



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88655

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/55

A61P 15/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) S-МІРТАЗАПІН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГАРЯЧОГО ПРИПЛИВУ

1

2

(21) a200705135

(22) 14.11.2005

(24) 10.11.2009

(86) PCT/EP2005/055947, 14.11.2005

(31) 04105778.7

(32) 15.11.2004

(33) EP

(46) 10.11.2009, Бюл.№ 21, 2009 р.

(72) ПЕТЕРС Б.В.М.М. БЕРНАРДУС, NL, АДАНГ
АНТОН ЕГБЕРТ ПЕТЕР, NL

(73) H.B. ОРГ'АНОН, NL

(56) WALDINGER, M. D. ET AL.: "Treatment of hot
flushes with mirtazapine: four case reports"
MATURITAS, vol. 36, 2000, pages 165-168,
XP002310474

PEREZ, D.G. ET AL.: "Pilot evaluation of mirtazapine
for the treatment of hot flashes" THE JOURNAL OF
SUPPORTIVE ONCOLOGY, vol. 2, no. 1, February
2004 (2004-02), pages 50-56, XP001204198

BERENDSEN HEMMIE H G ET AL: "Oestradiol and
mirtazapine restore the disturbed tail-temperature of
oestrogen-deficient rats." EUROPEAN JOURNAL OF
PHARMACOLOGY, vol. 482, no. 1-3, 15 December
2003 (2003-12-15), pages 329-333, XP008059771
ISSN: 0014-2999

MALAGUENO, F.J. ET AL.: "New method for the
chiral evaluation of mirtazapine in human plasma by
liquid chromatography" JOURNAL OF
CHROMATOGRAPHY B, vol. 809, October 2004
(2004-10), XP002310476

KALKMAN, H.O.: "Is migraine prophylactic activity
caused by 5-HT_{2B} or 5-HT_{2C} receptor blockade?"
LIFE SCIENCES, vol. 54, no. 10, 1994, pages 641-
644, USA

DE BOER, TH. ET AL: "Neurochemical and
autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-
analogue of mianserin, ORG3770 and its
enantiomers" NEUROPHARMACOLOGY, vol. 27, no.
4, 1988, pages 399-408, Great Britain

KOORYMAN, A.R. ET AL: "Interaction between
enantiomers of mianserin and ORG3770 at 5-HT₃
receptors in cultured mouse neuroblastoma cells"
NEUROPHARMACOLOGY, vol. 33, no. 3/4, 1994,
pages 501-507, Great Britain

(57) 1. Спосіб лікування припливу медикаментом,
що має відношення до міртазапіну, який полягає в
тому, що медикамент містить як активну складову
чистий S-міртазапін.

2. Застосування S-міртазапіну для виробництва
медикаменту для лікування припливу.

Винахід стосується ліків, що мають відношен-
ня до міртазапіну, для лікування припливу.

Добре відомою недугою під час та після мено-
паузи у жінок є симптом менопаузального припли-
ву, припливу або нічного потіння. Ці терміни сто-
суються раптових відчуттів тепла або печії, яка
починається в області голови та шиї, а потім про-
ходить, часто хвилями, через усе тіло. Безпосере-
дньо після об'єктивних симптомів організму зви-
чайно спостерігають втрату теплоти через потіння
та периферійну дилатацію судин (Freedman;
Physiology of hot flashes; Am. J. Human Biology, Vol
13 pp 453-464, 2001).

Ці симптоми виникають у переважної більшо-
сті постклімактеричних жінок із визначеним розпо-
всюдженням 60-80% у західному суспільстві. Се-
редній вік появи симптомів дорівнює приблизно 51

року. Скарги також бувають у жінок після оваріоек-
томії, завдяки чому розповсюдженість дорівнює
приблизно 90%.

Гормональне заміщення естрогенами є адек-
ватним лікуванням, але таке лікування не може
продовжуватися до старшого віку (Johnson 1998,
Menopause and hormone replacement therapy. Med
Clin. North Am 82: 297-320)

Негормональне медикаментозне лікування є
безпечним лікуванням. Повідомляється про досвід
з кількома ліками, з котрих флуоксетин, пароксе-
тин та міртазапін наведено тут як приклади (Heath
та Plouffe, 1999, EP0943329; Stearns et al.;
Paroxetine controlled release in the treatment of
menopausal hot flashes 2003; JAMA Vol 289; pp
2827-2834; Loprinzi et al Phase III Evaluation of
Fluoxetine for treatment of Hot Flashes, J Clin

(13) C2

(11) 88655

(19) UA

Oncology Vol 20 pp 1578-1583, 2002; Waldinger MD, Berendsen HHG, Schweitzer DH. Treatment of hot flushes with мiртазапiн: 4 case studies. Maturitas 2000;36:165-168; Berendsen, Maturitas Vol 36, pp 155-164, 2000; Plouffe et al., Delaware Medical Journal 69: pp 481-482, 1997, Roth та Scher, Psycho-Oncology 7, pp 129-132, 1998, та Stearns et al., Annals of Oncology 11, pp 17-22, 2000; Berendsen, Kloosterboer Oestradiol and мiртазапiн restore the disturbed tail-temperature of oestrogen-deficient rats. European Journal of Pharmacology 2003; 482: 329-333).

Цей винахiд стосується галузi, де перевагу отримують вибором S-енантiомеру мiртазапiну для лiкування припливу. Комбiнацiя його фармакологiчних властивостей, як-то блокада α_2 -рецептору, блокада селективних рецепторiв серотонiну (зокрема, рецепторiв 5-HT_{2C} та 5-HT_{2A}), подовженiсть дiї фармакоkinетичними та метаболiчними властивостями, його медична дiя, як-то полiпшення якостi сну, дiя проти головного болю та його антидепресантнi властивостi, складають унiкальний набiр властивостей для лiкування припливу. Не очiкувалось, що найсильнiший α_2 -адреномiметик серед двох енантiомерiв мiртазапiну є такою ефективною сполукою для цього застосування, тим бiльше, що пiзніше повiдомлено, що α_2 -антагонiст йохiмбiн проковує зростання температури, а α_2 -агонiст клонiдин зменшує припливи у жiнок (See Freedman op cit). Не очiкувалось, що найсильнiший антагонiст 5-HT₂-рецептору серотонiну серед двох енантiомерiв мiртазапiну є такою ефективною сполукою для цього застосування, тим бiльше, що пiзніше повiдомлено, що активация краще, нiж антагонiзм центральних 5-HT_{2A}-рецепторiв вертає пiдвищення температури у щурячiй моделi iндукованої овариоектомиєю терморегуляторної дисфункцiї (See Sipe et al., Brain Research Vol 1028, pp 191-202, 2004). Таким чином, винахiд стосується способу лiкування припливу медикаментом, має вiдношення до мiртазапiну, який полягає в тому, що медикамент мiстить як активну складову чистий S-мiртазапiн. У наступному втiленнi винахiд стосується застосування S-мiртазапiну для виробництва медикаменту для лiкування припливу.

Слiд розумiти, що ефект лiкування припливу медикаментом згiдно з винаходом можна показати на окремому пацiєнтi та/або як групову дiю. Загальна групова дiя не виключається, що сприятливий зиск вiд лiкiв не отримано для всiх осiб у групi. Результат лiкування можна спостерiгати як зменшену частоту або зменшену iнтенсивнiсть припливiв. Вибiр S-мiртазапiну для застосування має перевагу для полiпшення терапевтичного перiоду або якостi життя при лiкуваннi. Коли нижчi дози S-мiртазапiну є ефективними з несприятливою дiєю у рiвнях доз рацемiчного мiртазапiну з попереднього рiвня технiки, результатом є бiльше терапевтичне вiкно. Коли побiчна дiя зменшується в порiвняннi з дiєю лiкованих симптомiв, можна вважати, що результат можна бачити за полiпшенням суб'єктивної оцiнки якостi життя або полiпшення пiддатливостi пацiєнта.

Оскiльки лiкування заявленого винаходу не базується на гормональному замiщеннi, цi лiкувальнi речовини переважно застосовують у тих обставинах, коли лiкування гормоном або агонiстом рецептору гормону має вищi ризики. Таким чином, аспектом цього винаходу є доступнiсть лiкування припливiв для пацiєнтiв при ризикi гормонозалежного росту пухлин. Такими пацiєнтами є група пацiєнтiв з овариоектомиєю з огляду на естроген-залежне зростання пухлин.

Наступним аспектом винаходу є доступнiсть лiкування припливiв у пацiєнтiв iз несприятливими фемiнiзувальними реакцiями на естрогени. Зокрема, пацiєнтiв-чоловiкiв, функцiонально або фармакологiчно кастрованих iз метою видалення ендогенних андрогенiв, можна лiкувати вiд припливiв S-мiртазапiном.

Скарги на припливи бувають не тiльки протягом менопауз, але також у деяких жiнок протягом окремих моментiв пiд час менструального циклу, наприклад, до та протягом дiб менструацiї. Аспектом цього винаходу є те, що припливи при таких обставинах можна дуже добре негормонально лiкувати S-мiртазапiном. Термiни, застосованi в цьому описi, мають значення згiдно iз загальним розумiнням цих термiнiв.

S-мiртазапiн можна застосовувати згiдно з винаходом як вiльну основу або як одну чи бiльше звичайно прийнятних кислотно-адитивних солей. Такi сполуки можна застосовувати у чистiй формi або з домiшками фармацевтичних наповнювачiв. Значення чистий як ознака чистого S-мiртазапiну стосується енантiомерної чистоти загальної активної складової мiртазапiну в медикаментi. Чистота означає, що терапевтичну дiю мiртазапiну в медикаментi базовано на дiї компоненту S-мiртазапiну в медикаментi без внеску вiд R-енантiомеру у протидiю симптомам припливу. Можлива ситуацiя, що бiльше 80% загального вiсту медикаменту мiртазапiну представляє S-мiртазапiн, хоча вища чистота є кращою, як-то, принаймнi, 90%, 95%, 99% або 99,5% загального вiсту мiртазапiну.

Кiлькiсть S-мiртазапiну, вказаного тут як активна складова, котра є потрiбною для досягнення бажаної терапевтичної дiї, безумовно змiнюється залежно вiд конкретної сполуки, шляху застосування, вiку та iнших обставин реципiєнта. Кiлькiсть мiртазапiну, розкрита в цьому описi, стосується вiльної основи мiртазапiну, якщо не вказано iнакше.

Придатна добова доза буде в дiапазонi 0,5-140мг, розрахованою на масовий вiст основи на реципiєнта на добу, переважно в дiапазонi 1-30, або переважнiше в дiапазонi 1-10мг основи на реципiєнта на добу. Взагалi, парентеральне застосування потребує нижчих доз, нiж iншi способи застосування, котрi є бiльш залежними вiд поглинання. Однак, добовими дозами є 0,01-3мг/кг маси тiла реципiєнта. Реципiєнтом є жiнка або людина, що отримує дозу S-мiртазапiну для лiкування припливу.

У разi розвитку толерантностi лiкування крiм того можна оптимiзувати збiльшенням дози до 5 разiв у ходi подовженого лiкування людей. Бажану дозу можна надавати як одну, двi, три або бiльше

піддоз при придатних інтервалах у продовженні доби. Лікування може бути протягом одної доби за розсудом пацієнта на основі "якщо потрібно" або протягом обмеженого визначеного періоду лікування, визначеного числом діб, тижнів, або місяців.

Не виключають, що медикамент згідно з винаходом також містить іншу активну складову для комбінованого лікування, хоча для будь-якої комбінованої дії виключають комбінацію з R-міртазапіном.

Незважаючи на те, що можна застосовувати тільки одну активну складову, переважним є надання її у фармацевтичній композиції. Таким чином, заявлений винахід крім того стосується застосування в лікуванні припливів фармацевтичної композиції, яка містить чистий S-міртазапін разом із фармацевтично прийнятним носієм та, як варіант, іншими терапевтичними засобами. Носію слід бути "прийнятним" у сенсі сумісності з іншими складовими композиції та нешкідливості для реципієнтів. Придатні наповнювачі доступні, наприклад, з Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade та P.J.Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994. Подалі винахід охоплює фармацевтичну композицію, яку описано вище, у комбінації з пакувальним матеріалом, придатним для фармацевтичної композиції, вказаний пакувальний матеріал містить інструкції для застосування фармацевтичної композиції у лікуванні припливу.

Композиції охоплюють композиції, придатні для перорального або вагінального застосування. Композиції можна отримати будь-якими способами, добре відомими у рівні техніки фармацевтики, наприклад, застосовуючи способи, описані в Gennaro et al., Remington: The Science та Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams та Wilkins, 2000; дивись, головним чином, розділ 5: фармацевтичне виробництво. Такі способи залучають етап внесення поєднання активної складової з носієм, котрий поєднує одну або більше додаткових складових. Такі додаткові складові охоплюють такі, що є загальноприйнятними в рівні техніки, як-то, наповнювачі, зв'язувачі, розріджувачі, дезінтегратори, змашувачі, барвники, ароматизатори та зволожувачі.

Композиції, придатні для перорального застосування, можна представляти як дискретні одиниці, як-то таблетки або капсули, де кожна містить попередньо визначену кількість активної складової; як порошок або гранули; як розчин або суспензія. Активну складову також можна представляти як пілюлю або пасту, або вона може міститися в ліпосомах або мікрочастинках.

Композиції, котрі є парентеральними (наприклад, підшкірними) також можна надавати у придатній формі з подовженням вивільненням, наприклад, у апараті, як-то Minipump™.

S-міртазапін можна отримати кількома способами, наприклад, очищенням з рацемічної суміші міртазапіну. Міртазапін можна отримати, застосовуючи спосіб, описаний в US 4,062,848. S-

міртазапін також можна отримати стереоселективним синтезом.

Наступні приклади приведено для ілюстрації, та їх не треба розглядати як обмежувальні.

Приклад 1

Дія малеату S-міртазапіну вимірювали на тваринній моделі припливу. Модель базовано на спостереженні, що зниження температури хвоста шкіри при переході від спокою до активної фази в щурів послаблюється після оваріоектомії. Також вимірювали рухову активність щурів. Було знайдено, що у щурів зниження температури хвоста шкіри протягом переходу від пасивного (світло) до активного періоду (темнота) послаблювалося після вилучення естрогену оваріоектомією. Відмінність між щурами після оваріоектомії та імітовано оперованими щурами у активний період виліковувався лікуванням естрадіолом, вказуючи, що ця дія на температуру хвоста шкіри обумовлено вилученням естрогену після оваріоектомії.

Матеріали та способи

Дослідження проводили згідно з нормативами Нідерландів для дослідження тварин.

Температуру хвоста шкіри щурів вимірювали застосуванням системи від Data Sciences International (DSI), division of Transoma Medical, Inc., USA. Ця система містить придатні до імплантації радіопередавачі (TA10TA-F40 W/TP), приймачі (RPC-1 та RLA1020), матрицю обміну даних (DEM), та систему збору та аналізу даних (DQ ART 2,2 срібний варіант). Передавач містить герметизований пластиковий кожух із біосумісним силас-тиковим покриттям, має об'єм менше 3,5см³ та вагу приблизно 7г.

Кожний передавач містить підсилювач, батарею, радіочастотну електроніку (для телеметричної трансляції температури та активності даних), та магнітно-активований перемикач, котрий дозволяє включати та виключати прилад. Передавач містить термістерний зонд довжиною 13см із модифікованим температурним наконечником.

S-міртазапін малеат розчиняли у 0,9% фізіологічному розчині з 5% малгофеном. Сполуку та наповнювач застосовували інтраперитонеально. Неоваріоектомізовані плацебо-групи та оваріоектомізовані (OVX)/плацебо-групи отримували 2мл/кг/добу фізіологічного розчину, а групи, ліковані сполукою отримували 10, 30 або 100мг/кг/добу у об'ємі 2мл/кг/добу. Тут вказані кількості відносно маси S-міртазапіну малеату.

Самок щурів від лінії Crl:WU вагою 225-250г отримували від CPB Harlan, Нідерланди. Щурів поміщали окремо у клітку Macrolon™ (38×22×15см) з підстилкою з ошурок та "Enviro Dry™" як поліпшенням клітки. На добу після прибуття щурів оваріоектомізували або імітували оперування та інтраперитонеально імплантували передавач під ізофурановою анестезією. Після хірургії щурів розміщували в кімнату з регульованою температурою (21,5±1°C) із пристосованим циклом світло/темнота (без світла з 9:30 години (до полудня), вмикали світло о 7:30 годині після полудня). Їм давали видужати після хірургії та пристосуватися до циклу світло/темнота, принаймні, протягом 2 тижнів. Їжу та воду давали вільно за потребою.

Щурів знов застосовували у послідовних експериментах з інтервалом, принаймні, 2 тижні між періодами лікування.

Передавачі TA10TA-F40 WTP стерилізували розміщенням у 2% глутаральдегіді приблизно протягом 16 годин. Їх промивали та тримали у 70% етанолі до імплантації. До імплантації їх промивали стерильним фізіологічним розчином.

Лівий та правий бік і задній кінець спини вище імплантату хвоста щура голили. Щурів анестезували ізофураном (FORENE[®]/1-хлор-2,2,2-трифлуоретил-дифлуорметил-етер, Abbott). Місце операції дезінфікували Hibicet[®] (1,5% моль/об'єм хлоргексидиндиглюконат та 1,5% моль/об'єм цетриміду). Щурів оваріоектомізували (OVX) або імітували операцію із двох боків. Розріз, зроблений у правому боці, також застосовували для імплантації передавача у перитонеальну порожнину. При закритті перитонеальної порожнини передавач приєднували до абдомінальних м'язів зшиванням. На спині щура на висоті стегон робили малий розріз шкіри та вводили термістерний зонд із наконечником до спини щура. Від цього зонд проводили під шкірою у хвіст приблизно до 2см від основи хвоста. Це закріплювали зшиванням до біцепсів стегон. Щоб закінчити операцію шкіру замикали кліпсами для рани. Негайно після хірургії щурів лікували знеболювальним бупренорфіном 50мг/кг підшкірно (Temgesic[®], Schering-Plough).

Групи лікування рандомізували через OVX. Щурів ін'єктували інтраперитонеально наповнювачем або S-міртазапін малеатом один раз на добу від 11:00 до полудня протягом 5 діб. Температуру хвоста шкіри та рухову активність щурів вимірювали постійно кожні 5 хвилин, але виміри між 12:00 та 02:00 після полудня (у цей період спостерігали максимальну дію S-міртазапіну) застосовували для розрахунків дії лікування. Протягом цього періоду щури залишались повністю спокійними. До 9:30 до полудня (час виключеного світла) щурів можна було брати для догляду.

Маси тіла щурів визначали до та після періоду лікування. Дані виражали як середнє \pm СВ, якщо не вказаний інший спосіб. Для тестування статистичної значимості застосовували аналіз варіантів (ANOVA). Дані логарифмічно перетворювали для нормалізації варіацій. Величину $P < 0,05$ вважали значною.

Дані для кожного щура збирали протягом 7 секунд кожні 5 хвилин протягом двох годин, починаючи з першої години після застосування ліків (11:00 до полудня). Середню температуру хвоста шкіри за цей 2-годинний період розраховували для кожного щура. Крім того, середнє для групи розраховували разом зі стандартною похибкою середнього (СВ). Температуру хвоста шкіри виражено у градусах Цельсія (°C), а рухову активність - в відліках на хвилину (відлік/хвил).

Число тварин у різних тестованих групах варіювали між 5-8.

Результати

Результати показують дію лікування на температуру шкіри хвоста (ТШХ) та рухову активність оваріоектомізованих щурів.

Результати показують, що 30мг/кг, але не 10мг/кг S-міртазапін малеату відновлювали послаблення індукованого OVX зниження температури хвоста шкіри. Рухова активність зменшувалась після 30мг/кг, але ця дія не була статистично значною.

В експерименті 1 S-міртазапін малеат тестували інтраперитонеально у дозі 10мг/кг/добу протягом 5 діб.

Дані отримували за середньою \pm SEM температурою хвоста шкіри OVX-щурів на початку (середнє за три доби до початку лікування), протягом застосування S-міртазапін малеату при 10мг/кг/добу інтраперитонеально та протягом двох діб після припинення лікування, (показано, що S-міртазапін малеат підвищував ТШХ приблизно на 2°C після першого доби лікування та утримував на значно вищому рівні протягом періоду лікування в порівнянні з імітацією/плацебо та в порівнянні з OVX/плацебо на добу 4. На добу 5 S-міртазапін малеат не діяв на температуру хвоста шкіри. Після закінчення лікування ТШХ поверталось до нормальної величини приблизно 29°C для OVX-щурів. Рухова активність імітовано оперованих та оваріоектомізованих щурів, лікованих наповнювачем, змінювалась протягом експерименту приблизно на 1,0 відлік на хвилину (відлік/хвил). S-міртазапін малеат показав значне зменшення рухової активності в порівнянні з імітовано оперованою плацебо групою на добу 3.

При порівнянні з групою OVX-плацебо S-міртазапін малеат не показав в експерименті значного впливу на рухову активність при 10мг/кг інтраперитонеально та не мав значного впливу на масу тіла лікованих (BW) щурів.

В експерименті 2 S-міртазапін малеат тестували в діапазоні інтраперитонеальних доз 10, 30 та 100мг/кг/добу протягом 5 діб.

10мг/кг) спричиняли підвищення ТШХ на 1-3°C після першого лікування та затримувалося при значно вищому рівні на добу 2 та 3 протягом періоду лікування в порівнянні з OVX-щурами. Після закінчення лікування ТШХ поверталась до нормальної величини ТШХ * OVX-щурів, приблизно до 28-29°C.

30 та 100мг/кг, інтраперитонеально, значно відновлюють падіння ТШХ. Далі від доби 2 S-міртазапін малеат при 30 та 100мг/кг інтраперитонеально показував нижчу ТШХ (2-4°C) ніж у імітовано оперованої групи. При 30мг/кг інтраперитонеально на добу 5 ТШХ була статистично значно відмінною від імітовано оперованої-плацебо групи.

Після закінчення лікування ТШХ групи 30мг/кг, інтраперитонеально, поверталася до нормальної величини OVX-щурів, а ТШХ групи 100мг/кг, інтраперитонеально, затримувалася після закінчення лікування на нижчому рівні на 2 доби.

Після лікування протягом 5 наступних діб найнижча доза (10мг/кг) показала відсутність дії у порівнянні з OVX-щурами. 30 та 100мг/кг, інтраперитонеально, значно зменшують температуру шкіри хвоста в порівнянні з групою OVX. ТШХ групи 30мг/кг, інтраперитонеально, також була статистично значно нижче імітовано оперованої групи.

Рухова активність імітовано оперованих та OVX-щурів, лікованих наповнювачем, змінювалась приблизно на 1,2 відлік/хвил протягом експерименту. Лікування S-міртазапін малеатом OVX-щурів при 10мг/кг/добу показало дію тільки на рухову активність після першого лікування. Протягом відпочинку від експерименту рухова активність щурів залишались на рівні лікованих плацебо OVX-щурів.

S-міртазапін малеат, застосований у дозах 30 та 100мг/кг інтраперитонеально спричиняв зменшення активності приблизно до 0,5 відлік/хвил. Далі спостерігали зменшення рухової активності від першого лікування. У кінці лікування період рухової активності щурів, лікованих 30мг/кг інтраперитонеально S-міртазапін малеату, залишався на рівні близько 0,5 відлік/хвил, тоді як рухова активність щурів, лікованих 100мг/кг інтраперитонеально, збільшувалась до рівня лікованих наповнювачем щурів. Жодної статистично значущої дії S-міртазапін малеату після 5 днів лікування не спостерігали у будь-якій дозованій групі при порівнянні з групою OVX-плацебо, хоча при 30мг/кг інтраперитонеально спостерігали 50% падіння рухової активності.

Висновок: Цей спосіб демонструє дію проти припливу у щурів при рівнях доз 30 та 100мг/кг. Модель можна екстраполювати на людей, хоча точний рівень дози як придатний рівень дози у людей не прогнозовано. Взагалі щури мають тенденцію виявляти релевантну дію при багато вищих рівнях доз ніж рівнях доз, потрібних людям.

Приклад 2

Люди як реципієнти

Корисну дію лікування S-міртазапін малеатом можна показати наступним чином.

Пацієнти - постклімактеричні жінки, визначені наступним чином: 12 місяців спонтанної аменореї або 6 місяців спонтанної аменореї з рівнями FSH у сироватці >40мО/мл або 6 тижнів після хірургічної білатеральної овариоектомії з або без гістеректомії. Якщо менопаузальний стан суб'єкту є незрозумілим внаслідок гістеректомії, рівень FSH у сироватці повинен бути >40мО/мл. Якщо дата останньої менструації є незрозумілою внаслідок передменструального застосування гормону, тоді суб'єкту слід мати рівень FSH у сироватці >40мО/мл після закінчення періоду вимивання. До тестування залучають тільки реципієнтів віком 40-65 років з індексом маси тіла 18-32. Пацієнти мають, принаймні, 7 від помірних до важких припливів на добу або 50 на тиждень, як кількісно визначено із щодобових записів протягом, принаймні 7 днів перед рандомізацією для досліджуваного лікування.

Групи пацієнтів отримують одиничні дози, які містять 2,25, 4,5, 9 або 18мг S-міртазапіну (маса основи) у формі S-міртазапін малеату, як інкапсульовані таблетки з кукурудзяним крохмалем та моногідратом лактози як головними наповнювачами для перорального споживання. Суб'єктів інструктують приймати одну капсулу ввечері перед сном.

Визначення:

Вихідний рівень: останнє визначення перед першим застосуванням ліків.

Період лікування: період від першого до останнього включно застосування ліків плюс 1 доба.

Частота та суворість припливів оцінюють за допомогою заповнюваних суб'єктами щодобово електронних щоденників протягом періодів перед лікуванням та лікуванням. Суворість припливів оцінюється суб'єктами як слабка, помірна, важка, застосовуючи наступні еталони визначень:

Слабкий: відчуття жару без потіння

Помірний: відчуття жару з потінням, здатність до подовженої активності Важкий: відчуття жару з потінням, що спричиняє припинення активності.

Якщо не відчували припливи, це записували як відсутність відчуття жару.

Ефективність можна визначити реєстрацією вазомоторних скарг, записаних суб'єктом, застосовуючи електронну щодобову карту. Число та суворість (слабка, помірна, важка) вазомоторних симптомів суб'єктам слід записувати щодобово протягом скринінгу та повного періоду лікування 12 тижнів.

При базовому візиті частоту припливів від помірних до важких слід дослідити останні сім повних днів, передуючих базовому візиту, для підтвердження придатності суб'єкта для включення в тест. Оцінки базового візиту базовано на останніх 7 добах непропущених вазомоторних симптомів, зареєстрованих до рандомізації.

Для кожного тижня загальне число вазомоторних симптомів від помірних до важких, оцінку суворості А, та складну оцінку А можна розраховувати, застосовуючи представлену нижче формулу:

Оцінка частоти А = (число помірних вазомоторних симптомів) + (число важких вазомоторних симптомів)

Оцінка суворості А = (число помірних вазомоторних симптомів) × 1 + (число важких вазомоторних симптомів) × 2, розділене на загальне число помірних/важких вазомоторних симптомів

Складна оцінка А = (число помірних вазомоторних симптомів) × 1 + (число важких вазомоторних симптомів) × 2

Відмічаємо, що складна оцінка А дорівнює оцінці суворості А, збільшеній оцінкою частоти А, а таким чином, складна оцінка А є особливо великою для суб'єктів, які відчувають багато важких вазомоторних симптомів.

Також можна отримувати та аналізувати наступні змінні ефективності, базовані на вазомоторних симптомах від посередніх до важких:

Оцінка частоти В = (Число слабких вазомоторних симптомів) + (Число помірних вазомоторних симптомів) + (Число важких вазомоторних симптомів)

Оцінка суворості В = (Число слабких вазомоторних симптомів) + (Число помірних вазомоторних симптомів) × 2 + (Число важких вазомоторних симптомів) × 3, розділене на загальне число вазомоторних симптомів

Складна оцінка В = (Число слабких вазомоторних симптомів) + (Число помірних вазомоторних симптомів) × 2 + (Число важких вазомоторних симптомів) × 3

Частоту вазомоторних симптомів, оцінки суворості А та В, та складні оцінки А та В не слід розраховувати для діб, де пропущені дані про вазомоторні симптоми для всіх рівнів суворості, придатних для шкали (інакше слід приймати 0). Коли загальне число придатних вазомоторних симптомів дорівнює нулю, оцінку, асоційовану із комплексною суворістю, слід вважати пропущеною.

Будь ласка, занотуйте, що складна оцінка В дорівнює оцінці суворості В, збільшеній оцінкою частоти В.

Оцінки частоти А та В, та складні оцінки А та В будуть вираженими як середньодобові (діленням на число діб з непропущеною інформацією). Оцінки суворості А та В, з іншого боку, є безрозмірними, та не потребуватимуть поділу. Крім того, це навмисно не розраховують на щодобовому базисі (а тоді усереднюють) тому, що такі щодобові оцінки суворості були б високо чутливими до низьких щодобових частот, а це, таким чином, сильно впливало б на середнє.

Первинні змінні ефективності

4 первинні параметри взаємної ефективності можуть, для ієрархії, бути змінами від наступного вихідного рівня:

1. Середньої щодобової частоти помірних та/або важких припливів на тиждень 4,

2. Середньої щодобової частоти помірних та/або важких припливів на тиждень 12 (збереження),

3. Оцінки суворості В на тиждень 4, та

4. Оцінки суворості В на тиждень 12;

протягом відповідних вимогам діб лікування, при котрих вазомоторні симптоми реєстрували відповідного тижня, застосовуючи останній спостережений підхід, що приніс успіх (LOCF).

Потрібні значення вихідного рівня визначають, відповідно, як середньодобове число вазомоторних симптомів від помірних до важких, а оцінку суворості В протягом найбільш 7 діб, не пропущених перед лікуванням (тобто перед добою 1), коли реєстрували вазомоторні симптоми.

Пропущені дані

Кожного тижня останні 7 діб з непропущеними даними застосовано, отримуючи дані до 21 доби, включно перед початком тижня (тобто перед добою 1, які б обмеження не ставали першими). Тільки якщо протягом відповідного тижня лікування не було зареєстровано вазомоторних симптомів, змінна ефективності тижня перед лікуванням буде просунута. Величини вихідного рівня, таким чином, не будуть просунуті, але аналіз чутливості буде проведеним, просуючи величини вихідного рівня для суб'єктів без вимірів після вихідного рівня.

Вторинні змінні ефективності

Вторинні змінні ефективності змінюються від вихідного рівня залежно від наступного:

1) Середньої загальної щодобової частоти помірних/важких вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування (інший ніж тиждень 4 та 12);

2) Оцінки суворості А вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування;

3) Середньої складної оцінки А вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування;

4) Середньої загальної щодобової частоти слабких/помірних/важких вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування;

5) Оцінки суворості В вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування (інший ніж тиждень 4 та тиждень 2);

6) Середньої складної оцінки В вазомоторних симптомів на наступний тиждень лікування;

7) Числа відповідей, визначених як суб'єкти зі зменшенням, принаймні, на 50% середньої щодобової частоти помірних/важких вазомоторних симптомів у порівнянні з вихідним рівнем за наступний тиждень лікування.

8) Числа відправників, визначених як суб'єкти з найбільше одним помірним або важким припливом на добу у середньому, на наступний тиждень лікування;

Оцінка вікон, які можна застосовувати в аналізі ефективності

Тиждень оцінки	Доба
Вихідний рівень	Останні 7 не пропущених діб до доби 1
Тиждень 1	2 ^a -8
Тиждень 2	9-15
Тиждень 3	16-22
Тиждень 4 (Первинний момент часу)	23-29
Тиждень 5	30-36
Тиждень 6	37-43
Тиждень 7	44-50
Тиждень 8	51-57
Тиждень 9	58-64
Тиждень 10	65-71
Тиждень 11	72-78
Тиждень 12	79-85

^a Першу капсулу споживають увечері доби 1 і тоді, таким чином, зареєстровані вазомоторні симптоми розглядають як перед-лікування

Інші змінні

Анкета жіночого здоров'я

Здоров'я стосовно якості життя можна оцінювати на вихідному рівні, тиждень 2, тиждень 4, тиждень 8 та тиждень 12 за анкетой опитування (WHQ). WHQ складається з 36 пунктів, спланованих у 4-точковій шкалі та розподіленої на 9 підмножин. Кожний пункт можна помічати наступним чином: Так, явно=1, інколи=2, 'Ні, небагато=3' та 'Ні, зовсім ні = 4'. Кожну оцінку перетворюють у величину Т для оцінок Т та '2', та до величини '0' для оцінок '3' та '4'. Пункти 7, 10, 21, 25, 31 та 32 описують позитивно тоді, як інші пункти описують негативно. Таким чином, ці шість пунктів перетворюють у зворотному порядку. Дев'ять підмножин розраховують на перетворених оцінках, як викладено нижче:

a) соматичні симптоми: (сума пунктів 14, 15, 16, 18, 23, 30, 35)/7

b) депресивний настрій: (сума пунктів 3, 5, 7*, 8, 10*, 12, 25*)/7

- с) пам'ять/концентрація: (сума пунктів 20, 33, 36)/3
 d) тривожність/страх: (сума пунктів 2, 4, 6, 9)/4
 е) сексуальна поведінка: (сума пунктів 24, 31^f, 34^f)/3
 f) вазомоторні симптоми: (сума пунктів 19, 27)/2
 g) проблеми сну: (сума пунктів 1, 11, 29)/3
 h) менструальні проблеми: (сума пунктів 17, 22, 26, 28)/4
 і) привабливість: (сума пунктів 21*, 32*)/2
 *) Пункти, що підраховано у зворотному порядку.

^f) Коли обидві змінні 31 та 34 не зафіксовано (наприклад, суб'єкт є сексуально неактивним) шкапу сексуальної поведінки не слід розраховувати.

Кожна підмножина, таким чином, розташовується в ряд від 0 до 1, де нижчі оцінки є кращими.

Дев'ять підмножин (соматичні симптоми, депресивний настрій, пам'ять/концентрація, занепокоєність/страхи, сексуальна поведінка, вазомоторні симптоми, проблеми сну, менструальна та привабливості) можуть показувати відмінну дію у групах лікування.