

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044411**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.25

(21) Номер заявки
202090205

(22) Дата подачи заявки
2018.07.05

(51) Int. Cl. **A61K 31/4184** (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА II ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КОТОВ

(31) **62/529,587**

(32) **2017.07.07**

(33) **US**

(43) **2020.06.02**

(86) **PCT/EP2018/068189**

(87) **WO 2019/008077 2019.01.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ВЕТМЕДИКА ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Альбрехт Балаж, Анке Свен, Кляй
Саския, Ленер Штефан Йоханнес,
Штарк Маркус (DE), Трас Энн
Мишель (US), Циммеринг Таня
Маргрит (DE)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) "Summary of Product Information - Semintra", European Medicine agency, 28 February 2013 (2013-02-28), pages 1-32, XP002785669, Retrieved from the Internet: URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/semintra-epar-product-information_en.pdf [retrieved on 2018-10-12] paragraphs [04.5], [04.9], [0008], [0012]

"Semintra - Prescription animal remedy", 2 June 2016 (2016-06-02), XP002785670, Retrieved from the Internet: URL: <http://files.boehringer.com.au/files/CMI/Semintra%20ANZ.pdf> [retrieved on 2018-10-12] the whole document
US-A1-2014364473
EP-A1-1908469

(57) Описан способ для профилактики или лечения гипертензии у кота, нуждающегося в таком лечении. Способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту, где терапевтически эффективное количество сартана вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения, суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения.

044411 B1

044411 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к ветеринарии, в особенности к профилактике или лечению системных заболеваний у кошек. В частности, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системных заболеваний у кошек, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) кошке, нуждающемуся в таком лечении.

Предпосылки создания изобретения

Уровень распространения заболевания почек является высоким у немолодых кошек, при этом наиболее важной является хроническая почечная недостаточность. Описано, что уровень распространения хронической болезни почек (ХБП) у кошек достигает вплоть до 20% с 53% кошек, которые старше 7 лет (Lefebvre, Toutain 2004, J. Vet. Pharm. Therap. 27, 265-281; Wolf AM North. Am. Vet. Congress 2006). Выживание у кошек с незначительной или умеренной азотемией и внепочечными клиническими проявлениями (стадии IRIS (Международного общества по изучению заболеваний почек) 2 и 3) находится в диапазоне от 1 до 3 лет. Раннее вмешательство и лечения рассматриваются как возможности эффективного улучшения прогноза для ХБП (Wolf AM North Am. Vet Congress 2006).

Хроническая почечная недостаточность (ХПН), по меньшей мере на ее конечной стадии, независимо от ее основных причин, характеризуется необратимыми структурными поражениями почек. В связи с этим, прогрессирующие необратимые поражения, в начальной стадии локализованные в одной части нефрона (например, клубочки, околоканальцевые капилляры, каналцы или интерстициальная ткань), в конечном итоге отвечают за развитие поражений в других оставшихся структурах, но изначально непо пораженных частей нефронов вследствие их функциональных взаимозависимостей. Новые нефроны не могут образовываться для замены других, необратимо разрушенных заболеванием. При исследовании образцов биопсии у кошек с первичной почечной азотемией, тубулоинтерстициальный нефрит был обнаружен у 70%, гломерулонефropатия наблюдалась у 15%, лимфома у 11% и амилоидоз был обнаружен у 2% образцов. ХПН характеризуется снижением функции почек или наличием поражения почек (Polzin, Osborne, Ross 2005 в: Ettinger SJ, Feldman CE (ред.) Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6-ое изд., том 2. Раздел 260, 1756-1785).

Ангиотензин II играет чрезвычайно важную роль в патофизиологии, в особенности в качестве наиболее эффективного агента для повышения кровяного давления у людей. Известно, что дополнительно к его влиянию повышать кровяное давление, Ангиотензин II также обладает эффектами усиления роста, что способствует гипертрофии левого желудочка, утолщению сосудов, атеросклерозу, почечной недостаточности и удару. У небольших животных, было показано, что ингибирование действий Ангиотензина II, с помощью любых ингибиторов АСЕ обладает почечно-защитными эффектами благодаря их одновременной способности снижать кровяное давление и контролировать протеинурию.

Задачами лечения в настоящее время являются задержка прогрессирования заболевания у кошек путем улучшения функции почек, в особенности функции клубочков, путем поддержания перфузии клубочков. Это включает ограничение белка, потребление с пищей, модификацию всасывания пищевых липидов, ограничение фосфатов и лечение с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) (P.J. Barber (2004) The Kidney, в: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (ред.) Feline Medicine and Therapeutics, 3-ье изд., Blackwell Publishing, Oxford, UK).

Ингибиторы АСЕ, в особенности эналаприл, беназеприл, имидаприл и рамиприл, изначально были разработаны для лечения мелких животных для контролирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). На основании патофизиологической роли системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) при прогрессировании хронической сердечной недостаточности и при прогрессировании поражения почек, было показано, что эти агенты являются пригодными для лечения хронической болезни почек (ХБП) для замедления прогрессирования заболевания и снижения осложнений и страдания мелких животных, включая кошек. Убедительным доказательством этого является, вероятно, недавнее разрешение применения беназеприла в Европе для лечения ХПН у представителей семейства кошачьих (Lefebvre Toutain, 2004 J Vet Pharm Therap 27, 265-281). Однако, защитное действие на почки для ингибитора АСЕ, вероятно, опосредуется его влиянием на протеинурию, а не уменьшением кровяного давления. Это было показано для рамиприла, поскольку влияние на кровяное давление было сопоставимым с таковым для плацебо, в то время как протеинурия уменьшалась (Remuzzi и др., 2006, J Clin Invest 116, (2) 288-296).

С клинической точки зрения, ингибиторы АСЕ не являются предпочтительной мишенью для блокирования РААС, поскольку отсутствие специфичности для Ангиотензина I и феномен "ускользания ангиотензина", где альтернативные ферментативные пути, такие как катепсин, трипсин или сердечная химаза также могут превращать Ангиотензин I. Кроме того, в течение продолжительного лечения с применением ингибиторов АСЕ, активность АСЕ повышено регулируется и уровни Ангиотензина I являются повышенными вследствие стимулированной секреции ренина (Burnier & Brunner, 2000, The Lancet, 355, 637-645).

Таким образом, одной из задач настоящего изобретения является обеспечение нового терапевтического подхода для лечения или профилактики хронической болезни почек у кошек.

Дальнейшим более общим аспектом настоящего изобретения является обеспечение нового терапев-

тического подхода для лечения или профилактики системных заболеваний у кошек; предпочтительно системных заболеваний, которые связаны с Ангиотензином II или связаны с системой ренин-ангиотензин-альдостерон (RAAS).

Еще одним аспектом настоящего изобретения является обеспечение нового терапевтического подхода для лечения или профилактики гипертонии у кошек.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой график ингибирования повышения кровяного с помощью антагониста рецептора ангиотензина II типа 1 (первого типа).

Фиг. 2 представляет собой график изменения систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями для групп с телмисартаном и плацебо для исследований из примеров 4 и 5.

Фиг. 3 представляет собой общий план клинического исследования для примера 6.

Фиг. 4 представляет собой коробчатую диаграмму изменения систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями для групп с телмисартаном и плацебо для исследования из примера 6.

Фиг. 5 представляет собой график изменения систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями для групп с телмисартаном и плацебо в день 14 и день 28 для исследования из примера 6.

Фиг. 6А и 6В представляют собой пример варианта осуществления, включающего лекарственное средство и систему для введения набора для применения со способами, описанными в настоящем изобретении, где система включает поршень и контейнер для хранения лекарственного средства.

Подробное описание изобретения

Перед подробным описанием вариантов осуществления настоящего изобретения следует отметить, что как используется в настоящем изобретении и в приложенной формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не указывает на другое. Таким образом, например, ссылка на "препарат" включает множество таких препаратов, ссылка на "носитель" представляет собой ссылку на один или несколько носителей и их эквивалентов, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, и т.д. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном изобретении, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом с обычной квалификацией в области техники, к которой относится данное изобретение. Все приведенные диапазоны и значения могут варьировать в пределах от 1 до 5%, если не указано иное или иное известно специалистам в данной области техники, таким образом, термин "приблизительно" пропущается в описании изобретения. Несмотря на то, что любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном изобретении, могут быть использованы в практике или при тестировании настоящего изобретения, предпочтительные способы, устройства и материалы будут описаны. Все публикации, упомянутые в данном изобретении, включены в нее в качестве ссылки с целью описания и раскрытия веществ, наполнителей, носителей и методик, как сообщается в публикациях, которые могут быть использованы в связи с настоящим изобретением. Ничто в данном изобретении не должно быть истолковано как допущение того, что изобретение не предоставляет права быть раскрытым на основании предшествующего изобретения.

Решение вышеописанной технической задачи осуществляется с помощью описания и вариантов осуществления, охарактеризованных в пунктах формулы изобретения.

В соответствии с настоящим изобретением, способы, описанные в настоящем изобретении, предназначены для профилактики или лечения гипертонии (также обозначаемой как высокое кровяное давление) у кота, нуждающегося в таком лечении, где способы включают введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту, где терапевтически эффективное количество сартана вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения. Например, суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения может составлять от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, где суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения.

В особенности в настоящем изобретении раскрыты следующие варианты осуществления.

1. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) для применения в способе профилактики или лечения гипертонии у кота, нуждающегося в такой профилактике или лечении, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту, где терапевтически эффективное количество сартана вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения, суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения.

2. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацу 1 для применения в способе профилактики или лечения гипертонии у кота, где гипертония ассоциирована с хроническим заболеванием почек или гипертириозом.

3. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацу 1 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где гипертензия представляет собой идиопатическую гипертензию.

4. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-3 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество изменяется на основании значения систолического артериального давления (САД), измеренного для kota.

5. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-4 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени на величину прироста в диапазоне от 0,10 до 0,50 мг/кг веса тела.

6. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-5 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для kota, снижается по меньшей мере на 10 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для kota перед первым периодом времени.

7. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-6 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение САД, измеренное для kota, снижается по меньшей мере на 20 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для kota, определенного перед первым периодом времени.

8. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-7 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение САД, измеренное для kota, снижается на 10-150 мм рт.ст., 10-100 мм рт.ст., 10-80 мм рт.ст., 10-50 мм рт.ст., 10-30 мм рт.ст., 10-20 мм рт.ст., 20-150 мм рт.ст., 20-100 мм рт.ст., 20-80 мм рт.ст., 20-50 мм рт.ст. или 20-30 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для kota, определенного перед первым периодом времени.

9. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-8 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для kota, снижается от исходного значения САД, измеренного для kota перед первым периодом времени, до значения, не превышающего пороговое значение.

10. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-8 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для kota, снижается от исходного значения САД, измеренного для kota перед первым периодом времени, до (на уровне или ниже) порогового значения.

11. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацу 9 или 10 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где пороговое значение составляет не больше, чем 160 или 170 мм рт.ст.

12. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацу 9 или 10 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где пороговое значение составляет 160 или 170 мм рт.ст.

13. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-12 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени повышается или снижается для третьего периода времени после второго периода времени и на основании изменения САД kota, которое измеряют при окончании второго периода времени.

14. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-13 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет 2,0-3,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени составляет 0,125-2,0 мг/кг веса тела.

15. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-14 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где первый период времени составляет по меньшей мере 14 дней, или по меньшей мере 28 дней, или по меньшей мере 120 дней.

16. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-15 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное введение представляет собой пероральное введение.

17. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-16 для применения в способе профилактики или лечения гипертензии у kota, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в однократной дозе.

18. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-16 для применения в способе профилактики или лечения гипертонии у кота, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в виде нескольких доз.

19. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-18 для применения в способе профилактики или лечения гипертонии у кота, где способ исключает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту в возрасте меньше 9 месяцев.

20. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) согласно абзацам 1-18 для применения в способе профилактики или лечения гипертонии у кота, где антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) вводят коту в возрасте по меньшей мере 9 месяцев или коту в возрасте 9 месяцев и старше.

21. Способ профилактики или лечения гипертонии у кота, нуждающегося в таком лечении, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту, где терапевтически эффективное количество сартана вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения, суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения.

22. Способ согласно абзацу 21, где гипертония ассоциирована с хроническим заболеванием почек или гипертироидизмом.

23. Способ согласно абзацу 21, где гипертония представляет собой идиопатическую гипертонию.

24. Способ по любому из абзацев 21-23, где суточное дозируемое количество изменяется на основании значения систолического артериального давления (САД), измеренного для кота.

25. Способ по любому из абзацев 21-24, где суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени на величину прироста в диапазоне от 0,10 до 0,50 мг/кг веса тела.

26. Способ по любому из абзацев 21-25, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для кота, снижается по меньшей мере на 10 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для кота перед первым периодом времени.

27. Способ согласно абзацу 26, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение САД, измеренное для кота, снижается по меньшей мере на 20 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для кота, определенного перед первым периодом времени.

28. Способ по любому из абзацев 21-25, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для кота, снижается от исходного значения САД, измеренного для кота перед первым периодом времени, до значения, не превышающего пороговое значение.

29. Способ согласно абзацу 28, где пороговое значение составляет не больше чем 160 или 170 мм рт.ст.

30. Способ по любому из абзацев 21-29, где суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени повышается или снижается для третьего периода времени после второго периода времени и на основании изменения САД кота, которое измеряют при окончании второго периода времени.

31. Способ по любому из абзацев 31-30, где суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет 2,0-3,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени составляет 0,125-2,0 мг/кг веса тела.

32. Способ по любому из абзацев 21-31, где первый период времени составляет по меньшей мере 14 дней, или по меньшей мере 28 дней, или по меньшей мере 120 дней.

33. Способ по любому из абзацев 21-32, где суточное введение представляет собой пероральное введение.

34. Способ по любому из абзацев 21-33, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в однократной дозе.

35. Способ по любому из абзацев 21-33, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в виде нескольких доз.

36. Способ по любому из абзацев 21-35, где способ исключает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту в возрасте меньше 9 месяцев.

37. Набор, включающий

контейнер, содержащий фармацевтическую композицию в жидкой лекарственной форме, включающую антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей, где количество сартана, находящегося в жидкой лекарственной форме, представляет собой количество, которое является терапевтически эффективным для профилактики или лечения гипертонии у кота, нуждающегося в таком лечении; и

шприц, содержащий цилиндр, необязательно имеющий объемные градуировки, необязательно на-

печатанные на нем, с делениями 0,25 мл или меньше или с делениями 0,10 мл или меньше.

38. Набор согласно абзацу 37, дополнительно включающий адаптер, который соединяется с открытым концом контейнера, где адаптер включает отверстие, простирающееся через адаптер, где отверстие адаптера меньше по размерам, чем открытый конец контейнера.

39. Набор согласно абзацу 37 или абзацу 38, где цилиндр шприца включает открытый конец, имеющий геометрические параметры, которые соответствуют геометрическим параметрам отверстия адаптера для облегчения фрикционной подгонки между открытым концом цилиндра и адаптером, когда открытый конец цилиндра вставляется в отверстие адаптера.

40. Способ по любому из абзацев 21-35 или набор по любому из абзацев 37-39, где возраст кота составляет по меньшей мере 9 месяцев или возраст кота составляет 9 месяцев и старше.

Применение антагонистов рецептора ангиотензина II типа 1 (первого типа) (сартанов) у котиков для показания известно. Блокировка рецептора ангиотензина II первого типа является концепцией лечения, которое отличается от блокировки ангиотензин-превращающего фермента, как известно для АСЕ-ингибиторов. Блокировка рецептора является более специфической и полностью и дополнительно влияет нисходяще в физиологическом каскаде RAAS системы. Настоящее изобретение основано на определенных неожиданных выявляемых, а именно, что дозировка сартана для профилактики или лечения гипертонии у кота снижена или уменьшена в течение периода лечения, в особенности, когда ответ у кота определяется как положительной от такого лечения (например, систолическое артериальное давление кота уменьшается вследствие такого лечения и после этого поддерживается на или ниже определенного уровня даже при уменьшении вводимого дозируемого количества).

В исследованиях, было обнаружено, что коты хорошо переносят фармакодинамически эффективную дозу сартанов. Например, в открытом клиническом исследовании на недиабетических пациентах-людях с гипертонией с протеинурическими нефропатиями, сравнивали влияния на почечные исходы низкой (80 мг один раз в сутки) и высокой дозы (80 мг два раза в сутки) телмисартана. Результаты подтверждали концепцию о том, что более эффективное ингибирование RAAS достигается с помощью высокой дозы 160 мг в сутки. Эта доза соответствует уровню в плазме приблизительно 2800 ± 2400 нг/мл ($C_{\max} \pm CO$), которая превышает недействующие дозы в исследованиях токсичности на таких животных, как собаки и крысы, (брошюра исследователя, неопубликованные данные) Таким образом, полагают, что полученная доза приблизительно 2-3 мг/кг веса тела в сутки будет являться токсичной у котиков. Пилотные токсикологические исследования неожиданно показали, что такая доза (вплоть до 3 мг/кг) является хорошо переносимой у котиков. Как используется в настоящем изобретении, термин "мг/кг" относится к величине дозы в мг на кг веса тела кота.

Кроме того, было обнаружено, что сартаны также эффективно блокируют рецептор ангиотензина II первого типа у котиков. Эта обнаруженные данные являются неожиданными, так как абсолютная биодоступность у котиков является очень низкой и среднее время удержания и период полужизни в плазме являются более короткими у котиков по сравнению с такими показателями у людей. Рассчитанная пероральная биодоступность составляет 33,6% по сравнению с таким показателем у людей. Среднее t_{\max} перорально составляет 0,44 ч и C_{\max} перорально составляет 138,1 нг/мл. Среднее $t_{1/2}$ перорально составляет 2,17 ч. Рассчитанная средняя AUC \rightarrow ~ перорально составляет 150 (нг х ч/мл), и среднее V/f перорально составляет 20,4 л/кг. Рассчитанная средняя AUC \rightarrow ~ внутривенно составляет 385 (нг х ч/мл). Среднее $t_{1/2}$ внутривенно составляет 2,25 ч и среднее V/f перорально составляет 8,8 л/кг. На основании этой информации, которая сейчас была впервые получена, можно сделать вывод о том, что сартаны, предпочтительно телмисартан, можно использовать для лечения котиков с системными заболеваниями, такими как хроническая болезнь почек, такая как, например, хроническая почечная недостаточность, включая хроническое нарушение функции почек.

Таблица 1

Сокращения

Сокращение	Фармакокинетические параметры
AUC	площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость «концентрация/время»
C_{\max}	Максимальная измеренная концентрация в плазме крови
V/f	Объем распределения (V), тогда как f представляет собой абсолютную биодоступность
MRT	среднее время удержания
$t_{1/2}$	конечный период полураспада
t_{\max}	время до достижения C_{\max}

Таким образом, в одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у котиков, где способ включает введение терапевтически

эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) такому коту, нуждающемуся в таком лечении.

Термин "системное заболевание", как используется в настоящем изобретении, обозначает, но не ограничиваясь только ими, сердечно-сосудистое заболевание, такое как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), недостаточность митрального клапана (МН), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП); и другие приобретенные или врожденные сердечные заболевания, например, сердечно-легочные заболевания, системная гипертония, например, гипертония, связанная с заболеваниями почек, хронической почечной недостаточностью и другими сосудистыми заболеваниями, или метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет. Таким образом, в соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у котов путем введения терапевтически эффективного количества указанного антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) такому коту, где системное заболевание выбирают из группы сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), недостаточность митрального клапана (МН), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) и другие приобретенные или врожденные сердечные заболевания, гипертония (включая системную гипертонию), метаболические нарушения, такие как сахарный диабет.

Термин "системная гипертония", как используется в настоящем изобретении, обозначает, но не ограничиваясь только ими, формы гипертонии, связанные с заболеваниями почек, хронической почечной недостаточностью и другими сосудистыми заболеваниями. Например, системная гипертония может включать гипертонию неясной этиологии, гипертонию, связанную с хронической болезнью почек, гипертонию, связанную с гипертироидизмом, контролируемую гипертонию и идиопатическую гипертонию. В частности, системная гипертония (также обозначаемая в настоящем изобретении как гипертония) определяется как устойчивое повышение системного кровяного давления (например, имеющий систолическое артериальное давление или САД 160 мм рт.ст. или больше). Существует классификация гипертонии с разбивкой на два подкласса: первичная (или идиопатическая) гипертония, при которой может быть не идентифицировано первопричинного заболевания, и вторичная гипертония, развивающаяся в качестве осложнения системного заболевания. В последнее время, идиопатическую гипертонию все чаще диагностируют в ветеринарии мелких животных. Наиболее распространенными причинами вторичной гипертонии у котов являются хроническая болезнь почек (ХБП) и гипертироидизм. Другие заболевания, такие как гиперальдостеронизм или феохромоцитома, являются чрезвычайно редкими причинами вторичной гипертонии у котов и обычно приводят к тяжелой и часто резистентной к терапии гипертонии.

Патогенез идиопатической гипертонии у пациентов из семейства кошачьих до настоящего времени не полностью понятен. Тем не менее, полагают, что активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) присутствует у пораженных котов. Полагают, что гипертония, связанная с хроническим заболеванием почек, индуцируется активацией РААС и в конечном итоге продукцией альдостерона. Эффекты опосредуются главным образом с помощью рецептора ангиотензин-II первого типа 1 (АТ-1). Хроническая активация РААС приводит к устойчивой гипертонии вследствие системного сужения сосудов, увеличения внутрисосудистого объема жидкости и активации симпатической нервной системы. Механизм, лежащий в основе гипертонии, вторичной по отношению к гипертироидизму у представителей семейства кошачьих, не изучен, хотя предполагают дисфункцию РААС. У некоторых котов, гипертония присутствует во время диагностики гипертироидизма, в то время как у других гипертония развивается после восстановления эутиреоидного состояния.

Независимо от причины, гипертония может приводить к местному или системному заболеванию посредством разрушающих воздействий на сосудистые русла различных органов. Клинически, повреждение, связанное с гипертонией, часто распознается в глазах, головном мозге, почках, сердце и сосудах. В соответствии с согласительной комиссией ACVIM по гипертонии у собак и котов (Brown и др. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. ACVIM Consensus Statement. J Vet Intern Med 2007; 21: 542-558), поражение этих органов, развивающейся вследствие устойчивого повышения систолического артериального давления (САД), обозначается собирательным термином поражение органа-мишени (ПОМ), где ПОМ относится к большому разнообразию как обратимых, так и необратимых поражений, и от относительно слабых до потенциальных опасных для жизни последствий. Гипертония у котов обладает существенным риском дальнейшего поражения органа. Полагают, что активация и/или дисфункция РААС играет решающую роль в развитии гипертонии у представителей семейства кошачьих по различным причинам. Следовательно, ингибирование РААС рассматривают в качестве обоснованной терапевтической мишени для гипертонических котов либо с идиопатической гипертонией или вторичной гипертонией вследствие ХБП или гипертироидизма.

Таким образом, в другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системной гипертонии (также обозначаемой в настоящем изобретении как гипертония) у котов, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) коту, нуждающемуся в таком лечении, где гипертония связана с одним или несколькими другими системными заболеваниями, включая (но не ограничиваясь только ими) ХБП, гипертироидизм, контролируемую гипертонию и идиопатическую гипертонию.

нию. В дальнейшем варианте осуществления, терапевтически эффективное количество сартана вводят коту в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения. Изменчивость периода лечения может представлять собой суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения, которое составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения. Суточное дозируемое количество сартана может быть снижено для второго периода времени на величину прироста в диапазоне от 0,10 до 0,50 мг/кг веса тела. В одном варианте осуществления, суточное дозируемое количество сартана может быть снижено для второго периода времени на величину прироста в диапазоне от 0,10 до 0,50 мг/кг веса тела кота. Суточное дозируемое количество сартана может быть снижено на основании определенного критерия для кота, такого как измененное систолическое артериальное давление (САД) кота. Например, суточное дозируемое количество сартана может быть снижено, когда значение САД, измеренное для кота, снижается по меньшей мере на 10 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для кота перед первым периодом времени. В другом варианте осуществления, суточное дозируемое количество сартана может быть снижено, когда значение САД, измеренное для кота, составляет не больше, чем заранее определенное или пороговое значение (например, 120 мм рт.ст.). Как описано в настоящем изобретении, суточное дозируемое количество сартана может быть дополнительно снижено в любых подходящих количествах для любых количеств последовательных периодов дозирования и на основании положительного ответа у кота на такое сниженное дозирование.

Для людей, известно, что антагонисты рецептора ангиотензина II первого типа (рецептора АТ1 (сартаны) существенно уменьшают протеинурию как у диабетических, так и недиабетических пациентов, даже у пациентов с незначительной или средней хронической почечной недостаточностью (ХПН). Кроме того, было опубликовано подтверждение эффективного применения антагонистов рецепторов АТ1 для лечения нефропатий при диабете II типа Cupisti A, и др., 2003, *Biomed Pharmacother*; 57 (3-4):169-172; Rysava R, и др., 2005, *Press Monit*; (10(4):207-213; WO92/10182). У котов тубулоинтерстициальный нефрит описан как основной этиологический (>70%) фактора для ХПН, в то время как у людей и собак гломерулонефропатия является более значимой по сравнению с таковой у котов. Поражения клубочков наиболее часто наблюдаются у собак и людей и, следовательно, клинические обнаружения от умеренной до заметной протеинурии, возникающие вследствие потери избирательной проницаемости клубочков, является более распространенными у собак и людей. Тубулоинтерстициальный нефрит, как наблюдается у котов, проявляется меньшей протеинурией. Протеинурия рассматривается в качестве важного прогностического фактора прогрессирования заболевания у людей и собак с самостоятельным заболеванием почек и уменьшение протеинурии связано с улучшенным исходом при клинических исследованиях, что демонтирует защитное действие на почки блокирования RAAS с помощью либо ACE или ARB у людей, страдающих от нефропатий (Karalliede & Viberti, *J Human Hypertension* 2006). Вследствие того факта, что существует меньше протеинурии у котов в связи с тубулоинтерстициальным происхождением ХПН, то уменьшение протеинурии в качестве защитного действия на почки при задержке прогрессирования ХПН может рассматриваться как менее важное у этих видов. Однако, в области клинических исследований, была описана независимая и достоверная корреляция между протеинурией (определяемой как UPC) и выживанием у котов, страдающих от ХПН. Неожиданно, даже у азотемических котов только с незначительной протеинурией (в соотв. с IRIS, UPC<0,25) эта корреляция является очевидной (Syme, Elliot 2006, *J Vet Intern Med*, 20, 528-535).

Таким образом, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления, системное заболевание представляет собой хроническую болезнь почек, предпочтительно хроническую почечную недостаточность, например, как определено в виде стадий II-IV в табл. 2.

Диагностика снижения функции почек, таких как хроническая почечная недостаточность, основана на исключении пре- и постренальных причин и стандартных маркеров в крови, например, мочевины и креатинина в плазме или сыворотке. Аномальные концентрации этих параметров описаны как азотемия. Стандартные маркеры мочи снижения функции почек включают удельный вес мочи, протеинурию и другие (Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, 2005: *Chronic Kidney Disease*, в: Ettinger SJ, Feldman EC (red.) *Textbook of Veterinary Internal Medicine* 6-е издание, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA). Международное общество изучения заболеваний почек (IRIS) разработало систему стадирования на основании азотемии для определения пациентов с ХПН (Polzin DJ, 2006: *Treating feline kidney disease: an evidence-based approach*, *Proceedings of The North American Veterinary Conference*). Основной категорией для стадирования является креатинин в плазме (мг/дл), которая дополняется двумя подкатегориями в зависимости от стадии, отношение белок-креатинин в моче (UPC) и кровяное давление (мм рт.ст.). Для применяемой системы, пациенты семейства кошачьих разделены на стадии для разных вариантов прогрессирующего заболевания почек.

Стадии хронической болезни почек у кошачьих

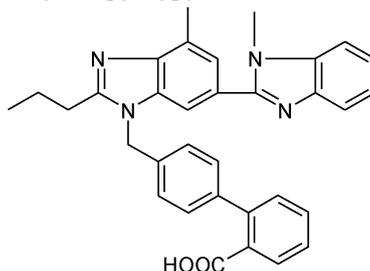
Стадия	Креатинин в плазме (мг/дл)	Комментарии	Подкатегория UPC (независимо от стадии)	Подкатегория систолическое артериальное давление (мм рт.ст., независимо от стадии)
I	< 1,6	Неазотемические: присутствуют некоторые другие почечные отклонения от нормы	< 0,2 = Не-протеинурические	< 150 = минимальный риск повреждения органа-мишени 150-159 = низкий риск повреждения органа-мишени
II	1,6 – 2,8	Слабо азотемические: обычно слабые клинические признаки	0,2 – 0,4 = Пограничные протеинурические	160-179 = умеренный риск повреждения органа-мишени
III	2,9 – 5,0	Умеренно азотемические: много внепочечных клинических признаков	> 0,4 = Протеинурические	≥ 180 = высокий риск повреждения органа-мишени
IV	> 5,0	Тяжелые азотемические: требуются инвазивные методы поддержания жизни		

Как описано в настоящем изобретении, способ профилактики или лечения хронической почечной недостаточности у кошек включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) такому коту, нуждающемуся в таком лечении, и где указанная хроническая почечная недостаточность характеризуется любым из клинических проявлений, как перечислено в табл. 2, или любой их комбинацией. Например, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения кошек, имеющих креатинин в плазме $\geq 1,6$ (мг/дл крови), и/или имеющих протеинурию $\geq 0,2$ (подкатегория UPC), где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) такому коту, нуждающемуся в таком лечении.

Обширный перечень антагонистов рецептора ангиотензина II можно найти на страницах 2-22 заявки WO 92/10182 и страницах 7-18 заявки WO 95/26188, все они включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Антагонисты рецептора ангиотензина II описаны, в частности, в EP-A-253310, EP-A-323841, EP-A-324377, EP-A-420237, EP-A-443983, EP-A-459136, EP-A-475206, EP-A-502314, EP-A-504888, EP-A-514198, WO 91/14679, WO 93/20816, WO 02/092081, US 4,355,040, US 4,880,804 и US 6,028,091. Формами, которые наиболее часто указаны, являются сартаны, такие как кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, тазосартан, телмисартан или валсартан. Особенно предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением являются ирбесартан, лосартан и телмисартан. Все из этих сартанов, или их фармацевтические соли или полиморфы, хорошо известны квалифицированному специалисту в данной области техники, и его применение охватывается объемом настоящего изобретения.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения кошек, страдающих от системного заболевания, предпочтительно от хронической болезни почек, например, хронической почечной недостаточности, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана) такому коту, нуждающемуся в таком лечении, и где антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан) выбирают из группы, включающей: кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, тазосартан, телмисартан или валсартан, предпочтительно ирбесартан, лосартан и телмисартан.

Телмисартан представляет собой антагонист рецептора ангиотензина II, разработанный для лечения гипертонии и других медицинских показаний, как описано в EP-A-502314. Его химическим названием является 4'-[2-н-пропил-4-метил-6-(1-метилбензимидазол-2-ил)-бензимидазол-1-илметил]-бифенил-2-карбоновая кислота, имеющая следующую структуру:



Телмисартан уже продается на рынке под торговым названием Micardis® (Boehringer Ingelheim,

Germany) для лечения / профилактики у людей. Телмисартан также лицензирован в ЕU под торговым названием Semintra® для уменьшения протеинурии, связанной с ХБП у кошек. Он существует в двух полиморфных формах, как описано в WO 00/43370, US 6,358,986 и US 6,410,742. Натриевые соли телмисартана и его сольват, гидрат и гемигидрат описаны в WO 03/037876.

Таким образом, в соответствии с дальнейшим вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у кошек, такого как хроническая болезнь почек, например, хроническая почечная недостаточность, где способ включает введение терапевтически эффективного количества телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли, предпочтительно телмисартана, как указано выше.

Как уже было указано в настоящем изобретении, неожиданно было обнаружено, что применение телмисартана эффективно ингибирует чувствительность к давлению рецептора ангиотензина II у кошек. Кроме того, было обнаружено, что дозы менее чем 0,05 мг телмисартана на кг веса тела кота приводят к ингибированию чувствительности к кровяному давлению приблизительно на 75% у большинства тестируемых кошек. Кроме того, было проведено исследование у лабораторных кошек для анализа индуцированного повышения Ангиотензином II диастолического кровяного давления перед и после введения телмисартана. Этот тест был разработан для оценки потенциальной эффективности, а также продолжительности действия сартанов, в частности телмисартана у кошек. Приблизительно через 24 ч после последнего перорального дозирования, чувствительность к диастолическому кровяному давлению на повышение внутривенных доз Ангиотензина II была существенно уменьшена, когда целевая доза телмисартана была сопоставима с Плацебо. Таким образом, можно сделать вывод о том, что введение целевой дозы, несмотря на короткий элиминационный период полувыведения и биодоступность, у кота, вводимая один раз в сутки, способно проявить предполагаемое фармакодинамическое действие и продолжительность.

Таким образом, в соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у кошек, предпочтительно хронической болезни почек, например, хронической почечной недостаточности, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) (сартана), предпочтительно телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли, такому коту, нуждающемуся в таком лечении, где терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг веса тела. Предпочтительно, указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 8 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 4 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,3 до приблизительно 3 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,4 до приблизительно 2,5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,75 до приблизительно 1,5 мг/кг веса тела. Таким образом, указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) составляет, например, 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, и т.д.; 0,11, 0,12, 0,125, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2, и т.д.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3 и т.д. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9 и т.д.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 и т.д.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 и т.д.; ... 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 и т.д.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 и т.д.; ... ; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 и т.д.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 мг/кг веса тела. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1), предпочтительно телмисартан может вводиться один раз, два раза или три раза в сутки в суточной дозировке, как указано выше.

В случаях если антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) вводят парентеральным путем, то указанный антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1), предпочтительно телмисартан вводят в дозировке от приблизительно 0,01 до приблизительно 4 мг/кг веса тела. Предпочтительно, указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) составляет от приблизительно 0,05 до приблизительно 3 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 2,5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,15 до приблизительно 2,0 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 1,5 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 1,25 мг/кг веса тела. Таким образом, указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1) составляет, например, 0,01, 0,02, 0,03, ... 0,08, 0,09, 0,1, и т.д.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2, и т.д.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3 и т.д. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9 и т.д.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 и т.д.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 и т.д.; ... 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 и т.д.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 и т.д.; 3,1, 3,2, 3,3, ... 3,8, 3,9, 4 мг/кг веса тела. Антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1), предпочтительно телмисартан может вводиться один раз, два раза или три раза в сутки в суточной дозировке, как указано выше.

В случаях если антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (AT-1), предпочтительно телмисартан, вводят путем орального, ректального, назального или ингаляционного пути, предпочтительной

является дозировка от приблизительно 0,03 до приблизительно 10 мг/кг веса тела. Предпочтительно указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) составляет приблизительно 0,10 - приблизительно 8 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно приблизительно 0,20 - приблизительно 7,5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 7,0 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 6,0 мг/кг веса тела, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,25 до приблизительно 5 мг/кг веса тела. Таким образом, указанное терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) составляет, например, 0,03, 0,04, 0,05, ... 0,08, 0,09, 0,1, и т.д.; 0,11, 0,12, 0,13, ... 0,18, 0,19, 0,2, и т.д.; 0,21, 0,22, 0,23, ... 0,28, 0,29, 0,3 и т.д. ... ; 0,81, 0,82, 0,83, ... 0,88, 0,89, 0,9 и т.д.; 0,91, 0,92, 0,93, ... 0,98, 0,99, 1,0 и т.д.; 1,01, 1,02, 1,03, ... 1,08, 1,09, 1,1 и т.д.; ... 1,1, 1,2, 1,3, ... 1,8, 1,9, 2,0 и т.д.; 2,1, 2,2, 2,3, ... 2,8, 2,9, 3,0 и т.д.; ... ; 8,1, 8,2, 8,3, ... 8,8, 8,9, 9,0 и т.д.; 9,1, 9,2, 9,3, ... 9,8, 9,9, 10 мг/кг веса тела. Телмисартан может вводиться один раз, два раза или три раза в сутки в суточной дозировке, как указано выше.

В соответствии с другим аспектом осуществления изобретения, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у кошек, такого как хроническая болезнь почек, например, хроническая почечная недостаточность, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана), предпочтительно телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли, такому коту, нуждающемуся в таком лечении, где терапевтически эффективное количество такого антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) вводят в терапевтически эффективном количестве, которое приводит к кумулятивной внутривенной концентрации по меньшей мере 0,025 мг/кг веса тела (вг) Предпочтительно, указанный антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан), предпочтительно телмисартан вводят в кумулятивной внутривенной концентрации по меньшей мере 0,05 мг/кг веса тела, более предпочтительно 0,1 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 0,15 мг/кг веса тела еще более предпочтительно 0,2 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 0,25 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 0,40 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 0,5 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 0,75 мг/кг веса тела, еще более предпочтительно 1 мг/кг веса тела. Верхние пределы кумулятивной внутривенной концентрации приблизительно 1 мг/кг веса тела являются хорошо переносимыми, однако, кумулятивные внутривенные концентрации вплоть до 5, 4, 3 и 2 мг/кг веса тела также охватываются объемом настоящего изобретения, а также любая дополнительная более высокая нетоксическая кумулятивная внутривенная концентрация указанного антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана). Квалифицированный специалист в данной области техники, на основании сведений, раскрытых в настоящем изобретении, сможет определить такую верхнюю нетоксическую кумулятивную внутривенную концентрацию с помощью стандартных методик.

Необязательно, антагонист рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартан), предпочтительно телмисартан, может вводиться в комбинации с другими лекарственными средствами. Такие другие лекарственные средства представляют собой, например, блокаторы Са каналов (например, амлодипин), бета-блокаторы (например, атенолол, карведиол), кардиотонические Са-сенситизирующие средства (например, пимобendan, левосимендан), селективные ингибиторы If-тока (то есть цилобрадин, ивабрадин), ингибиторы АСЕ (например, рамиприл, беназеприл, эналаприл); лекарственные средства для лечения ожирения (такие как производные амфетамина, сибутрамин, орлистат, римонабат) и другие. Таким образом, в соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения системного заболевания у кошек, предпочтительно хронической болезни почек, например, хронической почечной недостаточности, где способ включает введение терапевтически эффективного количества антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана), предпочтительно телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли, совместно с другим активным веществом, такому коту, нуждающемуся в таком лечении, где указанное дополнительное активное вещество представляет собой блокатор Са каналов (например, амлодипин), бета-блокатор (например, атенолол, карведиол), кардиотоническое Са-сенситизирующее средство (например, пимобendan, левосимендан), селективный ингибитор If-тока (то есть цилобрадин, ивабрадин), ингибитор АСЕ (например, рамиприл, беназеприл, эналаприл); лекарственное средство для лечения ожирения (такое как производные амфетамина, сибутрамин, орлистат, римонабат) и другие.

Телмисартан и другие активные соединения могут вводиться перорально в виде многих различных дозированных форм, то есть они могут быть приготовлены с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, пастилок, троше, леденцов, порошков, спреев, водных суспензий, эликсиров, сиропов и других. Такие носители включают твердые разбавители или наполнители, стерильные водные среды и различные нетоксичные органические растворители. Кроме того, такие пероральные фармацевтические препараты могут быть подходяще подслащены и/или ароматизированы с помощью различных типов агентов, которые обычно используют для этих целей. В целом, соединения согласно настоящему изобретению присутствуют в таких пероральных дозированных формах при концентрациях на уровнях от приблизительно 0,5% до приблизительно 90% по весу общей композиции, в количествах, которых достаточно для обеспечения желательных дозируемых единиц. Другие под-

ходящие дозированные формы для соединений согласно настоящему изобретению включают препараты с контролируемым высвобождением и устройства, которые известны для практикующих специалистов в данной области техники.

Для перорального введения, могут применяться таблетки, содержащие различные наполнители, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат кальция могут применяться вместе с различными дезинтеграторами, такими как крахмал и предпочтительно картофельный крахмал или крахмал из тапиоки, альгиновая кислота и определенный комплексный силикат, совместно со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и камедь. Дополнительно, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк или составы сходного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах; включая лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, то их существенный активный компонент можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, окрашивающими веществами или красителями, и, по желанию, эмульгирующие агенты и/или вода, этанол, пропилен гликоль, глицерин и различные подобные их комбинации.

Для парентерального введения, можно применять растворы соединений в кунжутном или арахисовом масле или в водном пропиленгликоле, а также стерильные водные растворы соответствующих фармацевтически приемлемых солей. Такие водные растворы должны быть подходящим образом забуферены, при необходимости, и жидкий разбавитель придает изотоничность с подходящим физиологическим раствором или глюкозой. Эти предпочтительные водные растворы являются особенно подходящими для внутривенных, внутримышечных и подкожных инъекций. В связи с этим, применяемые стерильные водные среды легко могут быть получены с помощью стандартных методик, хорошо известных квалифицированному специалисту в данной области техники. Например, дистиллированная вода изначально используется в качестве жидкого разбавителя и конечный препарат пропускают через подходящий бактериальный фильтр, такой как фильтр из пористого стекла или диатомовая земля или фильтр из неглазурованного фарфора. Предпочтительные фильтры этого типа включают фильтр Беркефельда, Шамберлана и металлический фильтр Зейтца с асбестовым диском, где жидкость засасывают в стерильный контейнер с помощью вакуум-насоса. При приготовлении этих инъекционных растворов следует осуществлять необходимые стадии для обеспечения получения конечных продуктов в стерильных условиях.

Для трансдермального введения, дозированная форма конкретного соединения или соединений может включать, например, растворы, лосьоны, мази, кремы, гели, суппозитории, составы с замедленным высвобождением с ограничением скорости и устройства для их введения. Такие дозированные формы конкретного соединения или соединений и могут включать этанол, воду, усилитель проникновения и инертные носители, такие как гелеобразующие материалы, минеральное масло, эмульгирующие агенты, бензиловый спирт и другие.

Эти заранее приготовленные комбинации активных веществ обычно инкорпорируют с одним или несколькими адьювантами для приготовления препарата, такими как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция, лактоза, кроскармеллоза натрия (натриевая соль карбоксиметилового эфира целлюлозы, поперечно сшитая), кросповидон, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения), кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидон), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или крахмал, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, тальк, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы, поливинилацетат, вода, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жировые вещества, такие как твердый жир или их подходящие смеси, в подходящих галеновых препаратах, таких как непокрытые или покрытие оболочкой таблетки, капсулы, порошки, суспензии или суппозитории.

Таблетки могут быть получены, например, путем смешивания активного вещества или веществ с одним или несколькими наполнителями и последующего их прессования. Таблетки также могут состоять из нескольких слоев.

Примерами наполнителей являются

инертные разбавители, такие как маннит, сорбит, ксилит, сахароза, карбонат кальция, фосфат кальция и лактоза;

дизинтеграторы, такие как кроскармеллоза натрия (натриевая соль карбоксиметилового эфира целлюлозы, поперечно сшитая), кросповидон, натрия крахмала гликолят, гидроксипропилцеллюлоза (с низкой степенью замещения) и кукурузный крахмал;

связующие, такие как поливинилпирролидон, сополимеры винилпирролидона с другими производными винила (коповидон), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или крахмал;

смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарилфумарат натрия и тальк;

агенты для достижения замедленного высвобождения, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы и поливинилацетат; и

фармацевтически разрешенные красители, такие как цветные оксиды железа.

Кроме того, если телмисартан используют в комбинации с другим лекарственным средством, используемым для профилактики или лечения системного заболевания, предпочтительно хронической болезни почек, например, хронической почечной недостаточности у кошек, то фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением может представлять собой набор, который включает

первый компартмент, содержащий фармацевтическую композицию, включающую терапевтически эффективное количество телмисартана или его физиологически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей; и

второй компартмент, содержащий другое лекарственное средство, используемое для профилактики или лечения системного заболевания, предпочтительно хронической почечной недостаточности, или его физиологически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей.

Предпочтительный набор содержит один или несколько блокаторов Са-каналов (например, амлодипин), бета-блокаторов (например, атенолол, карведиол), кардиотонических- Са-сенсibiliзирующих средств (например, пимобендан, левосимендан), селективных ингибиторов I_f-тока (то есть цилобрадин, ивабрадин), ингибиторов АСЕ (например, рамиприл, беназеприл, эналаприл); лекарственных средств для лечения ожирения (таких как производные амфетамина, сибутрамин, орлистат, римонабат) и других, во втором компартменте.

В соответствии с дальнейшим аспектом, настоящее изобретение также относится к применению антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартана), предпочтительно телмисартана для приготовления фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество указанного антагониста рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) для лечения системного заболевания у кошек.

Предпочтительно системное заболевание выбирают из группы сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), недостаточность митрального клапана (МК), гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) и другие приобретенные или врожденные сердечные заболевания, системная гипертензия, например, гипертензия, связанная с заболеваниями почек, хроническая болезнь почек (ХБП) и другие сосудистые заболевания, метаболические нарушения, такие как сахарный диабет. Например, системное заболевание представляет собой системную гипертензию, связанную с одним или несколькими заболеваниями, такими как ХБП, гипертириозидизм, контролируемая гипертензия и идиопатическая гипертензия.

Предпочтительные сартаны представляют собой те, которые указаны в качестве примеров выше. Наиболее предпочтительным является применение телмисартана или любой его фармацевтически приемлемой соли, такой как Micardis® или Semintra®. Предпочтительные дозы, которые могут использоваться в соответствии с изобретением, представляют собой те дозы, которые указаны выше. Предпочтительными путями введения являются пероральный, буккальный, перантеральный, назальный, ректальный или местный, в то время как пероральное введение является наиболее предпочтительным. Парентеральное введение могут включать подкожные, внутривенные, внутримышечные и внутригрудные инъекции и инфузии.

В другом варианте осуществления изобретения, введение дозировки сартана (например, телмисартана) регулируется во время лечения коша и исходя из состояния, связанного с кошем. Регуляция дозировки может модифицироваться после определенных периодов лечения и в зависимости от измеряемого изменения (например, улучшения) физического состояния у коша. Например, при лечении коша в связи с гипертензией (например, гипертензией, связанной с одной или несколькими из ХБП, гипертириозидизма, контролируемой гипертензии и идиопатической гипертензии), сартан может вводиться кошу в исходном дозируемом количестве (например, любого из подходящих дозируемых количеств, как было ранее описано в настоящем изобретении) и затем модифицироваться после определенного периода времени, где модификация дозируемого количества может быть осуществлена, исходя из измеренного систолического артериального давления (САД) коша. САД коша может быть измерено любым подходящим способом (например, используя манжету для измерения кровяного давления, обернутую вокруг хвоста или конечности коша). В типичных вариантах осуществления (например, такие как определенные примеры, описанные в настоящем изобретении), начальное суточное дозируемое количество может вводиться кошу в течение определенного периода времени, где САД коша определяют после такого периода времени. В том случае, когда определенное САД коша не превышает пороговое значение, то суточное дозируемое количество может быть уменьшено или снижено на меньшее количество. Дальнейшие уменьшения или снижения дозировок суточных дозируемых количеств может быть осуществлено в схеме дозирования в том случае, когда САД коша остается ниже порогового значения и/или снижается еще ниже порогового значения. Альтернативно, в других вариантах осуществления, суточное дозируемое количество также может быть повышено или увеличена доза в том случае, если САД, определенное для коша, представляет собой значение, превышающее пороговое значение на заранее установленное количество. Дозировки могут вводиться с помощью любых подходящих путей, таких как те, которые были описаны ранее в настоящем изобретении (например, перорально, парентерально и т.д.) и может в дальнейшем быть представлено в

любой подходящей форме (например, твердой или жидкой) и комбинироваться с любым другим подходящим активным компонентом или любым другим наполнителем или другим веществом, как было ранее указано в настоящем изобретении.

В соответствии с дальнейшим аспектом настоящего изобретения, настоящее изобретение относится к антагонисту рецептора ангиотензина II первого типа (АТ-1) (сартану), предпочтительно телмисартану или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в способе лечения гипертонии у кота, где терапевтически эффективное количество сартана вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения, суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество сартана снижено для второго периода времени после первого периода времени в течение периода лечения. В специфическом варианте осуществления указанная гипертония представляет собой гипертонию, которая ассоциирована с хроническим заболеванием почек или гипертироидизмом или указанная гипертония представляет собой идиопатическую гипертонию.

В типичном варианте осуществления, начальное дозируемое количество сартана может вводиться коту для лечения гипертонии в количестве приблизительно 0,10 - приблизительно 8,0 мг/кг, например, приблизительно 0,10 - приблизительно 5,0 мг/кг, приблизительно 0,75 - приблизительно 5,0 мг/кг, или приблизительно 1,0 - 3,0 мг/кг (например, приблизительно 1,5 мг/кг или приблизительно 2,0 мг/кг), где такое дозируемое количество может вводиться один раз, два раза или три раза (трижды) в сутки. Например, суточное дозируемое количество сартана, которое вводится коту, может составлять приблизительно 0,10 - приблизительно 8,0 мг/кг, например, от приблизительно 1,0 до приблизительно 4,0 мг/кг, от приблизительно 2,0 до приблизительно 3,0 мг/кг, и т.д. Уменьшение или снижение суточной дозировки (а также увеличение или повышение суточной дозировки) между первым заранее определенным или указанным периодом времени и вторым (последующим) указанным периодом времени может представлять собой любое подходящее количество, например, изменение суточной дозировки или поэтапное (инкрементное) изменение (то есть инкрементное увеличение или снижение или, другими словами, увеличение или снижение на заранее установленное или шаговое количество) в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 1,0 мг/кг, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг/кг, и т.д. Например, изменения титрования суточной дозировки между первым заранее установленным периодом и вторым (последующим) заранее установленным периодом времени может быть модифицировано или подогнано на дельта или инкрементное (понижающее или увеличивающее) изменение приблизительно 1,0 мг/кг, приблизительно 0,9 мг/кг, приблизительно 0,8 мг/кг, приблизительно 0,75 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,125 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг, 0,05 мг/кг или в любой другой подходящей инкрементной величине (то есть любая другая установка снижения или установка увеличения количества).

Суточное дозируемое количество сартана, вводимое коту, может регулироваться через любое выбранное число временных интервалов. Например, начальный период времени (например, период времени, включая день один лечения) для начального суточного дозируемого количества сартана, вводимого коту для лечения гипертонии, может составлять от приблизительно 1 дня до приблизительно 30 дней или больше, например, от приблизительно 5 дней до приблизительно 28 дней, от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней, и т.д. После окончания начального периода времени, может быть проведена корректировка для суточного дозируемого количества для второго или последующего периода времени, которое может составлять от приблизительно 1 дня до приблизительно 30 дней или больше, например, от приблизительно 5 дней до приблизительно 28 дней, от приблизительно 7 дней до приблизительно 14 дней, и т.д. Любое дополнительное количество последующих периодов времени для корректировки суточной дозировки может быть осуществлено дополнительно, если это является желательным и исходя из эффективности лечения. В некоторых вариантах осуществления, общий период лечения, во время которого кота можно лечить с применением изменяемых суточных дозируемых количеств (например, в течение определенных периодов времени) может составлять по меньшей мере приблизительно 120 дней (например, период лечения может продолжаться по меньшей мере 3 месяцев, по меньшей мере 4 месяцев, по меньшей мере 5 месяцев, по меньшей мере 6 месяцев, и т.д.).

Было определено, что способы лечения или профилактики гипертонии у котов путем введения сартана (включая модификацию дозировки сартана в течение периода лечения) являются эффективными для котов различного возраста. Однако, не было проведено исследования для определения эффективностей таких способов для кота в возрасте меньше 9 месяцев. Таким образом, способы лечения, описанные в настоящем изобретении, предпочтительно предназначены для котов, имеющих возраст по меньшей мере 9 месяцев (то есть возраст 9 месяцев и старше). Кроме того, способы лечения, описанные в настоящем изобретении, исключают котов, имеющих возраст менее 9 месяцев.

Как указано в настоящем изобретении, для лечения или профилактики гипертонии для кота путем введения сартана коту, САД кота можно использовать в качестве критерия для определения того, может ли быть проведена корректировка суточной дозировки коту. В типичных вариантах осуществления, может являться желательным корректировать суточную дозировку сартана, вводимого коту, если САД кота снижается ниже (для понижающего титрования или снижения дозировки) первого порогового значения

или повышается выше (для повышающего титрования или увеличения дозировки) второго порогового значения. Например, в сценарии, при котором, после начального периода лечения, САД kota снижается ниже или составляет не больше, чем первое пороговое значение, суточное дозируемое количество для введения коту может быть уменьшено на любое количество (например, любое из инкрементных значений дозировок, как указано в настоящем изобретении). Примерное пороговое значение САД может быть установлено, например, в диапазоне от приблизительно 120 мм рт.ст. до приблизительно 170 мм рт.ст. Например, пороговое значение САД может быть установлено на уровне не больше, чем приблизительно 170 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 165 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 160 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 155 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 150 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 145 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 140 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 135 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 130 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 125 мм рт.ст., не больше, чем приблизительно 120 мм рт.ст. или любые значения в этом диапазоне.

Альтернативно, или в комбинации с установлением порогового значения САД, изменение значения САД или значения дельта САД (где изменение или дельта представляет собой отличие между двумя значениями САД) для kota также может вызывать модификацию суточного дозируемого количества, вводимого коту. Например, изменение значения САД, которое может вызывать изменение дозируемого количества, вводимого коту, может составлять от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 150 мм рт.ст., от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 100 мм рт.ст., от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 80 мм рт.ст., от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 50 мм рт.ст., от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 30 мм рт.ст., от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 20 мм рт.ст., от приблизительно 20 мм рт.ст. до приблизительно 150 мм рт.ст., от приблизительно 20 мм рт.ст. до приблизительно 100 мм рт.ст., от приблизительно 20 мм рт.ст. до приблизительно 80 мм рт.ст., от приблизительно 20 мм рт.ст. до приблизительно 50 мм рт.ст., от приблизительно 20 мм рт.ст. до приблизительно 30 мм рт.ст., или от приблизительно 30 мм рт.ст. до приблизительно 5 мм рт.ст. до приблизительно 30 мм рт.ст., например, от приблизительно 10 мм рт.ст. до приблизительно 25 мм рт.ст., с дальнейшими примерами изменения значения САД по меньшей мере на приблизительно 5 мм рт.ст., по меньшей мере на приблизительно 10 мм рт.ст., по меньшей мере на приблизительно 15 мм рт.ст., по меньшей мере на приблизительно 20 мм рт.ст., по меньшей мере на приблизительно 25 мм рт.ст., или по меньшей мере на приблизительно 30 мм рт.ст.

В предпочтительных вариантах осуществления, осуществляют способы регуляции (изменения дозируемого количества) путем введения сартана коту в виде жидкого препарата (например, любого подходящего типа жидкого препарата, которые ранее были описаны в настоящем изобретении). В таких вариантах осуществления, может быть обеспечен подходящий диспенсер для облегчения введения изменяемых дозируемых количеств. Однако, также могут быть осуществлены способы регуляции путем введения сартана в виде твердого препарата (например, в виде таблетки).

Для жидких препаратов, может быть обеспечен набор, который включает компартмент, содержащий жидкий препарат фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество телмисартана или его физиологически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей, и подходящий диспенсер для диспергирования дозировок коту в различных количествах в соответствии с режимом дозирования, как описано в настоящем изобретении. Другими словами, обеспечивается подходящий диспенсер для облегчения изменения дозируемого количества (например, снижения /уменьшения или повышения /увеличения дозы) на основании изменения физического состояния (например, изменения САД) kota во время осуществления лечения.

Подходящий диспенсер для жидкого препарата содержит шприц, включающий напечатанную шкалу или деления шкалы на цилиндре шприца, определяющие любое подходящее число объемных инкрементов для жидкого препарата, подлежащих отбору в цилиндре шприца для введения коту. В типичном варианте осуществления, шприц имеет размер в диапазоне от 1,0 мл до 6,0 мл или больше (например, от 2,0 мл до 5,0 мл) и дополнительно включает градуировки с делениями (шагом) 0,05 мл, с делениями 0,1 мл, с делениями 0,25 мл, с делениями 0,50 мл, и/или с любыми другими подходящими градуировками или делениями. Путем обеспечения жидкого препарата, имеющего подходящую концентрацию сартана в растворе, такие объемные инкременты шприца являются подходящими для предоставления возможности введения сартана коту в различных дозируемых количествах (например, от 0,1 до 8,0 мг/кг) на основании веса kota.

Некоторые неограничивающие примеры схем понижения доз (которые также более подробно описаны в примерах 4-6 ниже) являются следующими.

А. Сартан (например, телмисартан) вводят в жидкой форме (например, используя раствор 10 мг/мл телмисартана, и дозирующий шприц объемом 2 мл, размеченный по 0,10 мл или меньшими делениями) коту для лечения или профилактики гипертонии в суточном дозируемом количестве 3,0 мг/кг (например, в виде двух доз в сутки, каждая с дозируемым количеством, составляющим 1,5 мг/кг) в течение начального периода 14 дней. Суточное дозируемое количество модифицировали, сходя из измерений САД kota, например, при периодических ветеринарных визитах (например, каждые 2-4 недели). Кот может иметь гипертонию, связанную с хронической болезнью почек (ХБП), гипертонию, связанную с гипертиреозом

мом, контролируруемую гипертонию и/или идиопатическую гипертонию. Изначально (например, при или перед первым ветеринарным визитом в день 0), измеряли исходное САД кота. После начального 14-дневного периода лечения (например, при втором ветеринарном визите, таком как в День 14 периода лечения), суточное дозируемое количество снижали или уменьшали до 2,0 мг/кг (например, в виде одной дозы в сутки). Суточная дозировка может быть дополнительно снижена, в зависимости от значения САД, измеренного для кота (например, при третьем визите, таком как в День 28 периода лечения). Например, снижение САД относительно исходного значения САД (полученного для кота перед начальным периодом введения сартана) по меньшей мере на 20 мм рт.ст. может приводить к снижению суточной дозировки. Альтернативно (или в комбинации с измеренным снижением САД относительно исходного уровня САД), снижение САД до значения не больше, чем пороговое значение (где пороговое значение составляет, например, 120 мм рт.ст.) может приводить к снижению суточной дозировки. Суточная дозировка может быть снижена приблизительно на 1,0 мг/кг или меньше (например, приблизительно на 0,5 мг/кг, приблизительно на 0,4 мг/кг, приблизительно на 0,3 мг/кг, приблизительно на 0,25 мг/кг, приблизительно на 0,2 мг/кг, приблизительно на 0,15 мг/кг, приблизительно на 0,125 мг/кг, приблизительно на 0,1 мг/кг или приблизительно на 0,05 мг/кг). Периодически, дозировка может быть дополнительно снижена на такие же или другие инкрементные величины (например, при втором визите, третьем визите, и т.д. периода лечения) исходя из того, будет ли кот поддерживать значение САД на уровне не больше, чем пороговое значение и/или поддерживать снижение САД по меньшей мере на приблизительно 20 мм рт.ст. в течение достаточного периода времени (например, 14 дней или меньше). В этом примере, исходная суточная дозировка составляет 3,0 мг/кг, и такая суточная дозировка может быть снижена или уменьшена (на основании достаточного снижения САД) до значения суточной дозировки в диапазоне от 0,125 мг/кг до 2,0 мг/кг. Например, суточная дозировка может быть уменьшена с 3,0 мг/кг → 2,0 мг/кг → 1,0 мг/кг → 0,5 мг/кг, и т.д., где осуществляют такое снижение дозировки, когда значение САД кота после определенного периода времени (например, 14 дней или меньше) поддерживается на уровне не больше, чем пороговое значение (например, не больше, чем 120 мм рт.ст.) и/или поддерживается при значении, ниже, чем по меньшей мере приблизительно 20 мм рт.ст. от исходного значения САД для кота. В специфическом примере варианта осуществления, суточное дозируемое количество для кота может быть установлено на уровне 2,0 мг/кг (например, однократная суточная дозировка), где САД для кота поддерживается в пределах 120-180 мм рт.ст., и в дальнейшем дозировка снижается (например, до 1,5 мг/кг → 1,0 мг/кг → 0,5 мг/кг), если САД для кота поддерживается на уровне не больше, чем 120 мм рт.ст. Период лечения для кота может составлять, например, 26 недель (то есть 6 месяцев) с визитами каждые 2-4 недели для определения того, будет ли осуществляться корректировка суточной дозировки сартана на основании значения САД, измеренного для кота (например, где суточная дозировка может быть снижена на основании значения САД для кота при поддержании на уровне не больше, чем 120 мм рт.ст.).

Б. Сартан (например, телмисартан) вводят в жидкой форме (например, используя 4 мг/мл раствора телмисартана, и дозирующий шприц объемом 5 мл, размеченный по 0,25 мл или меньшие деления) коту для лечения или профилактики гипертонии в суточном дозируемом количестве 2,0 мг/кг (например, в виде одной дозы в сутки) в течение начального периода 28 дней. Суточное дозируемое количество модифицировали, сходя из измерений САД кота, например, при периодических ветеринарных визитах (например, каждые 2-4 недели). Кот может иметь гипертонию, связанную с хронической болезнью почек (ХБП), гипертонию, связанную с гипертириозом, контролируруемую гипертонию и/или идиопатическую гипертонию. После начального периода, суточная дозировка снижена или уменьшается, если кот имеет САД не больше, чем 160 мм рт.ст. Снижение суточной дозировки может осуществляться с шагом 1,0 мг/кг или меньше (например, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 0,4 мг/кг, приблизительно 0,3 мг/кг, приблизительно 0,25 мг/кг, приблизительно 0,2 мг/кг, приблизительно 0,15 мг/кг, приблизительно 0,125 мг/кг, приблизительно 0,1 мг/кг или приблизительно 0,05 мг/кг). Например, исходная суточная дозировка 2,0 мг/кг может быть снижена или уменьшена до 1,5 мг/кг, если САД кота составляет не больше, чем 160 мм рт.ст. Также могут быть осуществлены дальнейшие последующие снижения или уменьшения суточной дозировки (например, 1,5 мг/кг → 1,0 мг/кг → 0,5 мг/кг) в схеме лечения, если САД кота поддерживается на уровне не больше, чем 160 мм рт.ст. в течение достаточного периода времени (например, от 2-4 недель) между визитами (например, между настоящим визитом и предыдущим визитом) и при настоящей суточной дозировке. В этом примере, исходная суточная дозировка составляет 2,0 мг/кг, и такая суточная дозировка может быть снижена или уменьшена (на основании достаточного снижения САД) до значения суточной дозировки в диапазоне от 0,125 мг/кг до 2,0 мг/кг (например, от 0,5 мг/кг до 2,0 мг/кг), когда значение САД для кота составляет не больше, чем пороговое значение (например, САД не больше, чем 160 мм рт.ст.).

При определенных сценариях, дозировка может быть увеличена или повышена после снижения или уменьшения в течение предшествующего части периода лечения, если САД кота повышалось до нежелательного значения или на нежелательное количество. Например, принимая во внимание сценарий, при котором суточное дозируемое количество сартана коту было снижено от 3,0 мг/кг в сутки до 1 мг/кг в сутки (вследствие снижения САД до не больше, чем 120 мм рт.ст. и/или снижения от исходного САД по

меньшей мере на 20 мм рт.ст.). В течение последующего периода времени (например, в течение 14 дней снижения дозировки), если САД кота существенно повышалось (например, текущее САД составляло 120 мм рт.ст. или больше или текущее САД перестает быть по меньшей мере на 20 мм рт.ст. меньшим за исходное САД), то суточная дозировка сартана для кота может быть увеличена или повышена до большего значения (например, исходного количества, или до 3,0 мг/кг или до 2,0 мг/кг). В течение следующего периода, во время которого измеряют САД кота, можно осуществлять необязательную дополнительную корректировку (снижение или увеличение) суточной дозировки в зависимости от ответной реакции у кота на изменение дозировки (исходя из измеренного в настоящее время САД отн. измеренного ранее САД и/или исходного САД).

Как было указано ранее, может быть обеспечен набор, который включает герметичную систему для жидкого препарата фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество сартана (например, телмисартана или его физиологически приемлемой соли) и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей, и подходящий диспенсер для диспергирования дозировок коту в различных количествах в соответствии с режимом дозирования (например, снижение дозы, увеличение дозы, и т.д.), как описано в вариантах осуществления изобретения, раскрытых в настоящем изобретении. Пример варианта осуществления набора представлен на фигурах 6А и 6В. Со ссылкой на фигуру 6А, набор включает шприц, содержащий цилиндр 10 и поршень 20, выполненный с возможностью подгонки с помощью трения движения или вставления телескопическим образом в цилиндр 10 (для облегчения всасывания поршня для втягивания жидкости в цилиндр и выдавливания потока жидкости из цилиндра через поршень), флакон или контейнер 40, и вставной адаптер 30, выполненный для облегчения отбора жидкости в цилиндр 10 из открытого конца контейнера 40 при использовании. Компоненты шприца и контейнера могут быть сконструированы из любых подходящих материалов, приемлемых для обеспечения эффективного функционирования компонентов для доставки желательного дозируемого количества сартана коту, подвергаемого лечению. Например, цилиндр 10 может быть сконструирован из полипропиленового материала, поршень 20 может быть сконструирован из полиэтиленового материала высокой плотности, вставной адаптер 30 может быть сконструирован из полиэтиленового материала низкой плотности, и контейнер 40 может быть сконструирован из полиэтиленового материала высокой плотности. Дополнительно, компоненты шприца и контейнера могут иметь подходящие размеры и геометрические конфигурации, которые облегчают подходящую интерактивность друг с другом и подходящие эксплуатационные характеристики во время введения раствора сартана коту, подвергаемому лечению. В типичном варианте осуществления, контейнер 40 имеет объемную вместимость по меньшей мере приблизительно 45 мл и содержит 10 мг/мл раствора телмисартана. Контейнер 40 дополнительно включает крышку (не показана) для закрытия открытого конца контейнера в течение периодов неиспользования.

Компоненты шприца и контейнера могут дополнительно иметь любые размеры (длину, ширину, внутренний диаметр, внешний диаметр, и т.д.), подходящие для их предназначенных целей. В качестве примера, цилиндр 10 может иметь длину 87 мм - 89 мм, внешний диаметр 8,0 мм - 8,6 мм и внутренний диаметр 6,6 мм - 6,8 мм, где такие размеры предоставляют возможность цилиндру удерживать по меньшей мере 2,0 мл раствора. Поршень 20 и другие компоненты контейнера также могут иметь подходящие размеры, которые облегчают подходящее сцепление и/или взаимодействие с цилиндром шприца.

Цилиндр шприца 10 включает открытый конец 15, через который всасывается раствор (через поршень 20) из контейнера 40. Открытый конец цилиндра 15 имеет форму усеченного конуса, которая соответствует геометрической форме и размеру (ам) с соответствующим центральным отверстием 35 адаптера 30, где центральное отверстие адаптера 35 простирается через адаптер (например, вдоль центральной оси адаптера). В частности, внутренние поверхности стенок, устанавливающие центральное отверстие адаптера 35, соответствуют по размеру (ам) и форме таким образом, что открытый конец цилиндра 15 вставлен в центральное отверстие адаптера 35, открытый конец цилиндра с трением и плотно прилегает к центральному отверстию адаптера. Фрикционное зацепление между открытым концом цилиндра 15 и внутренними поверхностями стенок центрального отверстия адаптера 35 может дополнительно обеспечивать герметичный водонепроницаемый замок между подогнанными частями поверхностей между цилиндром 10 и адаптером 30 таким образом, что жидкость проходит только из контейнера 40, через центральное отверстие адаптера 35, и в цилиндр 10 через его открытый конец 15. Со ссылкой на фигуру 6В, цилиндр 10 дополнительно включает метки на его наружной поверхности, которые облегчают всасывание точного количества раствора сартана из контейнера 40 в цилиндр с шагом 0,1 мл. В частности, метки расположены с шагом 0,1 мл от 0 до 2,0 мл. Такие пошаговые метки, в комбинации с количеством сартана в растворе в контейнере 40, облегчают введение дозировок сартана коту в любых подходящих количествах, как описано в настоящем изобретении (включая снижение дозы и увеличение дозы в любых подходящих количествах, как описано в настоящем изобретении).

Вставной адаптер 30 также имеет подходящий наружный диаметр или поперечное сечение, которое соответствует отверстию в контейнере 40, таким образом, что обеспечивает прилегающую, с трением и герметичную подгонку с контейнером. Центральное отверстие адаптера 35 является меньшим по размеру в поперечном сечении или диаметру, чем размер в поперечном сечении или диаметр открытого

конца контейнера. Таким образом, когда адаптер 30 вставлен в заглушённом положении и закреплен в отверстие контейнера 40 (с отверстием адаптера 35, направленным вверх или от отверстия контейнера), адаптер 30 уменьшает размер (ы) отверстия или прохождения жидкости из контейнера 40, что облегчает отбор раствора сартана из контейнера.

Соответствующие геометрические параметры и размеры открытого конца цилиндра 15 и центрального отверстия адаптера 35 дополнительно служат в качестве "ключа", который обеспечивает, что только цилиндр шприца 10 (с метками, как показано на фиг. 6В) может эффективно использоваться с адаптером 30. Другими словами, любой другой цилиндр шприца, имеющий другую форму и/или другие размеры открытого конца, не будет плотно установлен в центральное отверстие адаптера 35 для облегчения адекватного отсасывания жидкости из контейнера 40. В тоже время, цилиндр шприца 10 исключительно является подходящим для применения с адаптером 30, обеспечиваемым с набором. Это дополнительно обеспечивает, что цилиндр 10 (с его метками) не может быть поменян с другим набором, который может включать другой адаптер и/или контейнер, который включает другой тип лекарственного средства (например, набором, который включает контейнер, имеющий другое лекарственное средство или раствор сартана, имеющий другое количество сартана в мг/мл в растворе).

Примеры

Следующие примеры служат для дальнейшей иллюстрации настоящего изобретения; но они не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения, описанного в настоящем изобретении.

Пример 1.

Задачей этого поискового исследования было исследовать фармакокинетическое поведение в плазме и абсолютную биодоступность телмисартана у котов и кошек после однократного перорального или внутривенного введения.

В этом исследовании использовали четыре клинически здоровых домашних короткошерстных кота мужского и женского пола (HsdCpb: CADS) с весом тела в диапазоне 2,6-4,2 кг. Животных случайным образом распределяли на 2 группы, по 2 животных на группу. Исследование создавали в виде 2×2 перекрестного исследования (то есть два периода, дней 1 и 15), в котором тестируемое вещество телмисартан вводили путем однократного перорального или внутривенного введения в дозе 1 мг/кг веса тела.

Образцы крови отбирали в 0 ч (то есть перед лечением), 5 (только после в/в инъекции), 15, 30 и 60 мин, а также через 2, 4, 8, 24, 72 и 96 ч после каждого лечения. Клинические наблюдения также осуществляли в эти временные точки. Образцы плазмы отправляли в аналитическую лабораторию и анализировали, используя утвержденный способ. Уровни в плазме, измеренные для каждого животного, подвергали различным фармакокинетическим расчетам.

Результаты этого исследования обобщены ниже:

Не было обнаружено специфических клинических признаков во время всего периода проведения исследования.

Фармакокинетические анализы для телмисартана показали следующие результаты.

Таблица 3

<i>Путь введения</i>			
Параметр		<i>перорально</i>	<i>в/в</i>
t max [ч]	<i>среднее</i>	0,438	-
C max [нг/мл]	<i>среднее</i>	138,10	-
AUC 0 → ∞ [нг·ч/мл]	<i>среднее</i>	150,426	384,751
AUC 0 → ∞ [нг·ч/мл]	<i>среднее</i>	138,598	375,945
t ½ [ч]	<i>среднее</i>	2,169	2,252
Cl/f или Cl [мл/мин·кг]	<i>среднее</i>	171,588	45,535
V/f или V [л/кг]	<i>среднее</i>	20,453	8,856
MRT [ч]	<i>среднее</i>	1,969	0,789

Точки, оцениваемые относительно абсолютной биодоступности, составляли 0,316 для AUC 0 → t и 0,336 для AUC 0 → ∞ с соответствующими 95% доверительными интервалами 0,086 - 1,165 и 0,090 - 1,245. Индивидуальные данные показали, что биодоступность была очевидно более низкой у животного № 101 (то есть 0,116 для AUC 0 → ∞) по сравнению с другими животными (то есть 0,387-0,582).

Тестируемый препарат телмисартан хорошо переносился после однократного перорального или внутривенного введения котам в дозе 1 мг/кг веса тела.

Средние концентрации в плазме повышались до 15-30 мин после перорального введения телмисартана и после этого быстро снижались. Не может быть обнаружено количественно определяемых концентраций в плазме через 24 ч после обоих путей, перорально и внутривенно.

Было обнаружено, что абсолютная биодоступность после перорального введения составляла 33%.

Пример 2.

Целью этого исследования было проанализировать эффекты эскалации внутривенной дозы телмисартана на чувствительность к кровяному давлению анестезированных котов после введения ангиотензина II. Изначально определенной конечной точкой исследования было установление дозы телмисартана,

которая ингибирует $\geq 90\%$ чувствительность ангиотензина к кровяному давлению.

В этом исследовании использовали четыре клинически здоровых домашних короткошерстных кота мужского и женского пола (HsdCpb: CADS) с весом тела в диапазоне 2,5-3,5 кг. Животных анестезировали с помощью пентобарбитала натрия и анестезию поддерживали путем непрерывной инфузии разведенного анестетика. Катетер вставляли в сонную артерию и присоединяли к датчику давления для регистрации артериального давления. Другой катетер помещали в бедренную вену для введения ангиотензина II (A2) или тестируемого вещества телмисартана. Записывали систолическое и диастолическое кровяное давление (мм рт.ст.) в сонной артерии и анализировали через дискретные интервалы, как описано ниже.

Изначально, регистрировали диастолическое кровяное давление 6 раз каждые 5 мин. Среднее для этих 6 измерений принимал за исходный уровень кровяного давления. После этого вводили две болюсные инъекции A2 в дозе 0,1 мкг/кг с интервалом 10 мин. Максимальное повышение диастолического кровяного давления, полученное от второго A2-болюса, относительно исходного кровяного давления, принимали за контрольную ангиотензин II-чувствительность к кровяному давлению (то есть ссылочное значение).

Через пять минут после получения ссылочного значения, вводили первую инъекцию телмисартана. Через тридцать минут после этого, записывали диастолическое кровяное давление, сразу после этого осуществляли болюсную инъекцию A2 в дозе 0,1 мкг/кг и получали максимальное повышение диастолического кровяного давления. Эту процедуру повторяли надлежащим образом до достижения установленной конечной точки эксперимента (то есть A2-чувствительность к давлению $\leq 10\%$ контрольной A2-чувствительности к давлению, соответствующей $\geq 90\%$ ингибирование). Во время осуществления эксперимента было показано, что доза телмисартана подлежит повышению в единичные моменты времени для увеличения эффекта. Дополнительно, конечная точка 90% ингибирования не может быть достигнута у 3 из 4 животных, даже после нескольких последовательных стадий, как описано выше, следовательно, эксперимент останавливали для этих индивидуальных животных ранее. После окончания эксперимента, анестезированных животных подвергали эвтаназии с применением смертельной дозы пентобарбитала натрия.

Результаты этого исследования могут быть обобщены следующим образом (см. фиг. 1).

Средний исходный уровень диастолического кровяного давления индивидуальных животных находился в диапазоне 82-99 мм рт.ст. и контрольная ангиотензин II-чувствительность к кровяному давлению была в интервале от 34 до 63 мм рт.ст.

После лечения с применением телмисартана, картина ответной реакции была сходной у 3 животных (то есть животное №№ 102, 151, 152). У этих животных, максимальное ингибирование повышения кровяного давления относительно контрольной ангиотензин II-чувствительности к кровяному давлению составляло около 80-95% в отличие от 50% ингибирования у животного № 101.

Однако конечная кумулятивная доза тестируемого вещества составляла только 0,1 мг/кг у этого животного, тогда как эта доза находилась в интервале от 0,34 до 0,4 мг/кг у других животных.

У животного № 101 максимальный эффект 50% ингибирования достигался при кумулятивной дозе 0,05 мг/кг. У животного №№ 102 и 152 73% ингибирование уже достигалось после 1 ой дозы 0,04 и 0,02 мг/кг, соответственно. У животного № 151 аналогичное ингибирование 73% достигалось при кумулятивной дозе 0,04 мг/кг. У всех 4 животных, дальнейшая эскалация дозы не вызвала заметно более высоких эффектов, которые соответственно относились к увеличению дозы.

В заключение необходимо отметить, что эскалация внутривенных доз тестируемого вещества телмисартана приводит к ингибированию повышения диастолического кровяного давления у анестезированных котов после введения ангиотензина II.

Было обнаружено ингибирование 73% при кумулятивной дозе 0,04 мг/кг телмисартана у 3 из 4 животных. У одного животного, максимальное ингибирование 50% наблюдали при кумулятивной дозе 0,05 мг/кг. У всех 4 животных, дальнейшие эскалации дозы не продуцируют соответствующей зависимости доза-ответ.

Пример 3.

Задачей этого слепого, контролируемого, рандомизированного поискового исследования было проанализировать безопасность телмисартана у котов и кошек после повторного перорального введения в течение четырех недель.

Двенадцать клинически здоровых домашних короткошерстных котов мужского и женского пола в возрасте приблизительно 1 год (HsdCpb: CADS) с весом тела в диапазоне 2,5-5,1 кг. Животных разделяли на 3 группы, по 4 животных на группу. Всех животных лечили с применением тестируемого вещества телмисартана или контрольного препарата (то есть плацебо) один раз в сутки в дни 0-27. Тестируемый /контрольный препарат вводили перорально в трех различных уровнях дозирования 0,0 (плацебо; группа I), 1 (группа II) и 3 (группа III) мг телмисартана/кг веса тела. Флаконы с тестируемым /контрольным препаратом имели идентичный внешний вид за исключением номера животного для обеспечения слепого исследования.

Образцы крови для гематологии и клинической химии собирали от животных в дни -1 (то есть пе-

ред первым лечением) и снова в дни 3, 7, 14, 28. Вес тела измеряли еженедельно и электрокардиограмму записывали в дни -1, 14, 21 и 28. Всесторонний медицинский осмотр, включая определение ректальной температуры и частоты дыхательных движений, осуществляли в дни -1, 7, 14, 22 и 28. Систолическое артериальное давление (один раз в сутки) и частоту сердечных сокращений (два раза в сутки) определяли пять дней в неделю, начиная перед началом лечения и до вскрытия трупа. Вкусовые качества вводимого препарата оценивали в различные временные точки во время проведения лечения, используя систему балльной оценки. В День 28 исследования, всех животных умертвляли и желудок и почки исследовали гистопатологически. Анализировали релевантные параметры, используя подходящие статистические процедуры.

Результаты этого исследования могут быть обобщены следующим образом.

Не было обнаружено клинических данных, связанных с лечением с применением тестируемого препарата, в течение всего периода исследования.

Несмотря на то, что никаких существенных отличий не было обнаружено, результаты оценки вкусовых качеств могут указывать на незначительное ухудшение вкусовых качеств тестируемого препарата. Однако, вкусовые качества в большинстве случаев были хорошими или приемлемыми для животных в обеих леченных группах II и III.

Физические и ЭКГ исследования не обнаружили связанных с лечением симптомов во все временные точки исследования.

Не было обнаружено существенных отличий в показателях веса тела, ректальной температуры, частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений, во время проведения исследования.

Систолическое артериальное давление было достоверно более низким в леченных группах II и III по сравнению с контрольной группой I с единичными случаями после инициации лечения. Дополнительно, были обнаружены отличия пограничной достоверности, включая время перед лечением. Изменения по сравнению с исходным уровнем не обнаружили существенных отличий между леченными группами и контролями. Однако, направление среднего значения в динамике может свидетельствовать о тенденции незначительного уменьшения систолического артериального давления в группах II и III по сравнению с группой I с дня 20 и далее.

Не было обнаружено отличий, связанных с лечением, между леченными группами и конкурентными контролями в гематологических параметрах и параметрах клинической химии, включая лейкоцитарную формулу в каждый день исследования во время проведения анализа. Анализ мочи также не обнаружил подтверждения эффекта лечения.

Ни у одного из животных не было обнаружено каких-либо специфических признаков во время вскрытия.

При гистопатологии было обнаружено несколько новых наблюдений в желудке и почках, но отсутствовали гистопатологические наблюдения, которые можно рассматривать как связанные с лечением.

В связи с исследовательской природой этого исследования, число животных на леченную группу было относительно низким. Принимая во внимание этот факт, результаты данного исследования могут позволить сделать следующие выводы:

Могут быть идентифицировано незначительное ухудшение вкусовых качеств тестируемого препарата, содержащего телмисартан.

Направление среднего значения в динамике может свидетельствовать о тенденции незначительного уменьшения систолического артериального давления у животных, леченных с применением телмисартана под конец периода лечения.

Тестируемый препарат телмисартан хорошо переносится после повторного перорального введения в течение 4 недель котам в дозах 1 и 3 мг/кг веса тела.

Пример 4.

Исследование в США осуществляли для оценки безопасности и эффективности телмисартана у кошек с системной гипертонией, где первичной переменной для статистического анализа являлось снижение среднего систолического артериального давления (сСАД) от исходного уровня (день 0) до визита 2 (день 14±2) и визит 3 (день 28±2). Изменение сСАД от исходного уровня до визита 3 рассматривается как клинически значимое, если снижение сСАД составляет по меньшей мере на 20 мм рт.ст.

Домашних кошек, в возрасте один год или старше, которые соответствовали критериям отбора, определенным в протоколе, случайным образом распределяли для лечения с применением перорального раствора телмисартана (исследуемый ветеринарный продукт, ИВП) или плацебо (исследуемый контрольный продукт, ИКП) в схеме рандомизации 2:1. Из суммарного числа 9157 случаев, подвергнутых скринингу, (представляющих 7605 индивидуальных кошек), 290 случаев соответствовали критериям отбора. Наиболее распространенной причиной отсеивания по результатам скрининга (90% случаев) было отсутствие гипертонии у кота. Два из 290 случаев, включенных в исследование, были исключены из популяции безопасности и эффективности, поскольку они сразу были удалены из исследования и не получали какого-либо ИВП или ИКП. Из оставшихся 288 кошек, используемых сводных данных по безопасности, 192 получали ИВП и 96 получали ИКП из всего 33 сайтов в Соединенных Штатах Америки (США) и Канаде. Из этой популяции, дополнительно 67 кошек были исключены, что привело к включению

нию в целом 221 котов из 20 сайтов в анализ эффективности, представляющих 142 леченных ИВП и 79 леченных ИКП котов. В общей сложности, обе леченные группы были равномерно распределены с учетом демографических и исходных характеристик, включая возраст, вес тела, сСАД, изменения сетчатки/дна, и лабораторные значения. Средний возраст котов, включенных в это исследование, составлял 14,2 лет.

Котов подразделяли как относящихся к одной или нескольким из трех субпопуляций гипертензии: ХБП и/или гипертиреозидизм и идиопатическая гипертензия. Специфическое распределение котов в исследовании, разделенных на субпопуляции, указано в табл. 4.

Таблица 4

Число котов в каждой субпопуляции

Субпопуляция	Плацебо	Телмисартан	Всего (N)
ХБП	42	82	124 (56,1%)
Идиопатическая	27	39	66 (29,9%)
ХБП и Гипертиреоз	9	16	25 (11,3%)
Гипертиреоз	1	5	6 (2,7%)
Всего для субпопуляций	79	142	221

Кот мог быть включен в популяции ХБП и гипертиреоза, если он имел оба заболевания. Большинство котов в популяциях безопасности и эффективности (~68%) были включены в субпопуляцию ХБП. Субпопуляция идиопатической гипертензии составляет приблизительно 29% включенных в исследование котов, за ней следующей по численности была субпопуляция гипертиреоза, составляющая приблизительно 14%. Процентные значения в целом не составляют 100%, поскольку большинство субпопуляций котов с гипертиреозом также была представлена в субпопуляции ХБП. Когда эту группу разделяли на дополнительную субпопуляцию (ХБП и гипертиреоз), она представляет собой приблизительно 11% популяций безопасности и эффективности.

Две леченные группы (ИВП и ИКП) были подобным образом сбалансированы по отношению к исходному уровню сСАД (определенному при Визите 1). Минимальное и максимальное сСАД было идентичными в обеих леченных группах. В общей сложности, две леченные группы были сопоставимыми по значениям сСАД перед лечением, как указано в табл. 5:

Таблица 5

Средние значения САД на исходном уровне

Исходный уровень сСАД для котов в анализе эффективности	Плацебо (мм рт.ст.)	Телмисартан (мм рт.ст.)
Средний	175	177
Серединный	175	176
Минимальный	160	160
Максимальный	200	200

С момента включения в исследование, котам перорально вводили телмисартан их владельцы, где владельцам давали выбор дозирования лечения примерно или в пищу или с помощью шприца. Обеспечивали шприц для дозировки с метками делений 0,1 мл, а также дозу и объем, которую следует ввести, округленную до ближайшего 0,1 мл (где расчет осуществляли на основании кг веса тела для каждого кота при Визите 1, и дозу пересчитывали при каждом последующем визите, исходя из веса тела в данный момент).

Котам начитали вводить дозу по 1,5 мг/кг два раза в сутки (ДРС) (то есть 3 мг/кг суточная дозировка) либо ИВП или ИКП для снижения сСАД. По итогам визита 2 (приблизительно день 14), дозу снижали до 2 мг/кг один раз в сутки (ОРС) поддерживающей дозы. Режим дозирования снижения и поддержания для котов в исследовании изложен в табл. 6.

Таблица 6

Леченные группы

Тип лечения	Минимальное число котов	Фаза	— Лечение —		
			Период времени (дней)	Доза активного компонента (мощность)	Дозировка (объем)
Телмисартан Пероральный раствор (ИВП)	≥160	Снижение	Дней 1-14 (±2)	1,5 мг/кг ДРС	0,375 мл/кг ДРС
		Поддержание	Дней 15-28 (±2)	2 мг/кг ОРС	0,5 мл/кг ОРС
Отрицательный контроль (ИКП)	≥80	Снижение	Дней 1-14 (±2)	0 мг/кг ДРС	0,375 мл/кг ДРС
		Поддержание	Дней 15-28 (±2)	0 мг/кг ОРС	0,5 мл/кг ОРС

Поддерживающая доза для кота в исследовании может быть дополнительно снижена, если сСАД кота остается ниже 120 мм рт.ст. от визита 2 (приблизительно в день 14) и далее. Для котов, имеющих такое уменьшенное сСАД, дозу уменьшали путем снижения текущей дозировки на 50% (например, дозировку уменьшали от 2 мг/кг ОРС до 1 мг/кг ОРС, и затем от 1 мг/кг ОРС до 0,5 мг/кг ОРС). Режим дозирования снижения дозы для котов, поддерживающий сСАД ниже 120 мм рт.ст., представлен в табл. 7.

Таблица 7

Поддерживающее дозирование

Тип лечения	сСАД наблюдаемое (мм рт.ст.)	— Лечение —	
		Дозировка активного компонента (мощность)	Доза продукта (объем)
Телмисартан Пероральный раствор (ИВП)	>180	Освобождение	Освобождение
	180 – 120	Поддержание: 2 мг/кг ОРС	Поддержание: 0,5 мл/кг ОРС
	<120	Снижение дозы: 1 мг/кг ОРС**	Снижение дозы: 0,25 мл/кг ОРС**
Отрицательный контроль (ИКП)	>180	Освобождение	Освобождение
	180 – 120	0 мг/кг	0,5 мл/кг ОРС
	<120	0 мг/кг	0,25 мл/кг ОРС**

** После того, как кот получал 1 мг/кг ОРС дозирование, дополнительное снижение дозы возможно до минимально 0,5 мг/кг ОРС или 0,125 мл/кг ОРС, если сСАД составляло <120 мм рт.ст.

Только у 14 котов в популяции безопасности была снижена дозировка во время исследования, тогда как у большинства котов поддерживалась на уровне 2 мг/кг ОРС поддерживающей дозы после визита 2.

Получали исходные параметры физического исследования, включая сСАД и фотографии сетчатки, и сравнивали с визитом 2 и визитом 3 (приблизительно день 28) для оценки возможного связанного с гипертонией поражения органа-мишени (ПОМ). Получали исходные образцы крови и мочи и сравнивали с визитом 3 для определения клинической значимости изменений лабораторных значений. При визите 2 и при незапланированных визитах, отбирали образцы крови и мочи на усмотрение исследователя. Изменения всех параметров были обобщены на леченную группу, а также на субпопуляцию, если это является подходящим.

Первичной переменной для статистического анализа являлось снижение сСАД от исходного уровня наблюдаемое при визите 2. Дополнительно, снижение среднего арифметического при визите 3 в группе телмисартана должно составлять ≥20 мм рт.ст. для демонстрации клинической значимости. Телмисартан успешно соответствовал обоим первичным критериями для эффективности у котов, как описано ниже.

Рассчитывали изменение сСАД от исходного уровня (визит 1) к визиту 2 для каждого кота, и определяли изменение среднего значения от исходного уровня для каждой леченной группы, как указано в табл. 8.

Таблица 8

Изменение сСАД

Лечение Группа	N	ССЗ изменения сСАД от уровня до Визита 2 (Δ мм рт.ст.)*	Нижний 95% ДИ (Δ мм рт.ст.)**	Верхний 95% ДИ (Δ мм рт.ст.)**	p-значение сравнение с плацебо
Плацебо	79	-7,5	-13,6	-1,5	.
Телмисартан	141 [†]	-23,3	-28,2	-18,3	0,0005

Один кот имел валидный визит 3, но невалидный визит 2 и, следовательно, был удален из расчета среднего для визита 2

*ССЗ: среднеквадратичное среднее значение

**ДИ = доверительный интервал

Существует статистически значимое различие ($p=0,0005$) между группами телмисартана и плацебо. Группа, в которой лечили телмисартаном, имела среднее снижение сСАД 23,3 мм рт.ст., в то время как группа с плацебо имела среднее снижение сСАД 7,5 мм рт.ст. Влияние плацебо наблюдалось в исследовании; однако, оно не является клинически значимым снижением сСАД. Следовательно, телмисартан является эффективным для статистически значимого уменьшения сСАД по сравнению с плацебо. Кроме того, клинически значимое снижение сСАД было заранее определено на уровне ≥ 20 мм рт.ст. для группы телмисартана при Визите 3 (приблизительно в День 28), где рассчитывали средние значения леченной группы на исходном уровне (Визит 1) минус средние значения леченной группы при Визите 3. Определяли итоговое снижение среднего арифметического 23,9 мм рт.ст. для ИВП группы. Эти результаты анализа эффективности данного исследования подтверждали, что телмисартан является эффективным для снижения и контроля гипертонии у котом.

Что касается эффективности снижения дозы (понижение суточной дозировки) для котом, поддерживающих сСАД ниже 120 мм рт.ст., данные в табл. 9 показывают снижение дозы телмисартана для определенных котом в исследовании.

Таблица 9

Случаи снижения дозировки при каждом визите на новую дозу и леченную группу

1 мг/кг/сутки					
Визит		ИВП Случаи	ИКП Случаи		Всего
Визит 2	n=1 1	358-406, 329-535, 329-454, 323-533, 323-416, 322-631, 322-460, 308-754, 303-423, 265-836, 263-567	n=3	330-408, 325-528, 318-512	14
Незапланированный	n=0	Нет*	n=1	325-430	1
Визит 3	n=8	330-509, 330-404, 325-560, 318-597, 317-405, 308-591, 308-474, 298-556	n=0	Нет	8
0,5 мг/кг/сутки					
Визит		ИВП Случаи	ИКП Случаи		Всего
Визит 2	n=0	Нет	n=0	Нет	0
Незапланированный	n=1	323-416	n=0	Нет	1
Визит 3	n=2	329-454, 358-406	n=0	Нет	2

*Случай 305-402 не включен в эту таблицу, поскольку дозу титровали при незапланированном визите, тогда как у кота была острая почечная недостаточность и владелец получил указания прекратить введение всех лекарственных средств

При визите 2, 14 котом (11, леченных телмисартаном, и три для плацебо) получали более низкую дозу (1,0 мг/кг ОРС), поскольку имели сСАД < 120 мм рт.ст. Десять из 11 котом, леченных с применением телмисартана, включали в исследование долгосрочного применения при визите 3 (см. пример 5). Три из 10 котом, леченных с применением телмисартана, (329-454, 323-416, и 358-406) продолжали иметь сСАД < 120 мм рт.ст. после визита 2 и им дополнительно снижали дозу до 0,5 мг/кг ОРС. Оставшиеся 7 из 10 котом, леченных с применением телмисартана, оставались на дозе 1,0 мг/кг до окончания исследования. Одиннадцатый кот, леченный с применением телмисартана (263-567) получал более низкую дозу при визите 2; однако, кот фактически был удален из исследования при этом визите в связи с наличием серьезного нежелательного явления (СПЯ). При визите 3, 8 котам, леченных с применением телмисартана, предписывали более низкую 1,0 мг/кг ОРС и двум котам, леченным с применением телмисартана, предписывали более низкую дозу 0,5 мг/кг ОРС, поскольку они имели сСАД < 120 мм рт.ст. Все 10 котом были впоследствии включены в исследование долгосрочного применения (пример 5).

В этом исследовании, встречаемость поражения органа-мишени (ПОМ) была сходной в группах

ИВП и плацебо и в общей сложности была низкой. При оценке поражений сетчатки, большинство фотографий оценивалось как "аналогичные"; но было незначительное количественное повышение процентных значений у ИВП котов (11,5%) по сравнению с ИКП котами (8,1%), которые оценивались как "улучшение", и практически отсутствовали отличия процентных значений для котов с поражениями сетчатки, оцениваемые как "ухудшение" между двумя леченными группами. Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что телмисартан не вызывает поражений сетчатки и может способствовать улучшению путем снижения вредных воздействий гипертонии на сетчатку. Это исследование дополнительно подтвердило безопасность телмисартана в данной популяции гипертонивных котов. Наблюдалось очень мало тяжелых серьезных побочных явлений (СПЯ), приписываемых телмисартану. Наиболее распространенные ПЯ (рвота, диарея, летаргия и потеря веса) являются распространенными наблюдениями в гериатрических исследованиях на кошках, в особенности, когда котам перорально вводят лекарственное средство. Рвота, диарея и летаргия встречались незначительно более часто в ИВП группе по сравнению с ИКП группой.

В заключение следует отметить, что данные из этого исследования демонстрируют безопасность и эффективность перорального раствора телмисартана для контроля гипертонии у котов в клинических условиях при дозах 1,5 мг/кг ДРС (то есть 3,0 мг/кг/сутки) в течение двух недель с последующим подержанием в дозе 2 мг/кг/сутки, со способностью понижать дозу (например, на инкременты 0,5 мг/кг/сутки) для корректировки с учетом индивидуальной чувствительности к кровяному давлению.

Пример 5.

Исследование долгосрочного применения осуществляли для оценки безопасности введения в течение шести месяцев перорального раствора телмисартана перорально котам для контроля системной гипертонии у котов. В частности, котов, получающих телмисартан и завершивших исследование, описанное в Примере 4, использовали для этого исследования долгосрочного применения. Первичными переменными для оценки в этом исследовании долгосрочного применения были побочные эффекты и измерения по сравнению с исходным уровнем фотографий сетчатки. В целом, исследование согласно данному примеру осуществляли для демонстрации дополнительного подтверждения данных безопасности для долгосрочного лечения котов с применением телмисартана.

Домашние коты старше одного года, которые соответствовали критериям отбора для исследования из примера 4, были допущены для включения в это исследование долгосрочного применения. Дополнительно, среднее систолическое артериальное давление (сСАД) кота должно находиться на уровне ≤ 180 мм рт.ст. при визите 3 (день 28 ± 2) в предыдущем исследовании из примера 4. В общей сложности 107 котов соответствовали критериям отбора и их использовали в настоящем исследовании. В настоящем исследовании не использовали группы плацебо.

Котов идентифицировали как принадлежащих к одной или нескольким аналогичным трем субпопуляциям, как описано в примере 4 (ХБП и/или гипертиреозидизм или идиопатическая гипертония), где кот может быть включен в популяции ХБП и гипертиреоза, если он имеет оба заболевания. Субпопуляции котов в этом исследовании представлены в табл. 10 ниже.

Таблица 10

Распределение субпопуляций (4 популяции)

Субпопуляция	Всего N (%)
ХБП	63 (58,9%)
Идиопатическая	31 (29,0%)
ХБП и Гипертиреоз	10 (9,3%)
Гипертиреоз	3 (2,8%)
Всего для субпопуляций	107

Как указано в табл. 10, популяции, включение в это исследование долгосрочного применения, большинство было включено в ХБП субпопуляцию (68,2%). Идиопатическая субпопуляция составляла 29,0%, после нее следовала субпопуляция гипертиреоза 12,1%. Процентные значения не составляли в сумме 100%, поскольку большинство субпопуляции котов с гипертиреозом также были включены в ХБП субпопуляцию. Если субпопуляцию с гипертиреозом выделить в дополнительную субпопуляцию (ХБП и гипертиреоз), то он представляет собой 9,3% популяции исследования.

Как и в примере 4, схему приема для каждого кота в этом исследовании выполняли с использованием шприца для дозирования, размеченного на инкременты 0,1 мл и на основании веса кота при каждом визите. При включении в это исследование долгосрочного применения, большинство котов (90,7%) получали поддерживающую дозу 2 мг/кг один раз в сутки (ОРС). Поддерживающую дозу снижали, если сСАД было ниже целевого диапазона 120-160 мм рт.ст. при любом визите. В тех случаях, дозу уменьшали до 1 мг/кг и дополнительно уменьшали до 0,5 мг/кг ОРС, если сСАД сохранялось ниже целевого диапазона. Двадцати шести из 107 котов понижали дозу во время этого исследования долгосрочного применения.

В частности, котам, включенным в это исследование долгосрочного применения, изначально вводили дозу телмисартана 2 мг/кг ОРС. Если сСАД кота падало ниже целевого диапазона (< 120 мм рт.ст.), то дозу снижали или уменьшали в пределах диапазона 0,5-2 мг/кг ОРС. Дозу выбирали на основании

значения сСАД в табл. 11 ниже.

Таблица 11

Дозирование			
Тип лечения	САД наблюдаемое (мм рт.ст.)	— Лечение —	
		Доза активного компонента (мощность)	Дозировка (объем)
Телмисартан Пероральный раствор (ИВП)	>180	Освобождение	Освобождение
	180-120	2 мг/кг ОРС	0,5 мл/кг ОРС
	<120	1 мг/кг ОРС*	0,25 мл/кг ОРС*

*После получением котом дозирования 1 мг/кг ОРС, возможно дополнительное снижение дозы минимально до 0,5 мг/кг ОРС или 0,125 мл/кг ОРС, если сСАД составлял <120 мм рт.ст. Если при любом визите доза была такой же, что и доза для животного при предыдущем визите И такая доза, как известно для данного животного, является слишком высокой или слишком низкой (вызывает у животного выход за пределы целевого диапазона 120 -160 мм рт.ст.), то исследователь может выбрать альтернативную дозу (в пределах возможного диапазона 0,5 -2,0 мг/кг ОРС) для поддержания животного в целевом диапазоне (120 - 160 мм рт.ст.).

Таким образом, суточную дозу телмисартана для каждого кота титровали, при необходимости, при каждом визите в соответствии с критериями сСАД, как указано в табл. 11. В том случае, если при любом визите, доза является аналогичной дозе, которую кот получал ранее и известно, что такая доза является слишком высокой или слишком низкой для кота (то есть она вызывает сСАД у животного за пределами целевого диапазона 120-160 мм рт.ст.), обязательно выбирают альтернативную дозу (в пределах возможного диапазона 0,5-2,0 мг/кг ОРС) для поддержания животного в целевом диапазоне (120-160 мм рт.ст.). Пример того, каким образом одному коту в настоящем исследовании была модифицирована его суточная дозировка путем снижения и увеличения (исходя из его измеренного значения сСАД при каждом визите) представлен в табл. 12 ниже.

Таблица 12

Дозирование котов 329-454

Визит исследования	Среднее САД (мм рт.ст.)	Суточная доза телмисартана (мг/кг)
Визит 1 (Неделя 0)	160,0	3,0 (1,5 ДРС)
Визит 2 (Неделя 2)	108,3	1,0 ОРС
Визит 3 (Неделя 4)	116,0	0,5 ОРС
Визит 4 (Неделя 8)	157,7	2,0 ОРС
Визит 5 (Неделя 14)	100,0	1,0 ОРС
Визит 6 (Неделя 20)	125,3	2,0 ОРС
Визит 7 (Неделя 26)	126,0	Окончание исследования

Только 8 котов были удалены из исследования вследствие сСАД >180 мм рт.ст., и считались случаями освобождения. В целом, случаи освобождения происходили для 7,5% (8/107) всех окончивших исследование исходов. Это указывает на то, что в 90,7% случаев (97/107), САД поддерживается в целевом диапазоне (120-180 мм рт.ст.). Два кота (1,9% случаев) были освобождены вследствие гипотонии.

Изменения для сСАД и фотографии сетчатки оценивали в недели 4, 14, и 26 (дней 28±2, 98±7, и 182±7 соответственно) для мониторинга контроля кровяного давления и для определения возможных связанных с гипертонией поражений органа-мишени (ПОМ). Значения крови и мочи документировали в недели 4, 14, и 26 для подтверждения безопасности телмисартана. В неделю 8 (день 56±7), неделю 20 (день 140±7), и при незапланированных визитах, отбирали образцы крови и мочи на усмотрение исследователя. Все параметры оценивали исследователем для определения клинической значимости. Затем параметры сравнивали с исходным уровнем, и изменения обобщали на леченную группу, а также на субпопуляцию, если это является подходящим.

Данные среднего значения для группы измерений кровяного давления и изменение среднего значения сСАД в неделю 4, 8, 14, 20 и 26 представлены в следующих табл. 13 и 14 соответственно.

Таблица 13

Группа сСАД для визита

Визит	Среднее (мм рт.ст.)	Серединное (мм рт.ст.)	Стандартная погрешность (мм рт.ст.)	Минимальное сСАД (мм рт.ст.)	Максимальное сСАД (мм рт.ст.)
Исходный уровень (n=107)	176	175	1,1	160	200
Неделя 4 (n=107)	148	149	1,8	95	179
Неделя 8 (n=102)	148	148	2,0	105	195
Неделя 14 (n=92)	142	144	2,1	77	207
Неделя 20 (n=81)	145	148	2,0	89	184
Неделя 26 (n=73)	150	147	2,2	104	207

Таблица 14

Изменение среднего значения от исходного уровня для визита

Визит	Изменение среднего сСАД (Δ мм рт.ст.)	Изменение серединного сСАД (Δ мм рт.ст.)	Стандартная погрешность (мм рт.ст.)	Изменение минимального сСАД (Δ мм рт.ст.)	Изменение максимального сСАД (Δ мм рт.ст.)
Неделя 4 (n=107)	-29	-26	1,9	-76	14
Неделя 8 (n=102)	-28	-28	1,9	-79	7
Неделя 14 (n=92)	-33	-32	2,2	-115	25
Неделя 20 (n=81)	-30	-28	1,9	-91	16
Неделя 26 (n=73)	-25	-28	2,2	-69	30

сСАД, измеренные для котов в исследовании, при каждом визите, были стабильными: 148 мм рт.ст. (неделя 4 и 8), 142 мм рт.ст. (неделя 14), 145 мм рт.ст. (неделя 20), и 150 мм рт.ст. (неделя 26), по сравнению с 176 мм рт.ст. на исходном уровне. Это обеспечивает указание того, что телмисартан может контролировать САД в этой популяции котов в течение длительного периода времени.

Большинство котов (90,7%) включали в исследование в дозе 2,0 мг/кг ОРС. Восемь котов (7,5%) включали в дозе 1,0 мг/кг ОРС, и два кота (1,9%) включали в дозе 0,5 мг/кг ОРС. Для всего периода исследования, большинство котов (86,7% - 88,8%) поддерживали в дозе 2,0 мг/кг. Оставшимся котам снижали дозировку до либо 1,0 мг/кг или 0,5 мг/кг. При окончании исследования, большинство котов (87,7%) получали дозу 2,0 мг/кг. В табл. 15 представлены данные для уровня дозирования котам при каждом визите:

Таблица 15

Уровень дозирования при каждом визите

Визит	Уровень дозирования (ОРС)					
	0,5 мг/кг		1,0 мг/кг		2,0 мг/кг	
	N	%	N	%	N	%
Неделя 4 (N = 107)	2	1,9%	8	7,5%	97	90,7%
Неделя 8 (N = 98)	2	2,0%	9	9,2%	87	88,8%
Неделя 14 (N = 90)	3	3,3%	9	10,0%	78	86,7%
Неделя 20 (N = 80)	5	6,3%	4	5,0%	71	88,8%
Неделя 26 (N = 73)	4	5,5%	5	6,8%	64	87,7%

Специфический случай, идентифицированный у котов (всего 26 котов), которым устанавливали более низкую дозу во время исследования вследствие наличия САД ниже 120 мм рт.ст., представлен в табл. 16 ниже.

Случаи снижения дозировки при каждом визите на новую дозу

1 мг/кг ОРС		
Визит	Случаи (N)	Случаи (РС)
Неделя 4	8	298-556, 308-474, 308-591, 317-405, 318-597, 325-560, 330-404, 330-509
Неделя 8	7	263-505, 265-836, 322-490, 323-533, 325-661, 326-583, 331-1113
Неделя 14	8	263-579, 264-404, 303-423, 305-409, 308-474, 308-754, 329-454, 329-535
Неделя 20	3	269-434, 303-441, 334-465
Незапланированный	8	301-953, 318-794, 322-631, 323-514, 329-454, 329-599, 329-737, 331-888
0,5 мг/кг ОРС		
Визит	Случаи (N)	Случаи (РС)
Неделя 4	2	329-454, 358-406
Неделя 8	2	298-556, 323-514
Неделя 14	3	265-836, 322-631, 323-533
Неделя 20	2	305-409, 308-474
Незапланированный	1	263-579
<0,5 мг/кг ОРС = Гипотензивное Освобождение [†]		
Визит	Случаи (N)	Случаи (РС)
Неделя 8	0	НД
Неделя 14	0	НД
Неделя 20	1	263-579
Незапланированный	1	323-533

[†]Оба кота рассматривали как освобожденные на основании сСАД <120 мм рт.ст. при визите после снижения дозы до 0,5 мг/кг ОРС. Ни у одного из котов не было клинических признаков, связанных с гипотонией; однако, они все еще удалялись из исследования вследствие ошибочного запроса прекращения от Спонсора в EDC системе.

Данные в табл. 16 указывают на то, что 9 котам назначали более низкую дозу в неделю 8, 11 котам в неделю 14, 5 котам в неделю 20, и 9 котам при незапланированном визите. Среди этих котов, семи понижали два раза дозу за период исследования, и двум понижали дозу три раза. Двух котов (263-579 и 323-533) удаляли из исследования вследствие устойчивой гипотонии (сСАД <120 мм рт.ст.) после снижения до наименьшей допустимой дозы.

Серьезные НЯ (СНЯ) встречались у 24 котов (22,4%) и несерьезные НЯ (НСНЯ) наблюдались у 91 котов (85,0%) во время проведения исследования. Наиболее частыми описанными СНЯ были потеря веса (8,4%), анемия и дегидратация (6,5%), анорексия, рвота (5,6%), и летаргия, и самыми распространенными НСНЯ были потеря веса, рвота, дегидратация и диарея. В общей сложности 11 СНЯ определяли как вероятно обусловленные телмисартаном (10,3%). В целом, принимая во внимание гериатрический возраст охватываемой популяции (средний возраст 14,1 лет) и котов, нацеленных для набора (гипертонические коты с ХБП и/или гипертиреозом или идиопатической гипертонией), в общей сложности встречаемость СНЯ соответствовала ожидаемой. Наиболее распространенные НСНЯ (рвота, диарея и потеря веса) являются обычными наблюдениями в гериатрических исследованиях котов и ожидаются у котов, получающих пероральное лекарственное средство. Оценка НЯ также включала клиническую оценку развития или ухудшения связанного с гипертонией ПОМ. Результаты этого исследования продемонстрировали, что СНЯ для ПОМ, рассматриваемые как возможно связанные с телмисартаном, были значительно менее распространены, чем значения, предполагаемые в литературе в качестве типичных.

Для оценки изменений фотографии сетчатки, большинство котов оставались аналогичными. Дополнительно, при последующих визитах, от 6,9% до 7,4% наблюдались улучшения по сравнению с исходным уровнем. Это указывает на то, что телмисартан не вызывает повреждения сетчатки и может способствовать улучшениям путем снижения вредных воздействий гипертонии на сетчатку.

IRIS стадирования и суб-стадирования определяли для всех котов, включенных в субпопуляции ХБП и ХБП и гипертиреоза и имеющих лабораторные значения на исходном уровне. В течение периода исследования, большинство котов сохраняли аналогичное рассматриваемое IRIS стадирование и протеинурическое суб-стадирование. Кроме того, важно отметить, что от 83,0% до 98,1% котов оценивали как "улучшение", и ноль котов оценивали как "ухудшение" для суб-стадирования кровяного давления.

Данные, представленные графически на фиг. 2, показали изменение САД от исходного уровня в начале каждого исследования для каждого из примеров 4 и 5 (где средний исходный уровень составлял приблизительно 176 мм рт.ст. и средний исходный уровень для плацебо составлял приблизительно

175 мм рт.ст.). Как видно из графически представленных данных, изменение САД от исходного уровня (со снижением САД) больше для группы телмисартана относительно группы плацебо для каждого из дней 14 и дней 28. Дополнительно изменение среднего значения САД для группы телмисартана было больше, чем 20 мм рт.ст. для каждого визита.

В завершение следует отметить, что, в клинических условиях, данные из настоящего исследования обеспечивают существенное подтверждение безопасности и эффективности перорального раствора телмисартана для контролирования гипертонии у котов в дозе 2 мг/кг/сутки со способностью титровать дозу для корректировки индивидуальной чувствительности к кровяному давлению. Этот вывод основывается на оценке изменений сСАД, нежелательных явлений (НЯ), изменения фотографий сетчатки, и IRIS стадирования и суб-стадирования.

Пример 6.

Осуществляли европейское исследование для анализа эффективности и безопасности перорального раствора телмисартана для лечения системной гипертонии у котов. Первую часть или фазу исследования (день 1 - день 28) осуществляли в виде 28-дневного двойного слепого плацебо-контролируемого периода лечения (фаза исследования эффективности). Во второй части или фазе исследования (день 29 - день 120) также оценивали эффект и безопасность телмисартана на контролирование среднего систолического артериального давления (сСАД) в течение долгосрочного периода лечения во время дополнительных 92 дней (фаза исследования-долгосрочное применение). сСАД определяли в виде среднего арифметического 3 измерений кровяного давления для каждого визита исследования. Исходный уровень САД определяли в виде среднего арифметического сСАД в день скринингового визита -14 до -2 и день скринингового визита -1.

Целевой популяцией настоящего исследования были домашние коты клиентов-владельцев с от умеренной до тяжелой системной гипертонией (коты, имеющее сСАД по меньшей мере приблизительно 160 мм рт.ст.). В целом 285 котов клиентов-владельцев из 51 исследуемый сайтов (24 в Германии, 9 во Франции, 11 в Великобритании, 4 в Голландии и 3 в Швейцарии) было рандомизировано для лечения либо с применением телмисартана (189 котов, начальная доза 2,0 мг/кг один раз в сутки, которая может быть уменьшена с Дня 28 и далее в течение второй фазы (долгосрочное применение)) или плацебо (96 котов, 0,0 мг/кг один раз в сутки) при соотношении 2:1. Схематический обзор исследования и двух фаз лечения представлен на фиг. 3. Было сходное сСАД до лечения, наблюдаемое для обоих леченных групп (приблизительно 177-179 мм рт.ст.).

Для исследования были допущены коты, у которых была диагностирована от умеренной до тяжелой системной гипертонии в соответствии с "ACVIM consensus statement: Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats" (Brown и др. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. ACVIM Consensus Statement. J Vet Intern Med 2007; 21: 542-558) в два отдельных скрининговых визита в течение 14 дней до начала лечения. Этиология гипертонии классифицировалась как вследствие хронической болезни почек (ХБП), вследствие гипертирозидизма, вследствие ХБП и гипертирозидизма или как идиопатическая гипертония. Котам не позволяли получать какие-либо вещества, для которых известно влияние на кровяное давление за 14 дней до начала исследования. Котов исключали из исследования, если их сСАД находилось в очень опасном диапазоне (>200 мм рт.ст.) при скрининговых визитах, или если они имели крайне изменчивые измерения кровяного давления (отличия для 3 последовательных измерений >20%). Дальнейшими критериями исключения являлся неконтролируемый гипертирозидизм (общий T4>60 нмоль/л), острое или тяжело, оказывающее влияние на кровяное давление и/или вероятно, конфликтующее с исходом лечения, азотемия (вследствие острого или декомпенсированного заболевания почек, пре- или пост-ренальные факторы или наличие риска незавершения исследования или госпитализация), или беременность/период лактации у самок и коты, предназначенные для спаривания.

Пероральное введение раствора телмисартана (и плацебо) являлось путем доставки, используемым в этом исследовании. В течение разработки телмисартана, изначально осуществляли исследования с терапевтическими дозами 1,0, 1,5, 2,0 и 3,0 мг/кг в сутки. Начальная доза для первой фазы настоящего исследования была установлена на уровне 2,0 мг/кг в сутки телмисартана перорально. Дозирующий шприц объемом 5 мл, (с метками с делениями 0,25 мл) использовали для первой фазы и дозирующий шприц объемом 2 мл, (размеченный с делениями по 0,1 мл, для осуществления снижения дозы, при необходимости) для осуществления дозирования либо непосредственно в рот кота или с очень небольшим количеством еды.

Для первой (эффективность) фазы исследования, всех включенных в исследование котов исследовали за два визита в день 14 и день 28. Исследования включали измерение сСАД, полное физическое исследование, фундоскопическое исследование, оценку качества жизни и сокращенную лабораторную диагностику (гематологию и биохимию). В день 28, проводили открытое исследование и только котам, предназначенным для лечения с применением телмисартана, предоставляли возможность продолжить вторую (долгосрочное применение) фазу исследования. Этих котов дополнительно исследовали, как описано выше, в течение визитов в дни 56, 84 и 120. Во время второй (долгосрочной) фазы исследования, возможно снижать или уменьшать дозу для определенных котов, как описано в настоящем изобретении.

В частности, представляется возможным (в этой второй фазе исследования) понижать дозировку телмисартана у котов с измерениями САД <160 мм рт.ст. на декремент или количества 0,5 мг/кг (например, снижение поэтапно от 2 мг/кг → 1,5 мг/кг → 1 мг/кг → 0,5 мг/кг, ОРС) до наименьшей возможной дозы 0,5 мг/кг только один раз в день на усмотрение исследователя.

В начале исследования, популяция котов, которым вводили телмисартан или плацебо, состояла из 189 котов в группе телмисартана и 96 котов в группе плацебо. Определенных котов исключали из исследования во время скрининга в связи с различными причинами (например, которые имели сСАД, больше, чем 200, имели определенные тяжелые ПОМ, определенные коты, которые не завершали исследование, и т.д.). Безопасность обеих фаз лечения оценивали после окончания исследования, используя популяцию, подвергнутую скринингу, состоящую из 174 котов в группе телмисартана и 88 котов в группе плацебо.

Результаты исследования подтвердили преимущество телмисартана по сравнению с плацебо после лечения в течение 14 дней, и дополнительно продемонстрировали клинически значимое снижение сСАД (равное или больше 20 мм рт.ст.) после лечения в течение 28 дней.

Леченные группы были однородными относительно потомства, пола, возраста, веса тела, исходного уровня САД, медицинского анамнеза и классификации гипертонии. Данные относительно количества котов в каждой классификации гипертонии на группу (телмисартан и плацебо), представлены в табл. 17 ниже.

Таблица 17

Классификация гипертонии в каждой группе

	Телмисартан (n=189)	Плацебо (n=96)	Всего (n=285)
Исходный уровень сСАД (мм рт.ст.) (± СО)	179,3 (± 9,9)	177,4 (± 9,9)	
Классификация гипертонии [N (%)]			
Гипертония, связанная с ХБП	57 (30,2)	30 (31,3)	87 (30,5)
Гипертония, связанная с ХБП и контролируемым гипертиреозом	9 (4,8)	5 (5,2)	14 (4,9)
Гипертония, связанная с контролируемым гипертиреозом	14 (7,4)	7 (7,3)	21 (7,4)
Идиопатическая гипертония	109 (57,7)	54 (56,3)	163 (57,2)

Различные сопутствующие лекарственные средства вводили во время исследования, и отсутствовали клинически значимые изменения физических или клинических патологических параметров, наблюдаемые у котов, леченных с применением телмисартана, в течение 120 дней лечения. Несмотря на то, что сходный аппетит наблюдался в обеих леченных группах, большее количество котов в группе плацебо имели нормальный аппетит в День 28 по сравнению с группой, леченной с применением телмисартана. Однако пропорция котов с повышенным аппетитом повышалась в группе телмисартана и снижалась в группе плацебо в интервале день -1 и 28 (11% котов, леченных с применением телмисартана, имели повышенный аппетит по сравнению с 5,9% котов в группе с плацебо). В общей сложности, в целом было записано 271 нежелательных явлений у 149 котов для обеих леченных групп и обеих фаз лечения. Во время фазы эффективности, в группе телмисартана, было записано в целом 115 нежелательных явлений для 58 котов (29,9%), и в группе плацебо, в целом 36 нежелательных явлений было записано для 29 котов (29%). Некоторые отличия наблюдались между группами в следующих категориях: почечные и мочеотделительные нарушения, глазные нарушения, системные нарушения и нарушения дыхательной системы. Отличия в вышеуказанных нарушениях относились к различным редко встречающимся медицинским состояниям, которые типичны для включенной популяции из семейства кошачьих, за исключением нарушения дыхательной системы. Отличия для двух групп, относящиеся к нарушениям дыхательной системы, обусловлены различными единичными случайными нарушениями, связанными как с верхними, так и нижними дыхательными путями. Наблюдения, принимаемые во внимание исследователем, которые наиболее вероятно были обусловлены лечением, являлись признаками со стороны желудочно-кишечного тракта. Во время второй (долгосрочное применение) фазы, 62 котов (32,0%) имели по меньшей мере одно побочное явление. Диагностирование ПОМ было очень низким в обеих леченных группах.

Данные, касающиеся изменения САД для обеих групп: с телмисартаном и плацебо в первой (эффективность) фазе исследования (в день 14 и день 28), представлены в табл. 18 ниже (визуальное представление этих данных также графически представлено на фиг. 5).

Таблица 18

Изменения среднего САД в течение первой фазы (эффективности)

Параметр	Телмисартан	Плацебо	Сравнение	Успешно достигнутая конечная точка
изменение сСАД (Δ мм рт.ст.) в День 14 (95% Доверительные интервалы)	n=174 -19,219 (-22,52, -15,92)	n=88 -9,045 (-12,80, -5,30)	p значение критерия Стьюдента <0,0001	Да
изменение сСАД (Δ мм рт.ст. в День 28 (95% Доверительные интервалы)	n = 165 -24,629 (-28,14, -21,11)	n = 87 -11,44 (-14,95, -7,94)	Клиническая значимость, определенная как изменение среднего систолического артериального давления > 20 мм рт.ст.	Да

Средние различия изменения САД в день 14 по сравнению с исходным уровнем составляли -19,219 мм рт.ст. для группы телмисартана и -9,045 мм рт.ст. для группы плацебо. Двухсторонний критерий Стьюдента с неодинаковыми дисперсия продемонстрировал преимущество телмисартана относительно плацебо на р-значение <0,0001. Среднее различие для исходных значений САД и САД в день визита исследования 28 составляло -24,629 мм рт.ст. для группы телмисартана. Это значение превышает минимальный порог 20 мм рт.ст., который необходим для демонстрации клинической значимости эффекта лечения, таким образом демонстрируя эффективность телмисартана по сравнению с плацебо для лечения гипертонии у котов.

Данные относительно изменения САД для группы телмисартана во второй фазе (долгосрочное применение) исследования (в день 56, день 84 и день 120), представлен в табл. 19 ниже:

Таблица 19

Изменения сСАД во время второй фазы (долгосрочное применение)

Параметр	Телмисартан
Изменение среднего систолического артериального давления в День 56 по сравнению с исходным уровнем САД (Δ мм рт.ст.): n=152 котов (95% Доверительные интервалы)	-26,94 (-30,79, -23,08)
Изменение среднего систолического артериального давления в День 84 по сравнению с исходным уровнем САД (Δ мм рт.ст.): n=148 котов (95% Доверительные интервалы)	-26,50 (-30,60, -22,40)
Изменение среднего систолического артериального давления в День 120 по сравнению с исходным уровнем САД (Δ мм рт.ст.): n=144 котов (95% Доверительные интервалы)	-27,62 (-32,05, -23,19)

Данные, представленные в табл. 20, показывают среднее снижение САД в течение различных интервалов /периодов времени исследования для котов в обеих группах с телмисартаном и плацебо, разделенных на две категории: исходный уровень сСАД, находящийся в интервале 160-179 мм рт.ст. и исходный уровень сСАД, находящийся в интервале 180-200 мм рт.ст.

Изменение сСАД при

	СДКСА на исходном уровне:			
	В интервале 160 – 179 мм рт.ст.		в интервале 180 – 200 мм рт.ст.	
	Телмисартан Исходный уровень сСАДСА: 171,9 мм рт.ст. (n=98)	Плацебо Исходный уровень сСАДСА: 170,9 мм рт.ст. (n=56)	Телмисартан Исходный уровень сСАДСА: 188,4 мм рт.ст. (n=76)	Плацебо Исходный уровень сСАДСА: 188,5 мм рт.ст. (n=32)
Визит	Среднее снижение СДКСА (Δ мм рт.ст.) по сравнению с исходным уровнем при соответствующем визите (n=количество котов)			
День 14	-16,7 (n=98)	-8,8 (n=56)	-22,3 (n=76)	-9,5 (n=32)
День 28	-22,9 (n=94)	-11,9 (n=55)	-26,6 (n=71)	-10,9 (n=32)
День 56	-24,7 (n=87)	НД	-29,6 (n=65)	НД
День 84	-23,2 (n=85)	НД	-30,7 (n=63)	НД
День 120	-23,5 (n=81)	НД	-32,9 (n=63)	НД

В данных в табл. 21 ниже обобщены сравнение количества котов в пределах каждой группы, в которой значение сСАД поддерживалось ниже 160 мм рт.ст.

Таблица 21

Встречаемость котов с сСАД < 160 мм рт.ст.

День визита исследования	Телмисартан	Плацебо
	N (%) с систолическим артериальным давлением <160 мм рт.ст.	
До лечения	0 (0)	0 (0)
День визита 14	81 (46,6)	27 (30,7)
День визита 28	101 (62,0)	34 (40,0)
День визита 56	105 (70,9)	Не проводили
День визита 84	97 (67,8)	Не проводили
День визита 120	98 (73,1)	Не проводили

Количество котов для каждого дозируемого количества в каждый день визита, представлен в табл. 22 ниже.

Таблица 22

Обзор дозы телмисартана

День визита исследования	Средняя доза (мг/кг) (95% Доверительные интервалы)	Действующая доза (мг/кг)	Количество котов, получающих дозу
День 0 (n=174)	2,0 (НД)	2,0	174
День визита 14 (n=174)	2,0 (НД)	2,0	174
День визита 28 (n=163)	1,95 (1,93-1,98)	2,0 1,5	148 15
День визита 56 (n=148)	1,89 (1,84-1,93)	2,0 1,5 1,0	124 15 9
День визита 84 (n=143)	1,84 (1,78-1,90)	2,0 1,5 1,0 0,5	112 20 7 4

Данные, представленные графически на фигурах 4 и 5, показывают изменение САД от исходного уровня (в начале исследования для каждой из первой и второй фаз данного исследования). Как можно увидеть на основании графически представленных данных, изменение САД от исходного уровня (со снижением САД) было большим для группы телмисартана по отношению к группе плацебо группа в

первой фазе (день 14 и день 28). Дополнительно, изменение среднего значения САД для группы телмисартана было большим, чем 20 мм рт.ст. для каждого из дней визита.

Вторая (долгосрочное применение) фаза указывает на то, что лечение с применением телмисартана приводит к долговременному клинически значимому снижению сСАД больше, чем 20 мм рт.ст. для продолжительности всего исследования 120 дней. САД восстанавливалось до нормальных уровней или уровней, которые рассматривались как только незначительный или минимальный риск (<160 мм рт.ст.) у 62,0% котов, леченных с применением телмисартана, и представляется возможным снизить дозировку до <2 мг/кг у 21,7% котов, леченных с применением телмисартана.

На протяжении этого исследования, наблюдали за другими различными физическими параметрами (дополнительно к измерению САД) у котов (например, средний вес тела, средняя частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и ректальная температура). Не было обнаружено клинически значимых изменений, наблюдаемых для любого из этих параметров, в течение 120 дней лечения с применением телмисартана.

В заключение необходимо отметить, что в этом исследовании было установлено, что у котов, у которых диагностирована системная гипертония, лечение с применением перорального раствора 2 мг/кг телмисартан было намного эффективнее по сравнению с плацебо относительно уменьшения сСАД на клинически значимую величину в течение 28-дневной фазы эффективности. Дальнейшее лечение в течение 92 дней с применением перорального раствора телмисартана было безопасным и поддерживало клинически значимое снижение сСАД.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или лечения гипертонии у кота, нуждающегося в такой профилактике или лечении, где способ включает введение терапевтически эффективного количества телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли коту, где терапевтически эффективное количество телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли вводят в суточном дозируемом количестве, которое изменяется в течение периода лечения, который составляет по меньшей мере 120 дней, суточное дозируемое количество телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли для первого периода времени в течение периода лечения составляет от 1,0 до 5,0 мг/кг веса тела, и суточное дозируемое количество телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли снижено для второго периода времени на величину прироста в диапазоне от 0,10 до 0,50 мг/кг веса тела после первого периода времени в течение периода лечения.

2. Применение по п.1, где гипертония ассоциирована с хроническим заболеванием почек или гипертириозом.

3. Применение по п.1, где гипертония представляет собой идиопатическую гипертонию.

4. Применение по пп.1-3, где суточное дозируемое количество изменяется на основании значения систолического артериального давления (САД), которое составляет от 120 до 170 мм рт.ст., измеренного для кота.

5. Применение по пп.1-4, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для кота, снижается по меньшей мере на 10 мм рт.ст., или по меньшей мере на 20 мм рт.ст., или на 10-150 мм рт.ст., 10-100 мм рт.ст., 10-80 мм рт.ст., 10-50 мм рт.ст., 10-30 мм рт.ст., 10-20 мм рт.ст., 20-150 мм рт.ст., 20-100 мм рт.ст., 20-80 мм рт.ст., 20-50 мм рт.ст., или 20-30 мм рт.ст. относительно исходного значения САД, измеренного для кота перед первым периодом времени.

6. Применение по пп.1-5, где суточное дозируемое количество сартана снижено, когда значение систолического артериального давления (САД), измеренное для кота, снижается от исходного значения САД, измеренного для кота перед первым периодом времени, до (на уровне или ниже) порогового значения, которое составляет 160 или 170 мм рт.ст.

7. Применение по пп.1-6, где суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени повышается или снижается для третьего периода времени после второго периода времени и на основании изменения САД кота, которое измеряют при окончании второго периода времени.

8. Применение по пп.1-7, где суточное дозируемое количество сартана для первого периода времени в течение периода лечения составляет 2,0-3,0 мг/кг веса тела и суточное дозируемое количество сартана для второго периода времени составляет 0,125-2,0 мг/кг веса тела.

9. Применение по пп.1-8, где первый период времени составляет по меньшей мере 14 дней или по меньшей мере 28 дней.

10. Применение по пп.1-9, где суточное введение представляет собой пероральное введение.

11. Применение по пп.1-10, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в однократной дозе.

12. Применение по пп.1-11, где суточное введение терапевтически эффективного количества для по меньшей мере части периода лечения обеспечено в виде нескольких доз.

13. Применение по пп.1-12, где способ исключает введение терапевтически эффективного количе-

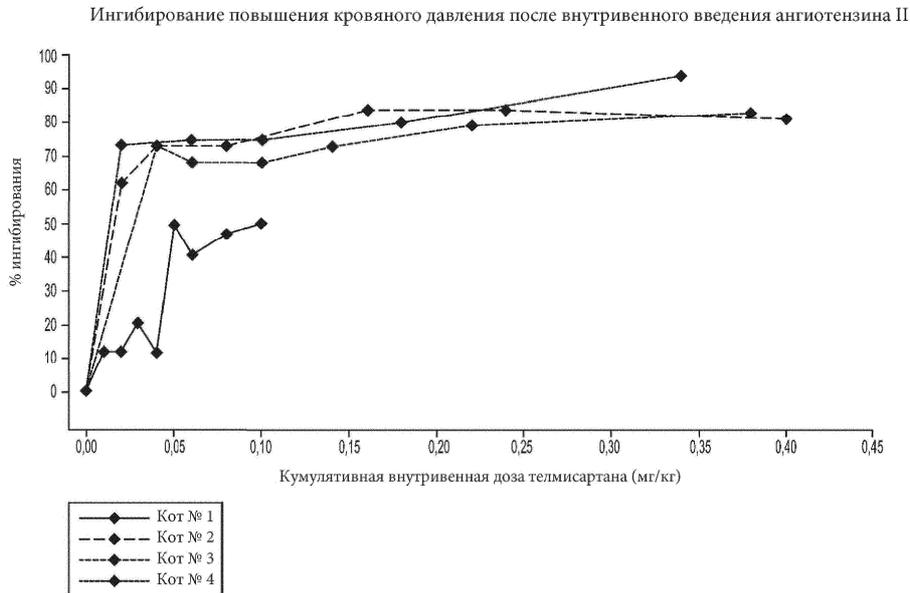
ства телмисартана или его фармацевтически приемлемой соли коту в возрасте меньше 9 месяцев, или где телмисартан или его фармацевтически приемлемую соль вводят коту в возрасте по меньшей мере 9 месяцев, или где телмисартан или его фармацевтически приемлемую соль вводят коту в возрасте 9 месяцев и старше.

14. Ветеринарный набор, включающий

контейнер, содержащий фармацевтическую композицию в жидкой лекарственной форме, включающую телмисартан или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых разбавителей и/или носителей, где количество телмисартана, находящееся в жидкой лекарственной форме, представляет собой количество, которое является терапевтически эффективным для профилактики или лечения гипертонии у кота, нуждающегося в таком лечении;

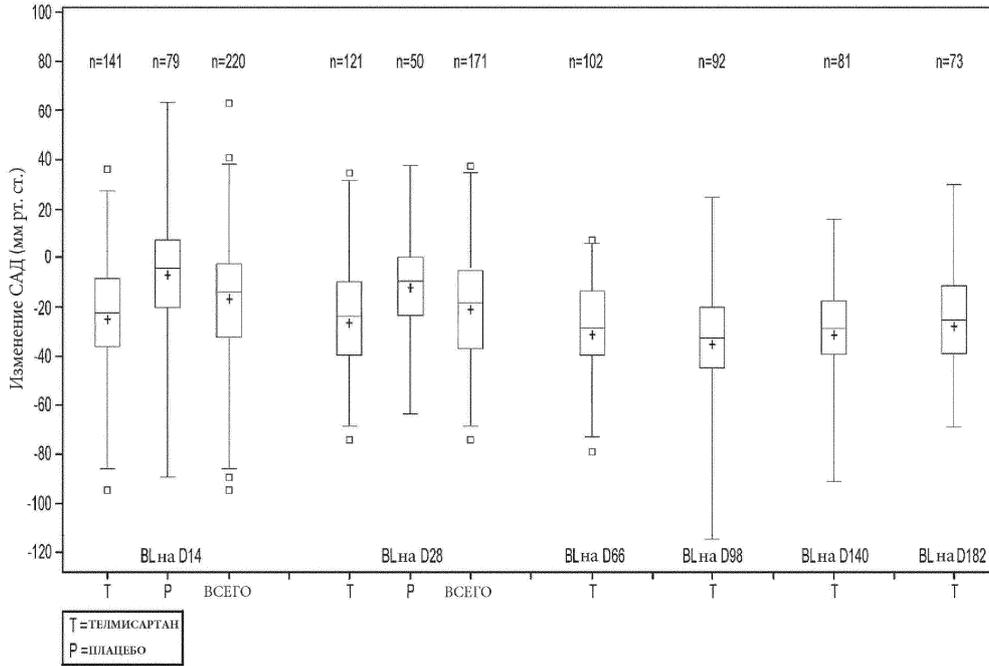
шприц, содержащий цилиндр и имеющий объемные градуировки, напечатанные на нем, с делениями 0,25 мл или меньше или с делениями 0,10 мл или меньше; и

адаптер, который соединяется с открытым концом контейнера, где адаптер включает отверстие, протирающееся через адаптер, где отверстие адаптера меньше по размерам, чем открытый конец контейнера, и цилиндр шприца включает открытый конец, имеющий геометрические параметры, которые соответствуют геометрическим параметрам отверстия адаптера для облегчения фрикционной подгонки между открытым концом цилиндра и адаптером, когда открытый конец цилиндра вставляется в отверстие адаптера.

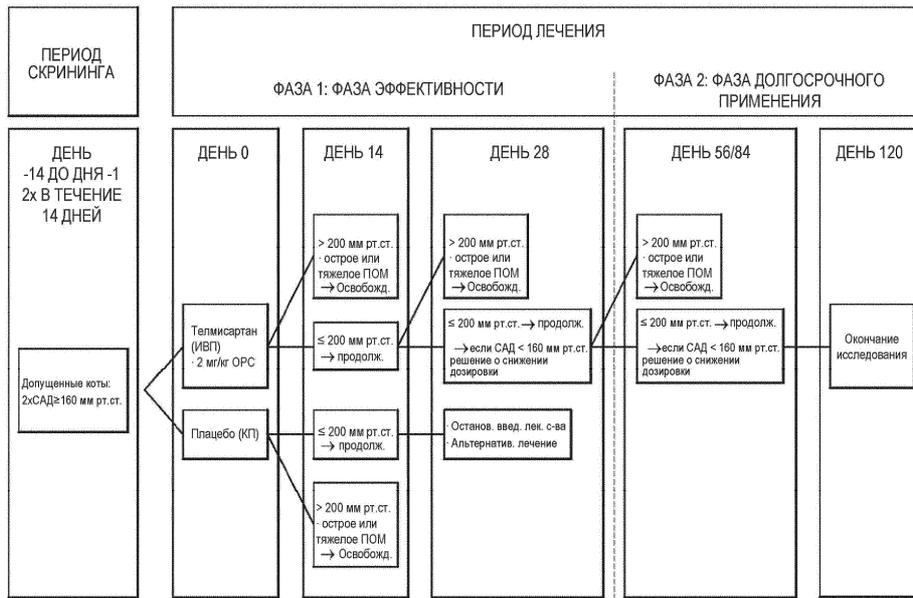


Фиг. 1

Коробчатая диаграмма изменения САД для дня визита исследования и лечения

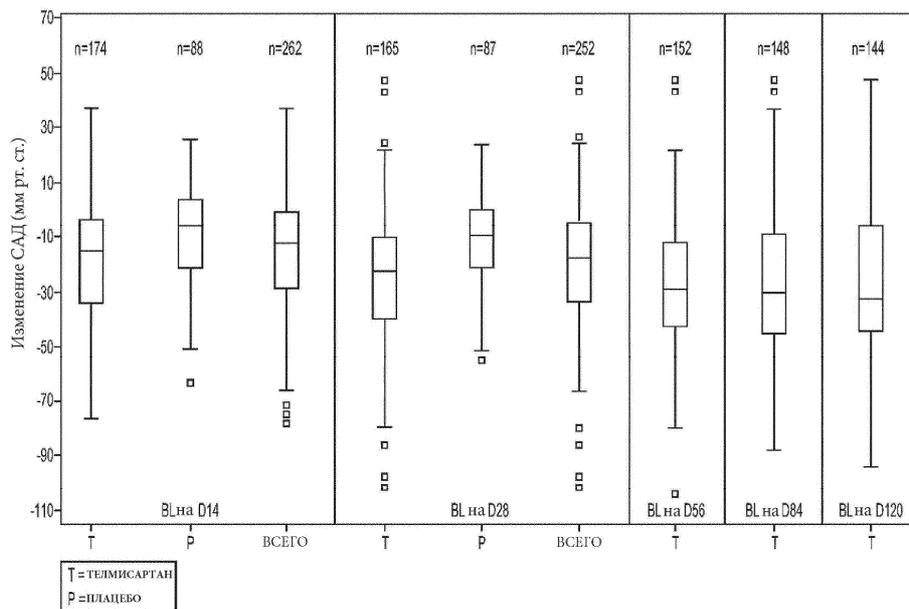


Фиг. 2

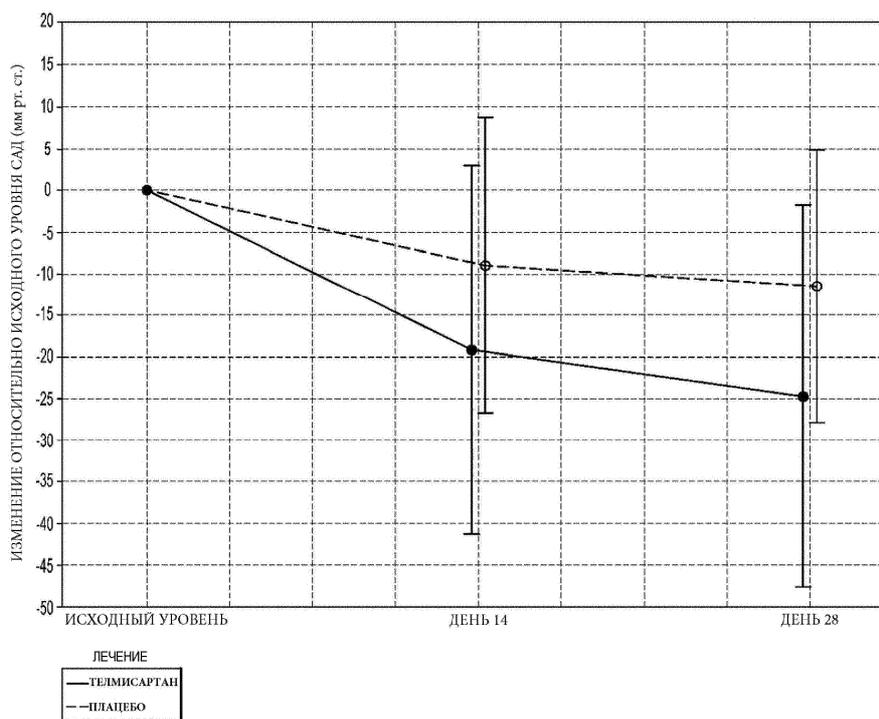


Фиг. 3

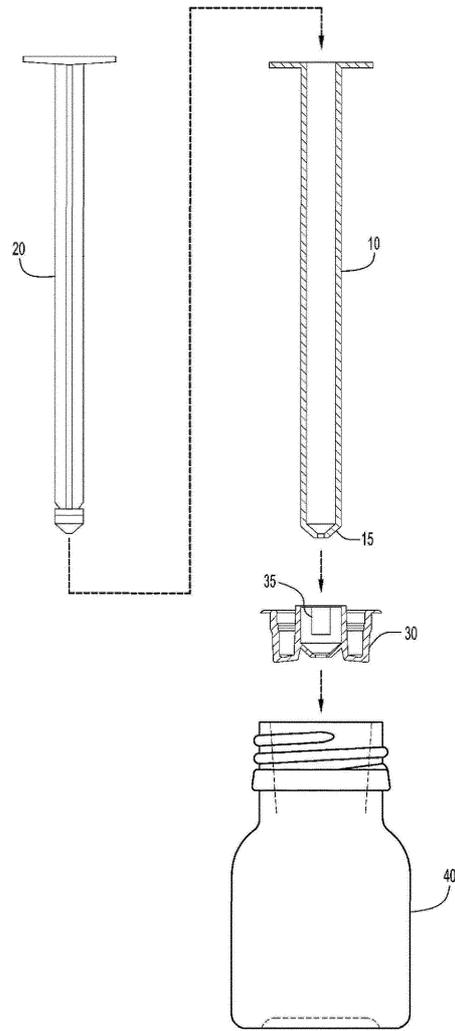
Коробчатая диаграмма изменения САД для дня визита исследования и лечения (PPS)



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6А



Фиг. 6В

