенофібрату на пацієнтах із синдромом апное сну.

Дане дослідження включало два етапи:

- ввідний період протягом від 1 до 5 тижнів на звичайній дієті,

- період лікування протягом щонайменше 4 тижнів (40 днів максимум).
Дизайн дослідження представлений на діаграмі:



V1	1 відвідини, 1, відвідини для включення за 1-5 тижнів перед рандомізацією
V2	Відвідини для рандомізації
V3	Відвідини в кінці лікування

Відбір пацієнтів

- 5 У дане дослідження включали пацієнтів, які задовольняли таким критеріям:
- пацієнти обох статей від 18 до 70 років,
 - з попереднім діагнозом апное сну, не вилікуваних за допомогою CPAP, або таких, що проявляють клінічні симптоми апное сну, такі як:
 - повідомлення про те, що вони хропуть вдома протягом більшості ночей або завжди,
 - або денна сонливість, виміряна за шкалою сонливості Епворта (значення > 10 за шкалою приймали за клінічний симптом сонливості вдень),
 - зайва маса або індекс маси тіла (BMI) $\geq 25 \text{ кг/м}^2$ і $< 40 \text{ кг/м}^2$,
 - відома помірна гіпертригліцеридемія з рівнем тригліцеридів натщесерце $\geq 2,0$ і $< 6,0$ ммоль/л протягом 3 місяців до включення, підтверджене лабораторним аналізом включення.
- 15 Таким чином, відібрали тридцять чотири (34) пацієнти із синдромом апное сну.

Ввідний період

Пацієнти повинні були дотримуватися звичайного харчування впродовж 1-5 тижнів вступного періоду. Пацієнти, які приймали фібрати під час V1 (включення) і без попередньої історії серйозної гіпертригліцеридемії або панкреатиту, повинні були припинити лікування за 4 тижні до забору крові.

Період лікування

Період лікування тривав протягом щонайменше 4 тижнів (максимум 40 днів).

Пацієнтів визначали в 1 з 2 груп лікування:

- таблетка 145 мг фенофібрату NanoCrystal®,
- відповідна фенофібрату таблетка плацебо.

Вибір досліджуваних доз

У дослідженні вибраною дозою фенофібрату була таблетка 145 мг NanoCrystal® без впливу на їжу. Було показано, що ця таблетка є біологічним еквівалентом капсули 200 мг фенофібрату і таблетки 160 мг фенофібрату.

Стандартною дозою при лікуванні дисліпідемії була вказана доза, що приймається раз на добу.

Вибір та інтервали прийому дози для кожного пацієнта

Протягом 4 тижнів періоду лікування пацієнти повинні були приймати орально по одній таблетці 145 мг фенофібрату NanoCrystal® (активного або плацебо) вранці або незалежно від прийому їжі.

Попередня і супутня терапія

Звичайні лікарські засоби, що приймаються пацієнтами, не змінювали протягом дослідження. Допускалося лікування статинами за умови, що дозу не змінювали протягом дослідження.

5 Поради по здоров'ю

Пацієнтів просили не змінювати звичне харчування впродовж дослідження.

Ефективність лікування оцінювали з використанням таких змінних:

10 Первинні змінні: число обструктивних апное, центральних апное, змішаних апное, загальне число апное, індекс апное за годину сну, загальне число гіпопное, індекс гіпопное за годину сну, індекс апное/гіпопное за годину сну, загальне число зниження насичення за годину сну (з відхиленням щонайменше на 3-4 %) і відсоток часу з $SpO_2 < 90 \%$.

15 Змінні, визначені як додаткові аналізи: кумулятивна тривалість апное, середня тривалість апное, тривалість найбільшого апное, число ознак не кортикальних мікропробуджень, викликаних дихальними випадками/год., число ознак не кортикальних мікропробуджень, пульсоксиметрії (SpO_2) в стані неспання, середнє SpO_2 в записі сну, мінімальне значення SpO_2 , відсоток часу з $SpO_2 < 80 \%$, відсоток часу з $SpO_2 < 85 \%$, кількість випадків тахікардії, середня тривалість тахікардії, число випадків брадикардії, середня тривалість брадикардії, середня частота пульсу, стандартне відхилення частоти пульсу, мінімальна частота пульсу, 20 максимальна частота пульсу, зменшення сонливості вдень, визначене за допомогою ESS, тест на увагу (рефлекторні візуальні сакади, антисакади і тест на тривалу увагу).

Вторинні змінні: % зміни відносно початкових значень (V_2) рівня TG натщесерце і після прийому їжі, загального холестерину (TC), холестерину ліпопротеїнів високої густини (HDL-C), глюкози в плазмі натщесерце (FPG), фібриногену і інсуліну.

25 Дослідження концентрації лікарського засобу в плазмі:

Забирали кров для визначення фенофіброєвої кислоти у момент V_2 перед введенням дози вранці після першого дослідження сну і у момент V_3 перед введенням дози (через 24 години після останнього прийому досліджуваного препарату) і через 4 години після останнього прийому досліджуваного препарату), із сніданком, після другого дослідження сну.

30 Безпека:

Аналіз безпеки включав зміни рівня аланінамінотрансферази (ALT), аспартатамінотрансферази (AST), креатинкінази (CK), креатиніну, лейкоцитів і визначення лейкоцитарної формули, числа еритроцитів (RBC), гемоглобіну, гематокриту і тромбоцитів. Частота побічних ефектів (AEs), важких або ні, викликаних досліджуваним лікарським засобом 35 або ні, відмічених під час періоду лікування.

Представлені нижче процедури використовували для оцінки перерахованих вище змінних:

Визначення індексу апное/гіпопное (AHI)

40 Протягом ночі спостерігали за диханням за допомогою передавача тиску звуку, поміщеного на яремну виїмку, оберненого вбік тензіометричних датчиків груднини або трахеї (модель CID 102) (Van Surell C, Lemaigre D, Leroy M, Foucher A, Hagenmuller MP, Raffestin B. Evaluation of an ambulatory device, CID 102, in the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J. 1995;8(5):795-800).

Апное визначали як відсутність потоку вдиху протягом щонайменше 10 сек.

45 Гіпопное визначали як зниження потоку повітря на 50-80 %, співпадаючого із зниженням насичення киснем на 3-4 %.

Апное сну класифікували як обструктивні або центральні.

Центральне апное визначали як повну відсутність потоку вдиху і рухів грудної/черевної порожнини під час періоду відсутності потоку вдиху.

50 Обструктивне апное сну визначали як зниження потоку повітря більше, ніж на 80 % за наявності парадоксальних рухів грудної клітки і живота. Подібно до AHI обструктивне і центральне апное засновані на визначеннях, які вимагають, щоб події були пов'язані із зниженням насичення на 3-4 %.

Відсоток часу сну з насиченням $O_2 < 90 \%$

55 Епізоди зниження насичення є ознаками порушення дихання. Одержували нічні записи насичення киснем артерій з використанням кардіо-респіраторного оксиметра, закріпленого на пальці (SpO_2).

60 Важкість обструктивного апное сну визначали по числу епізодів зниження SpO_2 більш ніж на 3-4 % за годину сну. Прилад автоматично вибирав поріг зниження насичення (3 або 4 %), залежно від початкового значення SpO_2 . Для подальшого визначення важкості OSA визначали нижню точку SpO_2 і відсоток часу, проведеного з $SpO_2 < 90 \%$.

Запис серцевих скорочень

Кількість і середню тривалість тахікардії і брадикардії записували впродовж дослідження пацієнта під час сну.

5 Тахікардію визначали як частоту скорочень > 90 ударів за хвилину (уд./хв.), брадикардію як частоту скорочень < 50 ударів за хвилину (уд./хв.).

Шкала сонливості Епворта (ESS)

10 Дана шкала є найпоширенішим індексом, вживаним для суб'єктивного виміру апное сну. Він є заповнюваною самостійно анкетой, в якій пацієнтів запитують про вірогідність засипання у 8 ситуаціях від 0 (неможливість задрімати), 1 (легка вірогідність задрімати), 2 (помірна вірогідність задрімати), 3 (висока вірогідність задрімати). Потім числа складають для одержання загального числа балів від 0 до 24. Суму балів 10 або нижче вважають нормою.

Комп'ютерні тести на увагу/неспання

15 Всі 3 тести проводили у повній темноті вранці після запису сну. Пацієнта садили на відстані 1 метр перед дугою, голову фіксували в області скронь на підголів'є. Записували рухи очей з використанням електроокулографії з бітемпоральними електродами. Ручний час реагування одержували, натискаючи на кнопку, розташовану перед пацієнтом. Дані накопичували і аналізували після проведення тестів.

Рефлекторні візуальні сакади

20 Рефлекторні довільні сакади виявляли за допомогою експериментальної парадигми "пропуску". Пацієнтам давали інструкцію спочатку уважно дивитися на центральну мішень, яку освітлювали протягом 2,5 – 3,5 сек., потім виконати рух очей (сакаду) у напрямі бічної мішені під 25°, яка з'являлася випадковим чином зліва або справа після зникнення центральної точки фіксації. Це виконували блоками по 12 мішеней (6 справа і 6 зліва). Основним аналізованим параметром був період затримки сакад, який є часом реакції між появою мішені і початком стрибкоподібних рухів очей у напрямі мішені. Даний аналіз повторювали 4 рази, тобто одержували 48 значень затримки.

Антисакади

30 Використовували такі ж умови стимулювання, що і при аналізі рефлекторних візуальних сакад, але пацієнтів просили дивитися як найшвидше у напрямку протилежному до периферичної мішені, тобто для виконання антисакади без вказівок про амплітуду сакади. Даний тест має на увазі активну участь пацієнта і вимагає високого рівня уваги. Це виконували за допомогою блоків з 12 мішеней (по 6 справа і 6 зліва) і тест повторювали 4 рази, тобто одержували 48 значень затримки. Вимірювані параметри були періодом затримки антисакад і відсотком помилок (сакади, виконані помилково у напрямку мішені).

35 Тест на довільну увагу

40 Пацієнтів інструктували уважно дивитися на центральну точку. Пари бічних мішеней з'являлися послідовно на дузі. Обидві мішені в кожній парі знаходилися на рівній відстані від середини дуги. В більшості випадків вони з'являлися поблизу від середини (одна під кутом 10° зліва і інша під кутом 10° справа) і більш рідко далеко від середини (одна під кутом 25° зліва і інша під кутом 25° справа). Пацієнтам говорили натискати на кнопку, як тільки вони побачать пару віддалених мішеней.

45 Визначуваними параметрами були реакція руки і відсоток помилок (відповідь на близькі мішені і відсутність відповіді на далекі мішені). Оптимальні відповіді отримували, коли пацієнти могли проявляти високий рівень уваги впродовж всього тесту. Кожен блок цієї парадигми включав 10 пар віддалених мішеней. Тест повторювали 5 разів, тобто одержували 50 значень часу реакції.

За вказаними тестами спостерігав кваліфікований персонал. Їх проводили вранці протягом приблизно півгодини, по можливості з однаковими проміжками часу при V2 і V3.

Лабораторні аналізи

50 Визначали рівень TC, TG, HDL-C, глюкози, фібриногену і інсуліну при включенні і під час 2 госпіталізацій перед сніданком, багатим жирами. Рівень інсуліну також визначали перед сніданком, багатим жирами, кожного ранку після дослідження сну.

Рівень TG після приймання їжі вимірювали через 4 години після багатого жирами сніданку.

Вимір концентрацій лікарських засобів

55 Зразки крові одержували вранці V2 натщесерце (через 24 години після останнього прийому досліджуваного лікарського засобу) і вранці V3 натщесерце і після прийому їжі (через 4 години після сніданку).

60 Концентрації фенофіброєвої кислоти (активного метаболіту фенофібрату) в плазмі визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з детекцією УФ. Нижня границя визначення (LLOQ) складала 0,030 мкг/мл.

2. Статистичний аналіз:

Приводяться невиправлені значення змінних на початковому рівні і V3 і абсолютні і відносні (%) зміни відносно початкових значень змінних, проаналізовані безперервним способом, і частоти V3 приводяться для критеріїв, проаналізованих категоричним чином.

5 Одержані статистики виводу залежать від того, чи мали дані нормальний розподіл.

Якщо початкові дані мали нормальний розподіл (тест Шапіро-Вілкса), проводили аналіз ANCOVA даних на V3 (кінець дослідження) з початковими даними як співваріантами і ефектом лікування як основним фактором. Було одержане значення найменшого квадрату (LS-значення) різниці фенофібрату і плацебо V3 з асоційованим довірчим інтервалом 95 % (CI).

10 Якщо початкові дані не мали нормального розподілу (тест Шапіро-Вілкса), проводили логарифмічне перетворення даних. Якщо після цього досягали нормальності розподілу, проводили аналіз ANCOVA логарифмічних даних V3. Потім одержували відносну різницю між фенофібратом і плацебо V3 з асоційованим довірчим інтервалом CI 95 %.

15 Якщо і дані в логарифмічній формі не мали нормального розподілу (тест Шапіро-Вілкса), дві групи порівнювали на початковому рівні і у момент V3 за допомогою тесту Вілкоксона. Не проводили поправку на множинність.

Аналізи комплементарності включали параметричний (тест Пірсона) і непараметричний аналіз (тест Спірмана) зв'язків між змінними дослідження сну і величинами V3 або змінами рівня TG натщесерце і після прийому їжі.

20 3. Результати:

Демографічні і інші вихідні характеристики

Середній вік пацієнтів (12 жінок і 22 чоловіки) складав 55,6 років.

Середнє значення BMI складало 33,8 кг/м² і значення середнього обхвату талії складало 111,4 см.

25 Більшість пацієнтів страждали від обструктивного/центрального/змішаного апное сну.

Впродовж всього дослідження 16 пацієнтів (47 %) одержували супутнє лікування статинами.

Записи першої ночі дослідження сну V2 (початок) дозволили встановити наявність апное сну (АНІ більше 10).

Середні значення основних критеріїв ефективності наведені в Таблиці 1 нижче.

30

Таблиця 1

Число апное	36,0
Число гіпопное	82,0
Число зменшення насичення	179,0
Число центральних апное	3,0
Число змішаних апное	3,0
Число обструктивних апное	20,0
Індекс апное/гіпопное/год.	21,0
Індекс апное/год.	5,0
Індекс гіпопное/год.	13,0
Відсоток часу з SpO ₂ < 90 %	10,0

число = загальна кількість під час запису сну.

індекс = число за годину запису сну.

Середня тривалість апное сну складала 13 сек. і середня кумулятивна тривалість апное протягом дослідження нічного сну складала 8 хв.

Середнє значення індексу апное/гіпопное складало 21,0 епізодів за годину.

35 Середня кількість ознак некортикальних мікропробуджень, викликаних респіраторними подіями, складала 24 за годину.

SpO₂ записане під час сну складало 93,0 % (середнє), з найменшим значенням 76,0 %. Відсоток часу з SpO₂ < 90 % змінювався в межах від 0 до 70 %, з SpO₂ < 85 % змінювався в межах від 0,0 до 14,0 % (середнє: 1,0 %), з SpO₂ < 80 % змінювався в межах від 0,0 до 9,0 % (середнє: 0,0 %).

40

Середнє число епізодів тахікардії (> 90 уд./хв.) складало 3,0, і середнє число епізодів брадикардії (< 50 уд./хв.) складало 6,0, з тривалістю (середньою) 10,5 і 9,0 сек., відповідно.

Середня частота пульсу складала 64,0 уд./хв. (мінімум: 49,0 уд./хв., максимум: 95,0 уд./хв.).

Середнє число балів за шкалою ESS складало 8,0.

Комп'ютерні тести на увагу і вігильність вважали нормальними або майже нормальними. Середнє відхилення (SD) і середні значення величин змінних лабораторної ефективності на початковому рівні наведені в Таблиці 2:

Таблиця 2

TG натщесерце (ммоль/л)	TG після прийому їжі (ммоль/л)	ТС (ммоль/л)	HDL-C (ммоль/л)	Глюкоза натщесерце (ммоль/л)	Фібриноген (ммоль/л)	Інсулін (пмоль/л)
3,47 (2,08) 2,50	5,52 (2,69) 4,60	5,65 (1,34) 5,66	1,04 (0,25) 0,99	5,70 (0,92) 5,60	10,88 (2,48) 10,29	94,8 (43,1) 82,9

5

Рівень TG натщесерце і після прийому їжі знаходився в рамках помірно і суттєво підвищених. Медіана і середнє значення ТС були підвищені згідно з класифікацією NCEP-ATPIII. HDL-C було близьке до нормального у більшості пацієнтів. Медіана і середнє значення FPG, фібриногену і інсуліну знаходилися в межах норми.

10

Результати ефективності:

Основний аналіз ефективності первинних критеріїв ефективності

Всі змінні первинної ефективності не мали нормального розподілу на початковому рівні. За винятком відсотка часу з $SpO_2 < 90\%$, нормальність була одержана після логарифмічного перетворення. Потім проводили порівняння груп за допомогою аналізу ANCOVA логарифмічних величин кінця лікування (V3).

15

Результати наведені в Таблиці 3.

Таблиця 3

Змінні	Плацебо		Фенофібрат 145 мг		Фенофібрат-плацебо в кінці лікування	
	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Оцінка [95 % CI]	p
Число апное	36,0	31,0	34,0	20,5	-35 % [-66 %; 27 %]	0,199
Число гіпноное	94,0	69,5	76,0	63,0	-46 % [-75 %; 17 %]	0,114
Число зниження насичення	238,0	171,0	174,0	130,0	-23 % [-49 %; 16 %]	0,203
Число центральних апное	4,0	0,0	2,0	1,0	-55 % [-92 %; 158 %]	0,333
Число змішаних апное	3,0	0,0	3,0	1,0	-25 % [-72 %; 99 %]	0,521
Число обструктивних апное	29,0	30,5	18,5	15,0	-44 % [-69 %; 0 %]	0,048
Індекс апное/гіпноное	23,0	22,5	20,5	17,0	-14 % [-47 %; 40 %]	0,533
Індекс апное	5,0	4,0	6,5	2,5	-33 % [-67 %; 38 %]	0,264
Індекс гіпноное	14,0	11,0	13,0	9,5	-20 % [-53 %; 36 %]	0,401
Відсоток часу з $SpO_2 < 90\%$	10,0	11,5	9,0	3,5	ND	0,007

ND: не виконано; непараметричний тест порівняння величин V3;

Оцінки із знаком мінус відповідали поліпшенню показників апное сну.

20

В кінці лікування спостерігалася тенденція до зниження числа епізодів апное і гіпноное в групі фенофібрату у порівнянні з групою плацебо, зокрема спостерігалася істотне зниження

обструктивних апное ($p=0,048$).

Це супроводилося значним зниженням у відсотку часу під час сну з $SpO_2 < 90\%$ ($p=0,007$) у групі з фенофібратом.

Спостерігали поліпшення індексів апное сну і насичення киснем у пацієнтів, що отримували або не отримували статин.

Аналізи комплементу критеріїв первинної ефективності

Результати наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Змінні	Плацебо		Фенофібрат 145 мг		Фенофібрат - Плацебо	p
	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Оцінка [95 % CI]	
Кумулятивна тривалість апное (хв.) ^a	8,0	7,5	7,0	4,5	-31 % [-65 %; 37 %]	0,276
Середня тривалість апное (сек.)	13,0	14,0	13,0	13,5	ND	0,931
Тривалість найдовшого апное (сек.)	24,0	30,0	21,0	23,5	ND	0,877
Некортикальні мікропробудження за год. ^b	24,0	25,0	23,5	18,0	-10.7 [-17,6; -3,8]	0,004
Число некортикальних мікропробуджень ^b	172,0	167,0	142,5	128,0	-75.7 [-126,6; -24,8]	0,005
SpO_2 у стані неспання (%)	95,0	94,5	95,5	95,0	ND	0,101
Середнє SpO_2 на записі (%) ^b	92,0	92,0	93,0	94,0	1,1 [0,2; 2,0]	0,019
Найменша величина SpO_2 (%) ^b	73,0	75,0	80,0	82,0	0,4 [-4,4; 5,2]	0,859
Відсоток часу, проведеного з $SpO_2 < 80\%$	0,0	0,0	0,0	0,0	ND	0,538
Відсоток часу, проведеного з $SpO_2 < 85\%$	1,0	0,0	0,0	0,0	ND	0,041
Число подій тахікардії ^a	4,0	3,05	1,5	3,0	22 % [-60 %; 268 %]	0,708
Середня тривалість тахікардії (сек.) ^a	10,0	7,5	14,0	12,0	44 % [-27 %; 184 %]	0,276
Число подій брадикардії ^a	9,0	2,0	2,0	2,5	282 % [-26 %; 1860 %]	0,100
Середня тривалість брадикардії (сек.) ^b	10,0	10,0	8,0	10,0	19,8 [-2,2; 41,7]	0,074
Середня частота пульсу (уд./хв.) ^b	63,0	63,5	64,5	63,0	1,6 [-2,5; 5,7]	0,427
Стандартне відхилення частоти пульсу (уд./хв.)	5,6	5,6	5,0	5,7	ND	0,458

Продовження таблиці 4

Змінні	Плацебо		Фенофібрат 145 мг		Фенофібрат - Плацебо	р
	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Оцінка [95 % CI]	
Мінімальна частота пульсу (уд./хв.) ^б	47,0	49,0	50,0	48,5	1,7 [-3,1; 6,6]	0,471
Максимальна частота пульсу (уд./хв.)	96,0	94,0	94,5	97,0	ND	0,467

а. ANCOVA логарифмічних даних і абсолютна різниця фенофібрат-плацебо;
б. ANCOVA не логарифмічних даних і відносна різниця фенофібрат-плацебо;
ND: не проводили; непараметричний тест порівняння величин V3

Відсоткові оцінки із знаком мінус відповідали поліпшенню показників апное сну.

Число ознак некортикальних мікропробуджень, пов'язаних з дихальними подіями, було значно знижене в кінці лікування фенофібратом у порівнянні з плацебо (р=0,005).

Відмінності між групами за середнім SpO₂ у записі сну (р=0,019) і відсотком часу з SpO₂ < 85 % (р=0,042) були також статистично значущими. Інші змінні не розрізнялися значно між двома групами.

Шкала сонливості Епворта (ESS)

Середня кількість балів за ESS була 8,5 на початку і в кінці лікування в групі фенофібрату. У групі плацебо вона складала 7,5 при обох оцінках.

Комп'ютерні тести на уважність/неспання

Рефлекторні візуальні сакади і антисакади

У двох групах були відсутні значущі зміни в рефлекторних візуальних сакадах і рефлекторних візуальних антисакадах. Ні для одного проаналізованого параметра не спостерігали статистично значущі відмінності між групами фенофібрату і плацебо.

Тести рефлекторної візуальної постійної уваги

Проводили п'ять (5) послідовних серій аналізів.

Результати середніх значень в 5 тестах наведені в Таблиці 5.

Таблиця 5

Змінні	Плацебо		Фенофібрат 145 мг		Фенофібрат – Плацебо	
	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Оцінка [95 % CI]	р
Середня затримка всіх серій (мс) ^а	404,8	411,3	432,0	409,7	3,6 [-20,7; 27,8]	0,766
Стандартне відхилення затримки всіх серій (мс) ^а	101,4	104,2	108,1	98,0	13,2 [-14,8; 41,3]	0,343
Найменша затримка всіх серій (мс)	279,0	280,5	290,0	295,0	ND	0,242
Найбільша затримка всіх серій (мс) ^б	791,0	769,5	770,5	750,0	7 % [-12 %; 30 %]	0,491
Відсоток невірних відповідей всіх серій	1,1	1,1	1,1	1,1	ND	0,480
Відсоток пропусків всіх серій	0,0	0,0	0,0	0,0	ND	0,028

- а. ANCOVA нетрансформованих даних і абсолютна різниця фенофібрат-плацебо
 б. ANCOVA логарифмованих даних і відносна різниця фенофібрат-плацебо
 ND: не проводили; непараметричний аналіз величин V3;
 5 Відсоткові оцінки із знаком мінус відповідають поліпшенню.

Не дивлячись на те, що щонайменше половина пацієнтів не пропускала відповідь на тести, спостерігалось значне статистичне зниження пропусків у групі з фенофібратом. Зменшення пропусків в тесті на тривалу увагу, який вважали найбільш відмітним тестом неспання, використаним у даному дослідженні, свідчить на користь поліпшення неспання пацієнтів, пролікованих фенофібратом.

Змінні лабораторної ефективності
 Результати приведені в Таблиці 6.

Таблиця 6

Змінні	Плацебо		Фенофібрат 145 мг		Фенофібрат-плацебо	
	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Початок (середнє)	Кінець (V3) (середнє)	Оцінка [95 % CI]	p
Тригліцериди натщесерце (ммоль/л)	2,72	2,65	2,31	2,00	ND	0,018
Тригліцериди після приймання їжі (ммоль/л) ^a	4,77	4,68	4,03	3,27	-26 % [-42 %; -7 %]	0,012
Загальний холестерин (ммоль/л) ^b	6,25	5,94	5,30	4,58	-0,8 [-1,2; -0,33]	0,001
HDL-холестерин (ммоль/л) ^a	0,96	1,08	0,99	1,05	2 % [-8 %; 14 %]	0,662
Глюкоза в плазмі натщесерце (ммоль/л) ^b	5,40	5,55	5,65	5,45	0,2 [-0,3; 0,7]	0,324
Фібриноген (мкмоль/л)	10,29	10,00	10,59	8,82	-1,7 [-2,6; -0,8]	0,0004
Інсулін (пмоль/л)	100,5	93,3	70,3	94,4	12,1 [-12,3; 36,6]	0,318

- а. ANCOVA логарифмічних даних і відносна різниця фенофібрат-плацебо,
 б. ANCOVA не трансформованих даних і абсолютна різниця фенофібрат-плацебо.
 ND: не проводили: непараметричний тест величин V3;
 Відсоткові оцінки із знаком мінус відповідають поліпшенню.

15 Рівні TG натщесерце, TG після приймання їжі, TC і фібриногену були значно знижені при вживанні фенофібрату у порівнянні з плацебо. Фенофібрат не впливав на рівень глюкози у плазмі натщесерце (FPG). Зміни в рівні HDL-C були незначними при вживанні фенофібрату у пацієнтів, початкові значення яких були близькі до нормальних. Зміни у рівні інсуліну сильно варіювали, була відсутня статистично значуща різниця між 2 групами.

20 Аналізи комплементу ефективності: кореляція між змінами TG і змінними апное
 Тест Пірсона показав статистичну значущість кореляції % зміни TG після прийому їжі і числа апное ($r=0.507$, $p=0,004$), числа центральних апное ($r=0,422$, $p=0,040$), числа змішаних апное ($r=0,364$, $p=0,034$), індексу апное ($r=0,348$, $p=0,044$) і загального числа зниження насичення ($r=0,423$, $p=0,013$) в кінці лікування.

25 Проте тест Спірмана не був статистично значущим.
 Дослідження концентрації лікарських засобів у плазмі
 У групі фенофібрату у момент V3, (кінець лікування), середній (SD) рівень фенофіброєвої кислоти у плазмі складав 6,2 (3,8) мкг/мл перед введенням дози і 9,3 (4,0) мкг/мл через 4 години після введення дози.

30 Результати безпеки:
 Протягом дослідження не було жодного випадку смерті.

Повідомляли про одну (1) важку побічну дію (SAE), емболію легенів, під час ввідного періоду. Пацієнта не рандомізували.

Повідомляли про одне (1) SAE під час періоду лікування. Пацієнт з групи фенофібрату був госпіталізований з метаболічним синдромом. Дані SAE вважали не пов'язаними з досліджуваним препаратом.

Жоден пацієнт завчасно не вийшов з дослідження через побічну дію (AE).

Повідомляли про одне (1) AE в групі плацебо і 6 AE у 3 пацієнтів в групі фенофібрату. AE в групі плацебо було поперековим болем і його вважали не викликану досліджуваним препаратом. AE в групі фенофібрату були здуттям живота (n=1), висипом (n=1), алергічним ринітом (n=1), метаболічним синдромом (SAE, n=1), діабет 2 типу (n=1) і цистит (n=1).

Жодне з AE, про яких повідомлялося протягом періоду лікування, не вважали викликаним досліджуваним препаратом.

Середній % відхилення від початкового рівня в кінці періоду лікування RBC був -4,5 % в групі плацебо і -2,7 % в групі фенофібрату, гемоглобін: -4,7 % і -3,8 %, відповідно, гематокрит: -3,9 % і -3,2 %, WBC: -12,7 % і -11,6 %, тромбоцитів: -8,3 % і +4,7 % (p=0,007) і креатиніну: -9,1 % і +5,9 % (p=0,015). Інші змінні біологічної безпеки (ALT, AST, CK) не розрізнялися між двома групами.

У обох групах лікування були відсутні значущі зміни середньої частоти пульсу, артеріального тиску (DBP) діастолі або артеріального тиску (SBP) систолі від початкового рівня до кінця лікування. Середні значення ваги тіла і індексу маси тіла (BMI) залишалися в основному незмінними в кінці лікування у порівнянні з початковим рівнем.

4. Висновок:

Дане рандомізоване плацебоконтрольоване 4 тижневе дослідження лікування за допомогою прийому 145 мг фенофібрату раз на добу щодня пацієнтів з гіпертригліцеридемією і ожирінням з порушеннями сну, не вимагаючих CPAP, приводило до поліпшення більшості показників апное сну при прийомі фенофібрату у порівнянні з плацебо, зокрема до зниження числа обструктивних апное і збільшення насичення киснем протягом сну. Паралельно спостерігали поліпшення тестів на увагу на наступний ранок. Фенофібрат добре переносився.

Дане дослідження показало, що фібрати і зокрема фенофібрат (або аналогічний продукт, який метаболізується тілом до фенофіброєвої кислоти, такий солі фенофіброєвої кислоти) є корисними активними речовинами при лікуванні апное сну і синдрому апное сну, зокрема обструктивного апное сну або синдрому обструктивного апное сну.

Слід розуміти, що приклади і варіанти реалізації, описані в даному винаході, приведені з метою ілюстрації і різні модифікації або зміни будуть запропоновані фахівцями в даній області і будуть включені в ідею і компетенцію даної заявки і масштаб прикладених пунктів формули. Не дивлячись на те, що при практичному застосуванні або випробуванні винаходу можуть бути використані будь-які методи і матеріали, схожі на описані або еквівалентні методам і матеріалам згідно з даною заявкою, описані переважні методи і матеріали.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування фібрату для виготовлення лікарського засобу для лікування апное сну або синдрому апное сну.
2. Застосування за п. 1 для виготовлення лікарського засобу для лікування обструктивного апное сну або синдрому обструктивного апное сну.
3. Застосування за п. 1 або 2, де вказаний лікарський засіб застосовують для підвищення вигільності.
4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де фібрат є фенофібратом.
5. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де фібрат є холіновою сіллю фенофіброєвої кислоти.
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де вказаний лікарський засіб знаходиться у формі, прийнятній для орального введення.
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, де вказаний лікарський засіб застосовують щодня протягом щонайменше 30 днів.
8. Застосування за будь-яким з пп. 1-7, де вказаний лікарський засіб є фенофібратом і його застосовують щодня в кількості 45-235 мг, переважніше 135 мг, виражених в еквівалентах фенофіброєвої кислоти.
9. Застосування за будь-яким з пп. 1-8, де вказаний лікарський засіб застосовують спільно з відомим інгібітором гідроксиметилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктази або статином.
10. Застосування за п. 9, де вказаний відомий інгібітор гідроксиметилглутарилкоензим А (HMG-CoA) редуктази або статин вибирають з групи, що складається з правастатину, ловастатину, симвастатину, аторвастатину, пітавастатину, розувастатину або флувастатину.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601