

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490018 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.05

(51) Int. Cl. A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 5/38 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.06.24

(54) СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

(31) 63/214,521; 63/290,364

(32) 2021.06.24; 2021.12.16

(33) US

(86) PCT/US2022/073148

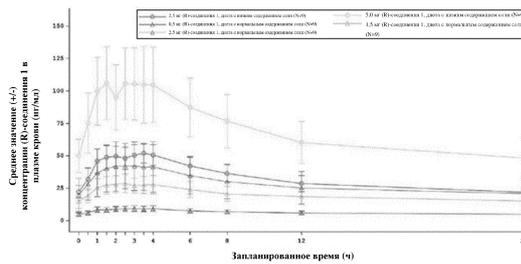
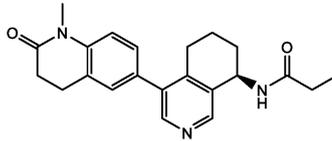
(87) WO 2022/272300 2022.12.29

(71) Заявитель:
СИНКОР ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бонд Мэри, Мёрфи Брайан, Пирс
Кэтрин (US)

(74) Представитель:
Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены способы ингибирования альдостеронсинтазы человека, лечения гипертензии или лечения первичного альдостеронизма у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту эффективного количества (R)-соединения 1, где (R)-соединение 1 представляет собой: формула (I).



A1

202490018

202490018

A1

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/214521, поданной 24 июня 2021 г., и предварительной заявки на патент США № 63/290364, поданной 16 декабря 2021 г., которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем изобретении представлены соединения и способы для лечения гипертензии или первичного альдостеронизма.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Альдостерон представляет собой гормон, который вовлечен в развитие ряда сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Он является основным минералокортикоидом у людей и синтезируется в коре надпочечников альдостеронсинтазой. Он является ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) и действует как важный регулятор жидкостного и электролитного гомеостаза благодаря своему агонизму к минералокортикоидному рецептору (MR). Было показано, что влияние альдостерона на органы-мишени происходит посредством его прямого взаимодействия с MR (геномный эффект), в дополнение к механизмам, независимым от этого прямого взаимодействия (негеномные или нерцепторно-опосредованные эффекты).

[0004] Кровяное давление (BP) в значительной степени снижается благодаря частичному ингибированию активности RAAS ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ACEI), блокаторами рецептора ангиотензина (ARB), прямыми ингибиторами ренина или антагонистами MR (MRA). Механизм действия данных средств включает снижение уровней альдостерона. Показано, что эти эффекты возникают в условиях как нормальных, так и неадекватно повышенных уровней альдостерона. У многих пациентов с гипертензией наблюдаются неадекватно высокие концентрации альдостерона, которые провоцируют повреждение сердца, почек и сосудов. Ингибирование синтеза альдостерона представляет собой перспективную мишень для снижения BP и уменьшения BP-зависимого повреждения органа-мишени. Связь между уровнем альдостерона в плазме крови и долговременной выживаемостью была продемонстрирована у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца вне зависимости от сердечной недостаточности или острого инфаркта миокарда. Таким образом, блокада альдостерона представляет собой способ не только

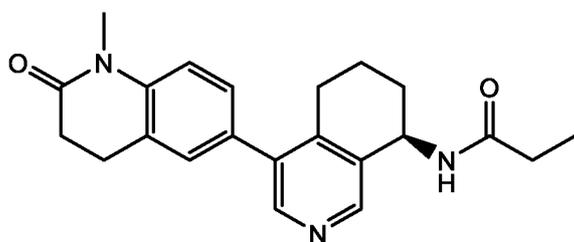
снижения ВР, но и уменьшения повреждения органа-мишени. Следовательно, прямое ингибирование синтеза альдостерона представляет собой перспективную мишень для снижения ВР и уменьшения геномного и негеномного эффектов, влияющих на повреждение целевого органа.

[0005] Одной из сложных задач, которые повлияли на разработку ингибиторов альдостеронсинтазы (АСИ), было затруднение в том, чтобы селективно ингибировать альдостеронсинтазу, не затрагивая синтез кортизола. Путь синтеза кортизола катализируется 11 β -гидроксилазой (кодируемой геном [CYP11B1] представителя 1 подсемейства В семейства 11 цитохрома Р450), и она обладает высокой гомологией последовательности с альдостеронсинтазой (кодируемой геном CYP11B2). Нежелательное ингибирование 11 β -гидроксилазы приводит к подавлению уровней кортизола, нарушению стрессовых и иммунологических ответов, нежелательным эффектам в отношении некоторых метаболических функций и, возможно, повышению уровней смертности. Компания Novartis начала клинические испытания LC1699, АСИ, но прервала их как для антигипертензивных показаний, так и для показаний при первичном альдостеронизме вследствие отсутствия его специфичности к альдостеронсинтазе.

[0006] Соединение 1 представляет собой высокоэффективный селективный и конкурентный ингибитор альдостеронсинтазы человека. В доклинических исследованиях *in vivo* (проводимых главным образом на приматах) соединение 1 обеспечивало значительное снижение уровня альдостерона, не влияя на уровни кортизола, в широком диапазоне доз. Существует потребность в способах применения соединения 1 для безопасного и эффективного лечения людей.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем изобретении представлены способы лечения гипертензии или первичного альдостеронизма у человека, включающие введение человеку 0,1-10 мг/сутки (R)-соединения 1:



(R)-соединение 1.

[0008] Другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения будут легко понятны из следующего подробного описания настоящего изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0009] Вышеуказанная сущность изобретения, а также следующее подробное описание будут лучше понятны при прочтении вместе с приложенными графическими материалами, на которых показаны типичные варианты осуществления в целях иллюстрации.

[0010] На фигуре 1 изображен график зависимости средних значений (\pm стандартное отклонение) концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови от времени (день 10, 0-24 часа, после повторного введения дозы один раз в сутки) при лечении в линейном масштабе – популяция для оценки фармакокинетики. На этой фигуре нижний предел количественного определения (R)-соединения 1 = 0,05 нг/мл. Образцы, фактическое время отбора которых находилось за пределами окна времени отбора образцов для анализа, были исключены из графика средних значений.

[0011] На фигуре 2 изображен график зависимости C_{\max} от дозы (R)-соединения 1 (день 10 после повторного введения дозы – популяция для оценки фармакокинетики). На этой фигуре сплошной линией обозначены прогнозируемые значения, а пунктирными линиями обозначены 90% доверительные интервалы около линии регрессии. Черные точки представляют собой среднее геометрическое значение PK-параметра.

[0012] На фигуре 3 изображен график зависимости $AUC_{0-\tau}$ от дозы (R)-соединения 1 (день 10 после повторного введения дозы – популяция для оценки фармакокинетики). На этой фигуре сплошной линией обозначены прогнозируемые значения, а пунктирными линиями обозначены 90% доверительные интервалы около линии регрессии. Черные точки представляют собой среднее геометрическое значение PK-параметра. $AUC_{0-\tau}$ представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в течение интервала между введениями доз.

[0013] На фигуре 4 изображен график зависимости средних значений (стандартное отклонение) концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови от времени (день 1, однократная доза) при лечении в линейном масштабе – популяция для оценки фармакокинетики.

[0014] На фигуре 5 изображен график изменения среднего значения концентрации альдостерона в плазме крови в зависимости от времени при лечении для групп лечения на диете с нормальным содержанием соли – популяция для оценки фармакокинетики (исключая субъектов с выпадающими значениями).

[0015] На фигуре 6 изображен график изменения среднего значения концентрации альдостерона в плазме крови в зависимости от времени при лечении для групп лечения на

диете с низким содержанием соли – популяция для оценки фармакокинетики (исключая субъектов с выпадающими значениями).

[0016] На фигуре 7 изображен профиль зависимости среднего значения концентрации в плазме крови от времени (R)-соединения 1 после однократного и многократного перорального введения доз (R)-соединения 1: (a) исследование SAD, (b) исследование MAD.

[0017] На фигуре 8 изображены профили зависимости среднего значения концентрации в плазме крови от времени (R)-соединения 1 после однократного внутривенного введения и однократного перорального введения дозы, составляющей 3 мг (R)-соединения 1.

[0018] На фигуре 9 изображен профиль зависимости среднего значения (+ SD) концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови от времени (0-24 часа) после однократного введения дозы (R)-соединения 1 в виде раствора для перорального применения и таблетки.

[0019] На фигуре 10 изображена зависимость средних значений концентрации альдостерона в плазме крови от времени по дозовым группам после введения однократной дозы (R)-соединения 1 или плацебо.

[0020] На фигуре 11 показаны средние значения изменения концентраций альдостерона в плазме крови по сравнению с исходным уровнем в зависимости от времени по дозовым группам после многократного введения доз (R)-соединения 1 или плацебо.

[0021] На фигуре 12 показаны средние значения изменения концентраций альдостерона в плазме крови по сравнению с исходным уровнем в зависимости от времени по дозовым группам после многократного введения доз (R)-соединения 1 или плацебо.

[0022] На фигуре 13 изображен график средних значений (\pm SD) концентрации метформина в плазме крови при лечении в линейном масштабе до часа 24 – популяция для оценки РК. На этой фигуре LLOQ (нижний предел количественного определения) для метформина составляет 0,5 нг/мл. Лечение А представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг, а лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. Запланированная временная точка показана относительно введения дозы метформина.

[0023] На фигуре 14 изображен график изменения среднего значения (\pm SD) A_e метформина при лечении в линейном масштабе до часа 24 – популяция для оценки РК. На

этой фигуре лечение А представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг, а лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. А_e представляет собой совокупное количество лекарственного средства, выведенного с мочой.

[0024] На фигуре 15 изображены графики средних значений (\pm SD) концентрации метформина в плазме крови при лечении в линейном и полулогарифмическом масштабах до часа 24 – популяция для оценки PK. На этой фигуре LLOQ для метформина составляет 0,5 нг/мл. Лечение А представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг. Лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. Запланированная временная точка показана относительно введения дозы метформина.

[0025] На фигуре 16 изображен график изменения среднего значения (\pm SD) А_e метформина при лечении в линейном масштабе до часа 24 – популяция для оценки PK. На этой фигуре лечение А представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг, а лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. А_e представляет собой совокупное количество лекарственного средства, выведенного с мочой.

[0026] На фигуре 17 изображен график изменения среднего значения (\pm SD) А_e метформина при лечении в линейном масштабе – популяция для оценки PK, продленная до часа 72. На этой фигуре лечение А представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг, а лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. А_e представляет собой совокупное количество лекарственного средства, выведенного с мочой.

[0027] На фигуре 18 изображены графики средних значений (\pm SD) концентрации соединения 1 в плазме крови при лечении в линейном и полулогарифмическом масштабах до часа 24 – популяция для оценки PK. На этой фигуре LLOQ для соединения 1 составляет 5 нг/мл. Лечение В представляет собой однократное введение метформина с немедленным высвобождением в дозе 1000 мг совместно с соединением 1 в дозе 10 мг. Запланированная временная точка показана относительно введения дозы соединения 1, которое проводили за 2 часа до введения дозы метформина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0028] Настоящее изобретение может быть более полно понято путем обращения к следующему описанию, включая следующие определения и примеры. Определенные признаки раскрытых композиций и способов, которые описаны в данном документе в контексте отдельных аспектов, могут быть также представлены в комбинации в одном аспекте. В качестве альтернативы различные признаки раскрытых композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, могут быть также представлены по отдельности или в любой подкомбинации. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предполагает ограничения настоящего изобретения.

[0029] В настоящем раскрытии формы единственного числа включают ссылку на множественное число, и ссылка на конкретное числовое значение включает по меньшей мере это конкретное значение, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "материал" представляет собой ссылку на по меньшей мере один из таких материалов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0030] Если значение выражается как приблизительное с использованием дескриптора "приблизительно", будет понятно, что конкретное значение образует другой вариант осуществления. В целом, использование термина "приблизительно" указывает на приближения, которые могут варьироваться в зависимости от требуемых свойств, которые стремятся получить с помощью раскрытого объекта, и его следует интерпретировать в конкретном контексте, в котором его используют, исходя из его функции. Специалист в данной области техники сможет интерпретировать это в рабочем порядке. В некоторых случаях количество значащих цифр, используемых в случае конкретного значения, может быть одним неограничивающим способом определения степени слова "приблизительно". В других случаях градации, применяемые в ряде значений, могут использоваться для определения предполагаемого диапазона, доступного для термина "приблизительно" в случае каждого значения. В случае их присутствия все диапазоны являются включительными и комбинируемыми. Таким образом, ссылки на значения, указанные в диапазонах, включают каждое значение в пределах данного диапазона.

[0031] Если представлен перечень, если не указано иное, следует понимать, что каждый отдельный элемент данного перечня и каждую комбинацию из данного перечня

следует интерпретировать как отдельный вариант осуществления. Например, перечень вариантов осуществления, представленный как "А, В или С", следует интерпретировать как включающий варианты осуществления "А", "В", "С", "А или В", "А или С", "В или С" или "А, В или С".

[0032] Следует понимать, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в данном документе в контексте отдельных вариантов осуществления, могут быть также представлены в комбинации в одном варианте осуществления. Таким образом, за исключением случаев очевидной несовместимости или исключения, каждый отдельный вариант осуществления считается комбинируемым с любым другим вариантом(вариантами) осуществления, и такая комбинация считается другим вариантом осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, могут быть также представлены по отдельности или в любой подкомбинации. Дополнительно следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить необязательный элемент. Таким образом, это заявление предназначено служить предварительным основанием для использования такой исключительной терминологии, как "только" и т. п., в связи с изложением элементов формулы изобретения или использованием "отрицательного" ограничения. Наконец, хотя вариант осуществления может быть описан как часть ряда стадий или часть более общей структуры, каждая упомянутая стадия может также рассматриваться как независимый вариант осуществления сам по себе.

[0033] В настоящем изобретении представлены способы лечения гипертензии или первичного альдостеронизма у человека, включающие введение человеку 0,1-30 мг/сутки, например, 0,1-25 мг/сутки, 0,1-20 мг/сутки, 0,1-15 мг/сутки, 0,1-10 мг/сутки или 0,5-10 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В некоторых аспектах гипертензию или первичный альдостеронизм у человека лечат путем введения человеку 0,1-20 мг/сутки, 0,1-15 мг/сутки, 0,1-10 мг/сутки или 0,5-10 мг/сутки (R)-соединения 1. В некоторых аспектах гипертензию или первичный альдостеронизм у человека лечат путем введения человеку 0,1-10 мг/сутки или 0,5-10 мг/сутки (R)-соединения 1.

[0034] Термины "субъект" и "пациент" применяются взаимозаменяемо и, как правило, относятся к млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления пациент или субъект является человеком. В других вариантах осуществления пациент или субъект представляет собой животное, подвергающееся ветеринарному лечению, или сельскохозяйственное животное, домашнее животное или домашнего питомца или животное, используемое для проведения клинического исследования. В некоторых

вариантах осуществления субъекту или пациенту по меньшей мере 18 лет, т. е. он является взрослым.

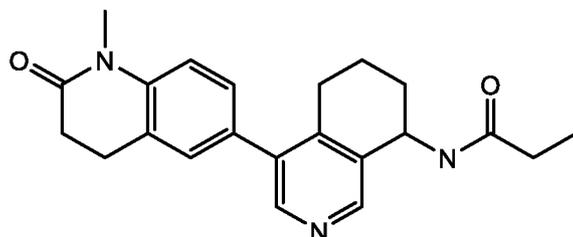
[0035] Термины "гипертензия" и "высокое кровяное давление" применяются взаимозаменяемо и относятся к состоянию, когда кровяное давление у пациента постоянно находится на уровне приблизительно 130/80 мм рт. ст. или выше. Гипертензия включает гипертензию 1 и 2 степени и гипертензивный криз. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гипертензия 1 степени с систолическим давлением от приблизительно 130 до приблизительно 139 мм рт. ст. и/или диастолическим давлением от приблизительно 80 до приблизительно 89 мм рт. ст. В других вариантах осуществления у пациента имеется гипертензия 2 степени с систолическим давлением приблизительно 140 мм рт. ст. или выше и/или диастолическим давлением приблизительно 90 мм рт. ст. или выше. В дополнительных вариантах осуществления у пациента наблюдается гипертензивный криз с показателем кровяного давления выше, чем приблизительно 180/120 мм рт. ст.

[0036] Термины "первичный альдостеронизм" и "гиперальдостеронизм" применяются взаимозаменяемо и относятся к состоянию, которое возникает, когда надпочечники вырабатывают слишком много альдостерона. В некоторых вариантах осуществления первичный альдостеронизм приводит к повышенному кровяному давлению. Перед введением соединения 1 или (R)-соединения 1 у субъекта или пациента кровяное давление составляет 130/80 мм рт. ст. или больше. В некоторых вариантах осуществления у субъекта или пациента среднее кровяное давление в положении сидя составляет 130/80 мм рт. ст. или больше. В некоторых вариантах осуществления пациент находится в состоянии натошак. В других вариантах осуществления пациент находится в состоянии после приема пищи. Термин "состояние натошак", применяемый в данном документе, относится к отсутствию потребления пищи пациентом перед введением соединения 1 или (R)-соединения 1. В некоторых вариантах осуществления пациент находится в "состоянии натошак", если не потребляет пищу в течение по меньшей мере приблизительно 8 часов до введения соединения 1 или (R)-соединения 1. Термин "состояние натошак" может также включать воздержание от потребления пищи после введения соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления пациент находится в "состоянии натошак", если не потребляет пищу в течение приблизительно 4 часов после введения соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0037] Термин "лечение" или его вариации относятся к устранению или снижению по меньшей мере одного физического параметра заболевания или нарушения, такого как гипертензия или первичный альдостеронизм. В некоторых вариантах осуществления

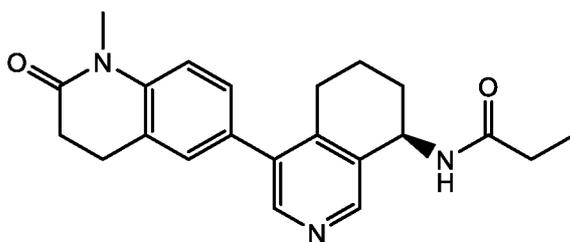
заболевание или нарушение представляет собой гипертензию. В других вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой первичный альдостеронизм.

[0038] Соединение 1, используемое в данном документе, относится к N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамиду, характеризующемуся следующей структурой:



Соединение 1

В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой (R)-N-(4-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)пропионамид, характеризующийся следующей структурой:



(R)-соединение 1

[0039] В некоторых аспектах человеку вводят смесь энантиомеров соединения 1. В других аспектах человеку вводят рацемическую смесь энантиомеров соединения 1 (т. е. (R,S)-соединение 1). В дополнительных аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 50% энантиомерного избытка (ee) или больше. В еще одних аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 60% ee или больше. В других дополнительных аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 70% ee или больше. В других аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 80% ee или больше. В дополнительных аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 90% ee или больше. В еще одних аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 95% ee или больше. В других дополнительных аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 98% ee или больше. В других аспектах человеку вводят (R)-соединение 1, характеризующееся энантиомерной чистотой, составляющей 99% ee или больше.

[0040] Настоящее изобретение также предусматривает соли соединения 1, такие как соли (R)-соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соль является фармацевтически приемлемой. Термин "фармацевтически приемлемый" относится к свойствам и/или веществам, которые являются приемлемыми для пациента с фармакологической/токсикологической точки зрения, а также для занимающегося изготовлением химика-фармацевта с физической/химической точки зрения в отношении композиции, состава, стабильности, приемлемости для пациента и биологической доступности.

[0041] Фармацевтически приемлемая соль соединения 1 или (R)-соединения 1 включает соли с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, например, неорганическими кислотами, например, соляной, серной, фосфорной, дифосфорной, бромистоводородной, йодистоводородной, азотной и фосфорной кислотой, и органическими кислотами, т. е. адипиновой, лимонной, фумаровой, малеиновой, яблочной, малоновой, миндальной, аскорбиновой, щавелевой, янтарной, винной, бензойной, уксусной, метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, циклогексилсульфаминовой (цикламовой), эдизилатной, глутаровой или п-толуолсульфоновой кислотой. Фармацевтически приемлемые основания включают щелочной металл, например, натрий или калий, и щелочноземельный металл, например, кальций или магний, гидроксиды и органические основания, например, алкиламины, арилалкиламины и гетероциклические амины.

[0042] В настоящем изобретении дополнительно представлены гидраты и/или полиморфы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 представляет собой гидрат. В других вариантах осуществления соединение представляет собой моногидрат. В других вариантах осуществления соединение 1 находится в безводной форме.

[0043] Соединение 1 может также находиться в кристаллической и/или аморфной формах. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 находится в аморфной форме. В других вариантах осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме.

[0044] В настоящем изобретении также представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение 1 или (R)-соединение 1 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,1-10 мг, например, 0,5-10 мг, (R)-соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В других вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит безводную лактозу,

микросталлическую целлюлозу, натрий-кроскармеллозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния.

[0045] Количество соединения 1 или (R)-соединения 1, применяемого отдельно или в фармацевтических составах, также может быть выражено в виде количества. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические составы содержат от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг соединения 1 или (R)-соединения 1, например, приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,5 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 8,5 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 9,5 мг или приблизительно 10 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 0,5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 1 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 2 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 3 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 4 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 6 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 7 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 8 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 9 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления фармацевтические составы содержат приблизительно 10 мг соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0046] При применении по отдельности человеку можно вводить от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг соединения 1 или (R)-соединения 1, например,

приблизительно 0,1, приблизительно 0,2, приблизительно 0,3, приблизительно 0,4, приблизительно 0,5, приблизительно 0,6, приблизительно 0,7, приблизительно 0,8, приблизительно 0,9, приблизительно 1, приблизительно 1,5, приблизительно 2, приблизительно 2,5, приблизительно 3, приблизительно 3,5, приблизительно 4, приблизительно 4,5, приблизительно 5 мг, приблизительно 5,5 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 6,5 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 7,5 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 8,5 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 9,5 мг или приблизительно 10 мг. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 0,5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 1 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 2 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 3 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 4 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 6 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 7 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 8 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 9 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 10 мг соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0047] Соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1 или (R)-соединение 1, можно вводить один раз в час, один раз в сутки или один раз в неделю. Желательно, чтобы соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтическую композицию, содержащую соединение 1 или (R)-соединение 1, вводили один раз в день. В некоторых вариантах осуществления вводят от приблизительно 0,1 до приблизительно 30 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В некоторых вариантах осуществления человеку вводят от приблизительно 0,1 до приблизительно 5 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1, например, приблизительно 0,1 мг/сутки, приблизительно 0,2 мг/сутки, приблизительно 0,3 мг/сутки, приблизительно 0,4 мг/сутки, приблизительно 0,5 мг/сутки, приблизительно 0,6 мг/сутки, приблизительно 0,7 мг/сутки, приблизительно 0,8 мг/сутки, приблизительно 0,9 мг/сутки, приблизительно 1 мг/сутки, приблизительно 1,5 мг/сутки, приблизительно 2 мг/сутки,

приблизительно 2,5 мг/сутки, приблизительно 3 мг/сутки, приблизительно 3,5 мг/сутки, приблизительно 4 мг/сутки, приблизительно 4,5 мг/сутки, приблизительно 5 мг/сутки, приблизительно 5,5 мг/сутки, приблизительно 6 мг/сутки, приблизительно 6,5 мг/сутки, приблизительно 7 мг/сутки, приблизительно 7,5 мг/сутки или приблизительно 8 мг/сутки. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 0,5 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 1 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 2 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 3 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 4 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 5 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 6 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 7 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 8 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 9 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления человеку вводят приблизительно 10 мг/сутки соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0048] Соединение 1 или (R)-соединение 1 можно вводить в виде однократной дозы или в виде разделенных доз. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 вводят в виде однократной дозы. В дополнительных вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 вводят в виде разделенных доз. Например, соединение 1 или (R)-соединение 1 вводят в виде разделенной дозы, например, в виде двух доз, трех доз или четырех доз. Например, в некоторых аспектах пациенту вводят соединение 1 или (R)-соединение в дозе 4 мг путем введения в общей сложности двух таблеток по 2 мг. В других примерах пациенту вводят соединение 1 или (R)-соединение в дозе 6 мг путем введения в общей сложности трех таблеток по 2 мг. В дополнительных примерах пациенту вводят соединение 1 или (R)-соединение в дозе 8 мг путем введения в общей сложности четырех таблеток по 2 мг. Специалист в данной области техники сможет определить и использовать другие комбинации доз таблеток, исходя из необходимой дозировки соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0049] Соединение 1 или (R)-соединение 1 или содержащие их фармацевтические составы можно вводить любым приемлемым путем. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляется перорально, трансдермально, парентерально или путем комбинирования этих путей введения. В дополнительных вариантах осуществления введение осуществляется перорально.

[0050] Соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтический состав, содержащий соединение 1 или (R)-соединение 1, могут быть составлены для введения в твердой или жидкой формах. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтический состав, содержащий соединение 1 или (R)-соединение 1, составлены в форме таблетки, капли, капсулы, порошка, мягкой желатиновой капсулы, суспензии или жидкости или их комбинации. В других вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтический состав, содержащий соединение 1 или (R)-соединение 1, составлены в форме таблетки. В дополнительных вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтический состав, содержащий соединение 1 или (R)-соединение 1, составлены в форме капли. В еще одних вариантах осуществления соединение 1 или (R)-соединение 1 или фармацевтический состав, содержащий соединение 1 или (R)-соединение 1, составлены в форме капсулы. В других дополнительных вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, т. е. приблизительно 0,5 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 3,5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 4,5 мг или приблизительно 5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 0,5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 1 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 2 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других дополнительных вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 2 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления каждая таблетка, каплет, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости

содержит приблизительно 3 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления каждая таблетка, каплетка, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 4 мг соединения 1 или (R)-соединения 1. В еще одних вариантах осуществления каждая таблетка, каплетка, капсула, порошок, мягкая желатиновая капсула, суспензия или доза жидкости содержит приблизительно 5 мг соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0051] В определенных аспектах твердая или жидкая форма содержит дозу соединения 1 или (R)-соединения 1 для пациента. В других вариантах осуществления может существовать необходимость введения пациенту двух или более доз твердой или жидкой формы, т. е. разделенных доз, чтобы достичь требуемой дозировки для пациента.

[0052] Соединение 1 или (R)-соединение 1, описанные в данном документе, являются применимыми для ингибирования альдостеронсинтазы. Соединение 1 или (R)-соединение 1 являются применимыми во множестве способов лечения. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения гипертензии с применением соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения первичного альдостеронизма с применением соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения СКД с применением соединения 1 или (R)-соединения 1. Способы включают введение пациенту соединения 1 или (R)-соединения 1 или фармацевтического состава, содержащего соединение 1 или (R)-соединение 1.

[0053] После лечения соединением 1 или (R)-соединением 1 кровяное давление в положении сидя (BP) у пациента снижается до примерно $< 130/80$ мм рт. ст., например, через приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 недель лечения. Например, в некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению SBP по сравнению с исходным уровнем на приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29 или приблизительно

приблизительно 9, от приблизительно 7 до приблизительно 8, от приблизительно 8 до приблизительно 12, от приблизительно 8 до приблизительно 11, от приблизительно 8 до приблизительно 10, от приблизительно 8 до приблизительно 9, от приблизительно 9 до приблизительно 12, от приблизительно 9 до приблизительно 11, от приблизительно 9 до приблизительно 10, от приблизительно 10 до приблизительно 12, от приблизительно 10 до приблизительно 11 или от приблизительно 11 до приблизительно 12 недель. В других вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению диастолического кровяного давления в положении сидя (DBP) по сравнению с исходным уровнем через приблизительно 12 недель лечения. Например, в некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению DBP по сравнению с исходным уровнем на приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12, приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29 или приблизительно 30 мм рт. ст. В дополнительных вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем и среднему снижению DBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем через приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 недель лечения. Например, введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению DBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем через от приблизительно 1 до приблизительно 12, от приблизительно 1 до приблизительно 11, от приблизительно 1 до приблизительно 10, от приблизительно 1 до приблизительно 9, от приблизительно 1 до приблизительно 8, от приблизительно 1 до приблизительно 7, от приблизительно 1 до приблизительно 6, от приблизительно 1 до приблизительно 5, от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3, от приблизительно 1 до приблизительно 2, от приблизительно 2 до приблизительно 12, от приблизительно 2 до приблизительно 11, от приблизительно 2 до приблизительно 10, от приблизительно 2 до приблизительно 9, от приблизительно 2 до приблизительно 8, от приблизительно 2 до приблизительно 7, от

приблизительно 2 до приблизительно 6, от приблизительно 2 до приблизительно 5, от приблизительно 2 до приблизительно 4, от приблизительно 2 до приблизительно 3, от приблизительно 3 до приблизительно 12, от приблизительно 3 до приблизительно 11, от приблизительно 3 до приблизительно 10, от приблизительно 3 до приблизительно 9, от приблизительно 3 до приблизительно 8, от приблизительно 3 до приблизительно 7, от приблизительно 3 до приблизительно 6, от приблизительно 3 до приблизительно 5, от приблизительно 3 до приблизительно 4, от приблизительно 4 до приблизительно 12, от приблизительно 4 до приблизительно 11, от приблизительно 4 до приблизительно 10, от приблизительно 4 до приблизительно 9, от приблизительно 4 до приблизительно 8, от приблизительно 4 до приблизительно 7, от приблизительно 4 до приблизительно 6, от приблизительно 4 до приблизительно 5, от приблизительно 5 до приблизительно 12, от приблизительно 5 до приблизительно 11, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 7, от приблизительно 5 до приблизительно 6, от приблизительно 6 до приблизительно 12, от приблизительно 6 до приблизительно 11, от приблизительно 6 до приблизительно 10, от приблизительно 6 до приблизительно 9, от приблизительно 6 до приблизительно 8, от приблизительно 6 до приблизительно 7, от приблизительно 7 до приблизительно 12, от приблизительно 7 до приблизительно 11, от приблизительно 7 до приблизительно 10, от приблизительно 7 до приблизительно 9, от приблизительно 7 до приблизительно 8, от приблизительно 8 до приблизительно 12, от приблизительно 8 до приблизительно 11, от приблизительно 8 до приблизительно 10, от приблизительно 8 до приблизительно 9, от приблизительно 9 до приблизительно 12, от приблизительно 9 до приблизительно 11, от приблизительно 9 до приблизительно 10, от приблизительно 10 до приблизительно 12, от приблизительно 10 до приблизительно 11 или от приблизительно 11 до приблизительно 12 недель.

[0054] После лечения соединением 1 или (R)-соединением 1 уровни альдостерона, уровни ренина или их комбинация у пациента снижаются, например, через приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 недель лечения. Например, в некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению SBP по сравнению с исходным уровнем на приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11, приблизительно 12,

приблизительно 13, приблизительно 14, приблизительно 15, приблизительно 16, приблизительно 17, приблизительно 18, приблизительно 19, приблизительно 20, приблизительно 21, приблизительно 22, приблизительно 23, приблизительно 24, приблизительно 25, приблизительно 26, приблизительно 27, приблизительно 28, приблизительно 29 или приблизительно 30 мм рт. ст. В некоторых вариантах осуществления введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению систолического кровяного давления в положении сидя (SBP) по сравнению с исходным уровнем через приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 3, приблизительно 4, приблизительно 5, приблизительно 6, приблизительно 7, приблизительно 8, приблизительно 9, приблизительно 10, приблизительно 11 или приблизительно 12 недель лечения. Например, введение соединения 1 или (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем через от приблизительно 1 до приблизительно 12, от приблизительно 1 до приблизительно 11, от приблизительно 1 до приблизительно 10, от приблизительно 1 до приблизительно 9, от приблизительно 1 до приблизительно 8, от приблизительно 1 до приблизительно 7, от приблизительно 1 до приблизительно 6, от приблизительно 1 до приблизительно 5, от приблизительно 1 до приблизительно 4, от приблизительно 1 до приблизительно 3, от приблизительно 1 до приблизительно 2, от приблизительно 2 до приблизительно 12, от приблизительно 2 до приблизительно 11, от приблизительно 2 до приблизительно 10, от приблизительно 2 до приблизительно 9, от приблизительно 2 до приблизительно 8, от приблизительно 2 до приблизительно 7, от приблизительно 2 до приблизительно 6, от приблизительно 2 до приблизительно 5, от приблизительно 2 до приблизительно 4, от приблизительно 2 до приблизительно 3, от приблизительно 3 до приблизительно 12, от приблизительно 3 до приблизительно 11, от приблизительно 3 до приблизительно 10, от приблизительно 3 до приблизительно 9, от приблизительно 3 до приблизительно 8, от приблизительно 3 до приблизительно 7, от приблизительно 3 до приблизительно 6, от приблизительно 3 до приблизительно 5, от приблизительно 3 до приблизительно 4, от приблизительно 4 до приблизительно 12, от приблизительно 4 до приблизительно 11, от приблизительно 4 до приблизительно 10, от приблизительно 4 до приблизительно 9, от приблизительно 4 до приблизительно 8, от приблизительно 4 до приблизительно 7, от приблизительно 4 до приблизительно 6, от приблизительно 4 до приблизительно 5, от приблизительно 5 до приблизительно 12, от приблизительно 5 до приблизительно 11, от приблизительно 5 до приблизительно 10, от приблизительно 5 до приблизительно 9, от приблизительно 5 до приблизительно 8, от приблизительно 5 до приблизительно 7, от приблизительно 5 до приблизительно 6, от приблизительно 6 до

приблизительно 12, от приблизительно 6 до приблизительно 11, от приблизительно 6 до приблизительно 10, от приблизительно 6 до приблизительно 9, от приблизительно 6 до приблизительно 8, от приблизительно 6 до приблизительно 7, от приблизительно 7 до приблизительно 12, от приблизительно 7 до приблизительно 11, от приблизительно 7 до приблизительно 10, от приблизительно 7 до приблизительно 9, от приблизительно 7 до приблизительно 8, от приблизительно 8 до приблизительно 12, от приблизительно 8 до приблизительно 11, от приблизительно 8 до приблизительно 10, от приблизительно 8 до приблизительно 9, от приблизительно 9 до приблизительно 12, от приблизительно 9 до приблизительно 11, от приблизительно 9 до приблизительно 10, от приблизительно 10 до приблизительно 12, от приблизительно 10 до приблизительно 11 или от приблизительно 11 до приблизительно 12 недель. В определенных в других вариантах осуществления

[0055] В некоторых вариантах осуществления пациент не отвечает на один или несколько стабильных фоновых гипертензивных режимов. "Стабильный фоновый гипертензивный режим" включает любой режим, который обеспечивает снижение кровяного давления пациента. Режим может включать проведение одного или нескольких способов терапии, таких как повседневная деятельность или прием одного или нескольких антигипертензивных средств. В некоторых вариантах осуществления стабильный фоновый гипертензивный режим представляет собой один или несколько видов повседневной деятельности. Примеры повседневной деятельности, которые можно использовать для лечения гипертензии или первичного альдостеронизма, включают без ограничения здоровое питание, снижение потребления соли, регулярную физическую активность, поддержание здорового веса, снижение веса, если это рекомендовано лечащим врачом, и ограничение потребления алкоголя. В других вариантах осуществления стабильный фоновый гипертензивный режим представляет собой антигипертензивное средство.

[0056] Термин "антигипертензивные средства", применяемый в данном документе, относится к лекарственному препарату, который обеспечивает снижение кровяного давления у пациента. В некоторых вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой диуретик, петлевой диуретик, бета-блокатор, ингибитор АСЕ, блокатор рецептора ангиотензина II, блокатор кальциевых каналов, альфа-блокатор, агонист рецептора альфа-2, комбинированный альфа- и бета-блокатор, агонисты центрального действия, адренергический ингибитор периферического действия, средство, расширяющее кровеносные сосуды (вазодилататор), или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой диуретик,

такой как тиазидный диуретик, калийсберегающий диуретик, петлевой диуретик или комбинированный диуретик. Примеры тиазидных диуретиков включают хлорталидон (гигротон), хлортиазид (диурил), гидрохлортиазид (эсидрикс, гидродиурил, микрозид), индапамид (лозол) или метолазон (микрокс, зароксолин). Примеры калийсберегающих диуретиков включают амилорида гидрохлорид (мидамар), спиронолактон (альдактон), эплеренон (инспра) или триамтерен (дирениум). Примеры петлевых диуретиков включают фуросемид (лазикс) или буметанид (бумекс). Примеры комбинированного диуретика включают амилорида гидрохлорид + гидрохлортиазид (модуретик), спиронолактон + гидрохлортиазид (алдактазид) или триамтерен + гидрохлортиазид (диазид, максид). В других вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой бета-блокатор. Примеры бета-блокаторов включают ацебутолол (сектрал), атенолол (тенормин), бетаксоллол (керлон), бисопролола фумарат (зебета), картеолола гидрохлорид (картрол), метопролола тартрат (лопрессор), метопролола сукцинат (топрол-XL), надолол (коргард), пенбутолола сульфат (леватол), пиндолол (вискен), пропранолола гидрохлорид (индерал), солотола гидрохлорид (бетапейс) или тимолола малеат (блокадрен). В дополнительных вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой комбинацию бета-блокатор/диуретик. Примером комбинации бета-блокатор/диуретик является гидрохлортиазид + бисопролол (зиаак). В еще одних вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой ингибитор АСЕ. Примеры ингибиторов АСЕ включают беназеприла гидрохлорид (лотензин), каптоприл (капотен), эналаприла малеат (вазотек), фозиноприл натрия (моноприл), лизиноприл (принивел, цестрил), мозексиприл (юниваск), периндоприл (ацеон), хинаприла гидрохлорид (аккуприл), рамиприл (алтаце) или трандолаприл (мавик). В других дополнительных вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой блокатор рецептора ангиотензина II. Примеры блокаторов рецептора ангиотензина II включают кандесартан (атаканд), эпросартана мезилат (теветен), ирбесартан (авапро), лозартан калия (козаар), телмисартан (микардис) или валсартан (диофан). В других вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой блокатор кальциевых каналов. Примеры блокаторов кальциевых каналов включают амлодипина безилат (норваск, лотрел), бепридил (васокор), дилтиазема гидрохлорид (кардизем CD, кардизем SR, дилакор XR, тиазак), фелодипин (плендил), исрадипин (динацирк, динацирк CR), никардипин (карден SR), нифедипин (адалат CC, прокардия XL), нисолдипин (сулар) или верапамила гидрохлорид (калан SR, ковера HS, изоптин SR, верелан). В дополнительных вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой альфа-блокатор. Примеры альфа блокаторов включают доксазозина мезилат

(кардура), празозина гидрохлорид (минипресс) или теразозина гидрохлорид (гитрин). В еще одних вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой агонист рецептора альфа-2. Примером агониста рецептора альфа-2 является метилдопа. В еще одних дополнительных вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой комбинированный альфа- и бета-блокатор. Примеры комбинированных альфа- и бета-блокаторов включают карведилол (корег) или лабеталолола гидрохлорид (нормодин, трандат). В других вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой агонист центрального действия. Примеры агонистов центрального действия включают альфа-метилдопу (альдомет), клонидина гидрохлорид (катапрес), гуанабенза ацетат (витензин) или гуанфацина гидрохлорид (тенекс). В дополнительных вариантах осуществления антигипертензивное средство представляет собой адренергический ингибитор периферического действия. Примеры адренергических ингибиторов периферического действия включают гуанадрел (хилорел), гуанетидина моносульфат (исмелин) или резерпин (серпасил). В еще одном варианте осуществления антигипертензивное средство представляет собой средство, расширяющее кровеносные сосуды, т. е. вазодилататор. Примеры средств, расширяющих кровеносные сосуды, включают гидралазина гидрохлорид (апресолин) или миноксидил (лонитен).

[0057] В некоторых вариантах осуществления гипертензия или первичный альдостеронизм пациента не отвечают на один или несколько стабильных фоновых гипертензивных режимов до введения соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления гипертензия или первичный альдостеронизм пациента не отвечают на два стабильных фоновых гипертензивных режима до введения соединения 1 или (R)-соединения 1. В дополнительных вариантах осуществления гипертензия или первичный альдостеронизм пациента не отвечают на три стабильных фоновых гипертензивных режима до введения соединения 1 или (R)-соединения 1. В других вариантах осуществления гипертензия или первичный альдостеронизм пациента не отвечают на три или более стабильных фоновых гипертензивных режима до введения соединения 1 или (R)-соединения 1.

[0058] В настоящем изобретении также представлены способы лечения гипертензии или первичного альдостеронизма, где введение соединения 1 или (R)-соединения 1 не приводит к клинически значимому нежелательному явлению у человека. Термин "клинически значимый", применяемый в данном документе, относится к результату, который оказывает влияние на пациента и требует последующего наблюдения у врача.

[0059] Следующие примеры представлены для иллюстрации некоторых концепций, описанных в пределах данного раскрытия. Хотя считается, что пример представляет конкретные отдельные варианты осуществления составов, способов получения и применения, не следует считать, что примеры ограничивают более общие варианты осуществления, описанные в данном документе.

[0060] В следующих примерах были предприняты меры для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры и т. п.), но следует принимать во внимание некоторые экспериментальные ошибки и отклонения.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМИНОВ

Сокращение	Определение
ACEi	Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ACTH	Адренокортикотропный гормон
AE	Нежелательное явление
AESI	Нежелательное явление, представляющее особый интерес
AOBPM	Автоматизированный офисный мониторинг кровяного
API	давления Активный фармацевтический ингредиент
ARB	Блокатор рецептора ангиотензина
ARR	Соотношение активности альдостерона/ренина в плазме
ASI	крови Ингибитор альдостеронсинтазы
AUC	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени
AUC _{0-∞}	Площадь под кривой концентрация-время от момента
AUC _{0-last}	времени 0 в экстраполяции до бесконечности Площадь под кривой концентрация-время от момента
	времени 0 до времени последней поддающейся
	количественному определению концентрации
BMI	Индекс массы тела
BNP	Натрийуретический пептид В-типа
BP	Кровяное давление
уд./мин	Ударов в минуту
CABG	Аортокоронарное шунтирование
CCB	Блокатор кальциевых каналов
CI	Доверительный интервал
CKD	Хроническое заболевание почек
CKD-EPI	Эпидемиология хронического заболевания почек
CL _R	Почечный клиренс
C _{max}	Максимальная концентрация в плазме крови
CV	Сердечно-сосудистый
CYP	Цитохром P450
DBP	Диастолическое кровяное давление
DDI	Межлекарственное взаимодействие

Сокращение	Определение
ЭКГ	Электрокардиограмма
eGFR	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
EOT	Завершение лечения
ET	Досрочное прекращение
FSH	Фолликулостимулирующий гормон
GDF-15	Фактор дифференцировки роста-15
GFR	Скорость клубочковой фильтрации
GMP	Надлежащая производственная практика
HbA1c	Гликозилированный гемоглобин
HbSAg	Поверхностный антиген гепатита В
HCV	Вирус гепатита С
HIV	Заблевание иммунодефицита человека
HTN	Гипертензия
IRT	Технология интерактивного ответа
ITT	Выборка с назначенным лечением
IV	Внутривенный
KIM-1	Молекула повреждения почек-1
LLOQ	Нижний предел количественного определения
MAD	Многokратная возрастающая доза
MATE	Экструзия множественных лекарственных средств и токсинов
MCP1	Моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
MedDRA	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
mITT	Модифицированная выборка с назначенным лечением
MMRM	Смешанная модель повторных измерений
MR	Минералокортикоидный рецептор
MRA	Агонист минералокортикоидного рецептора
MTD	Максимальная переносимая доза
NGAL	Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NSAID	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство
OLE	Открытое дополнительное исследование
PA	Первичный альдостеронизм

Сокращение	Определение
PAC	Концентрация альдостерона в плазме крови
PCI	Чрескожное коронарное вмешательство
PD	Фармакодинамика (фармакодинамические показатели)
PGx	Фармакогеномика (фармакогеномные показатели)
PK	Фармакокинетика (фармакокинетические показатели)
POC	Место оказания медицинской помощи или место контакта
PP	Согласно протоколу
PRA	Активность ренина в плазме крови
QD	Один раз в день
QTc	Скорректированный интервал QT
QTcB	Интервал QT, скорректированный с применением формулы
QTcF	Фридеричиа Интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений с применением формулы Фредерика
RAAS	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
rHTN	Устойчивая к лечению гипертензия
PHK	Рибонуклеиновая кислота
SAD	Однократная возрастающая доза
SAE	Серьезное нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SBP	Систолическое кровяное давление
SB-RI	Вводный период одностороннего слепого исследования
SD	Стандартное отклонение
SGLT2	Натрий-глюкозный котранспортер 2
$t_{1/2}$	Кажущийся конечный период полувыведения
TEAE	Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
TESAE	Серьезное нежелательное явление, возникшее в ходе лечения
TGF- β	Трансформирующий фактор роста бета
T_{max}	Медианное время до достижения максимальной концентрации в плазме крови
UACR	Соотношение альбумин/креатинин в моче
ULN	Верхний предел нормы

Пример 1

[0061] Открытое исследование фазы 1 абсорбции, метаболизма и выведения [14C]-(R)-соединения 1 после однократного перорального введения дозы у здоровых субъектов мужского пола.

Цели	Конечные точки
<ul style="list-style-type: none"> • Определить пути, значения скорости выведения и массовый баланс общей радиоактивности [14C]-(R)-соединения 1 • охарактеризовать PK (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после введения [14C]-(R)-соединения 1 здоровым субъектам мужского пола • охарактеризовать общую радиоактивность после введения [14C]-(R)-соединения 1 здоровым субъектам 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение общей радиоактивности (fet1-t2) в моче и кале • PK-параметры, включающие без ограничения $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-tlast}$, C_{max}, t_{max} и $t_{1/2}$ для (R)-соединения 1 и метаболита в плазме крови • совокупное количество (R)-соединения 1 и метаболита, выведенных с мочой (A_e), CLR (R)-соединения 1 и метаболита, доля дозы, выведенной почками (только (R)-соединение 1; fet1-t2) • PK-параметры, включающие без ограничения $AUC_{0-\infty}$, $AUC_{0-tlast}$, C_{max}, t_{max} и $t_{1/2}$ для общей радиоактивности в плазме крови и цельной крови
<ul style="list-style-type: none"> • Определить, где это возможно, количественные метаболические профили в плазме крови, моче и кале после введения [14C]-(R)-соединения 1 • определить, где это возможно, химическую структуру основных метаболитов в плазме крови, моче и кале после введения [14C]-(R)-соединения 1 • оценить безопасность и переносимость [14C]-соединения 1 при введении здоровым субъектам 	<ul style="list-style-type: none"> • Количественные метаболические профили соединения 1 в плазме крови и выделениях • идентификация метаболитов (R)-соединения 1 в плазме крови и выделениях • частота возникновения и тяжесть АЕ • частота возникновения отклонений лабораторных показателей от нормы, основываясь на результатах анализа крови, клинического биохимического анализа крови и анализа мочи • параметры ЭКГ в 12 отведениях

	<ul style="list-style-type: none"> • измерение основных показателей жизненно-важных функций • физикальные осмотры
--	---

[0062] Потенциальные субъекты будут подвергнуты скринингу для оценки их соответствия критериям включения в исследование в течение 28 дней до введения дозы. Субъекты будут госпитализированы в исследовательский центр в день 1 и будут находиться в исследовательском центре до по меньшей мере дня 9. Утром в день 1 все субъекты получают однократную дозу [14C]-(R)-соединения для перорального введения. Субъекты будут выписаны, если будут выполнены следующие критерии выписки: уровни радиоактивности в плазме крови ниже предела количественного определения для 2 последовательных сборов, определение массового баланса $\geq 90\%$ и определение $\leq 1\%$ общей радиоактивной дозы в объединенных выделениях (моча и кал) в течение 2 последовательных 24-часовых периодов. Если критерии выписки не будут выполнены ко дню 9, субъекты останутся в исследовательском центре максимум до дня 15 до тех пор, пока все критерии выписки не будут выполнены, для продолжения 24-часовых сборов крови, мочи и кала, если иное не согласовано заказчиком и исследователем. Исследовательский центр свяжется с субъектами по телефону через 3 дня (± 1 день) после выписки из исследовательского центра.

Диагностика и критерии включения

[0063] Здоровые субъекты мужского пола в возрасте от 18 до 55 лет (включительно) с индексом массы тела от 18,0 до 32,0 кг/м² (включительно).

[0064] Субъекты должны соответствовать всем следующим критериям при скрининговом визите, если не указано иное.

1. Мужчины любой расовой принадлежности в возрасте от 18 до 55 лет включительно.
2. Индекс массы тела от 18,0 до 32,0 кг/м² включительно.
3. С хорошим состоянием здоровья, определяемым отсутствием клинически значимых данных в медицинском анамнезе, ЭКГ в 12 отведениях, измерениями основных показателей жизненно важных функций (в положении сидя и в ортостатическом положении) и клиническими лабораторными оценками (врожденная негемолитическая гипербилирубинемия [например, подозрение на синдром Жильбера на основании уровня общего и прямого билирубина] неприемлема) при скрининге и/или регистрации, а также при физикальном осмотре при регистрации согласно оценке исследователя (или уполномоченного лица с медицинской квалификацией).

4. Нормальная функция почек, определенная как расчетная $GFR \geq 70$ мл/мин/1,73 м² при скрининге и регистрации, рассчитанная с использованием способа Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.
5. Субъекты дадут согласие на использование контрацепции.
6. Способность понять и готовность подписать ICF и соблюдать ограничения исследования.
7. Минимум 1 опорожнение кишечника в день в анамнезе.
8. Субъекты должны воздерживаться от донорства спермы с момента регистрации до 90 дней после выписки.

[0065] Субъекты исключаются из исследования, если они отвечают любому из следующих критериев при скрининговом визите, если не указано иное.

[0066] Медицинские состояния

1. Значимые данные анамнеза или клиническое проявление любого аутоиммунного, иммунологического, метаболического, аллергического, дерматологического, печеночного, почечного, гематологического, легочного, сердечно-сосудистого, желудочно-кишечного, неврологического (включая судороги), нервно-мышечного, скелетно-мышечного, респираторного, эндокринного или психического нарушения, рака (за исключением базальной или плоскоклеточной карциномы кожи и рака, который разрешился или находился в стадии ремиссии в течение >5 лет до скринингового визита) согласно определению исследователя (или уполномоченного лица с медицинской квалификацией).
2. Синдром удлиненного интервала QT, двунаправленная тахикардия, другие сложные желудочковые аритмии в личном или семейном анамнезе или случаи внезапной смерти в семейном анамнезе.
3. Наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимых аритмий согласно мнению исследователя (или уполномоченного лица с медицинской квалификацией), включая желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков, фибрилляцию предсердий, дисфункцию синусового узла или клинически значимую блокаду сердца. Субъекты с незначительными формами эктопии (например, преждевременными сокращениями предсердий) не обязательно исключаются, и их включение может обсуждаться с медицинским наблюдателем.
4. Удлиненный QTcF (>450 мсек).
5. Наличие в анамнезе значимой гиперчувствительности, непереносимости или аллергии на любое лекарственное соединение, пищу или другое вещество, если это

не одобрено исследователем (или уполномоченным лицом с медицинской квалификацией).

6. Хирургические состояния или любое состояние, которое, по мнению исследователя (или уполномоченного лица с медицинской квалификацией), потенциально может изменить абсорбцию, распределение, метаболизм и/или выведение перорально вводимых лекарственных средств (допускаются неосложненная аппендэктомия и герниопластика, холецистэктомия и шунтирование желудка запрещены).

7. Подтвержденные (например, 2 последовательными измерениями) систолическое ВР >140 или <90 мм рт. ст., диастолическое ВР >90 или <50 мм рт. ст. и частота пульса >100 или <45 ударов в минуту (уд./мин).

8. Постуральная тахикардия (т. е. >30 уд./мин в положении стоя) или ортостатическая гипотензия (т. е. падение систолического ВР на ≥ 20 мм рт. ст. или диастолического ВР на ≥ 10 мм рт. ст. в положении стоя).

9. Уровень калия в сыворотке крови $>$ верхнего предела нормы (5,3 ммоль/л; ULN) диапазона эталонных значений и уровень натрия в сыворотке крови $<$ нижнего предела нормы (135 ммоль/л) диапазона эталонных значений (подтверждается повторным измерением).

10. Значения уровней аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или общего билирубина $>1,2 \times$ ULN.

11. Любые другие клинические лабораторные значения, которые, по мнению исследователя (или уполномоченного лица с медицинской квалификацией), значительно выходят за пределы нормальных значений (на основе лабораторного диапазона нормальных значений).

12. Наличие в анамнезе порфирии, миопатии или активного заболевания печени.

13. Положительный результат при применении панели гепатитов и/или положительный тест на вирус иммунодефицита человека.

14. Положительный тест на COVID-19 при скрининге или регистрации.

Предшествующая/сопутствующая терапия

15. Введение вакцины против COVID-19 за последние 30 дней до введения дозы.

16. Применение любых рецептурных лекарственных препаратов, включая лекарственные препараты для местного применения или безрецептурные лекарственные препараты (за исключением периодического применения ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таких как ибупрофен или напроксен, согласно вкладышу в упаковке), растительных

добавок, пищевых добавок или нутрицевтиков за 14 дней до введения дозы или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, или нежелание воздерживаться от применения этих лекарственных препаратов путем выписки из исследовательского центра. Применение безрецептурных лекарственных препаратов для местного применения может быть разрешено по согласованию с заказчиком. Кроме того, применение лекарственных препаратов, длительность 5 периодов полувыведения которых превышает 14 дней, должно обсуждаться с заказчиком и быть им одобрено до включения субъекта в исследование.

17. Применение кортикостероида (системное или обширное местное применение) за 3 месяца (90 дней) до введения дозы.

Исследуемые медицинские продукты, доза и способ введения

[0067] Однократное пероральное введение дозы 10 мг [14C]-(R)-соединения 1, содержащей примерно 100 мкКи, в виде капсулы после голодания в течение ночи.

Продолжительность участия субъекта в исследовании

[0068] Планируемая продолжительность скрининга: примерно 4 недели.

[0069] Планируемая продолжительность исследования (от скрининга до последующего телефонного звонка): максимум примерно 7 недель.

[0070] Описание, хранение, упаковка и маркировка

[0071] Активный фармацевтический ингредиент (API; меченный радиоактивным изотопом) будет поставляться в виде смеси радиоактивного/нерадиоактивного [14C]-(R)-соединения 1 заказчиком (или уполномоченным лицом) вместе с номером серии/партии и сертификатом анализа. Предоставленная смесь будет полностью протестирована в отношении чистоты (определенной посредством радиохимического анализа и анализа с использованием ультрафиолетового излучения), и перед ее выпуском необходимо соблюдение всех спецификаций.

[0072] Каждая доза для субъекта содержит в общей сложности 10 мг, содержащих примерно 100 мкКи [14C]-(R)-соединения 1 (может вводиться в виде нескольких капсул). Готовый лекарственный продукт будет разрешен к выпуску аудитором качества надлежащей производственной практики (GMP) в соответствии с условиями GMP перед введением субъектам.

Введение исследуемого препарата

[0073] Каждую дозу [14C]-(R)-соединения 1 будут вводить перорально с 240 мл воды комнатной температуры. Все субъекты будут голодать в течение ночи (по меньшей мере 10 часов) и будут воздерживаться от потребления воды в течение 1 часа до введения дозы. Субъекты будут воздерживаться от потребления воды в течение 2 часов после введения

дозы, исключая количество воды, потребляемой при введении дозы, и будут голодать в течение примерно 4 часов после введения дозы. В остальное время в ходе исследования субъекты могут потреблять воду *ad libitum*.

[0074] Субъектам будут вводить дозы в порядке нумерации в положении сидя, и им не будет разрешено лежать на спине в течение 4 часов после введения [14C]-(R)-соединения 1, за исключением случаев, когда это необходимо в случае возникновения АЕ и/или для проведения процедур исследования.

[0075] За субъектами будут наблюдать в течение первых 4 часов после введения дозы, и в это время, если это необходимо, их будут сопровождать в туалет.

Фармакокинетические анализы

[0076] Определение массового баланса общей радиоактивности (процентная доля введенной дозы, определенная в моче, фекалиях и совокупных выделениях) будет проводиться лабораторией радиоанализа. Фармакокинетические параметры будут определять на основе отдельных (необъединенных) концентраций (R)-соединения 1 и метаболита в плазме крови и моче, а также концентраций общей радиоактивности в плазме крови и цельной крови с использованием стандартных некомпартментных методов. Полная информация о РК-параметрах будет представлена в плане статистического анализа для этого исследования.

Пример 2

[0077] Исследование SAD включало введение однократных доз (R)-соединения 1, составляющих до 360 мг, пероральным путем, которые хорошо переносились здоровыми субъектами. Смертельных исходов, серьезных нежелательных явлений (SAE) или дозопонижающих явлений зарегистрировано не было, и выявленной максимальной переносимой дозой была самая высокая протестированная доза (360 мг). В целом, наиболее часто сообщаемыми АЕ после введения однократной дозы (R)-соединения 1 были головная боль, назофарингит, диарея, астения, головокружение и тошнота.

[0078] Наблюдались легкое дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и повышение уровней калия в плазме крови с соответствующими изменениями уровней натрия и калия в моче. Следует отметить, что, несмотря на первоначальное увеличение соотношения натрий:калий в моче, указывающее на то, что потеря натрия с мочой превышает задержку калия, это соотношение нормализовалось ко дню 10, что свидетельствует о том, что баланс между выведением натрия и всасыванием калия был восстановлен.

[0079] Изменение соотношения, по-видимому, опосредовано более высоким выведением натрия с мочой в день 1 по сравнению с выведением натрия с мочой в

день 10, в то время как уровень калия, по-видимому, не изменяется на протяжении 10-дневного периода лечения.

[0080] После введения (R)-соединения 1 наблюдалось увеличение уровней азота мочевины и креатинина в крови наряду с легким снижением (<15%) скорости клубочковой фильтрации (GFR). Наличие повышенного соотношения азот мочевины:креатинин в крови при снижении GFR свидетельствует о том, что (R)-соединение 1 оказывает легкий диуретический эффект. Наконец, у субъектов, получающих (R)-соединение 1, наблюдалось более выраженное снижение веса тела и индекса массы тела по сравнению с субъектами, получающими плацебо, по всей вероятности благодаря ранее отмеченным умеренным диуретическим эффектам. Ко времени визита для последующего наблюдения значения вернулись к норме.

[0081] Исследование SAD указывает на то, что после перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывалось с медианным временем (t_{max}) до достижения максимальной наблюдаемой концентрации (C_{max}), составляющим 0,5-2 часа. Второй, как правило, более низкий пик, часто наблюдался через 3-4 часа после введения дозы. В дальнейшем снижение концентраций от пика имело двухфазный характер с длительным медианным конечным периодом полувыведения, составляющим примерно 25-31 час. В диапазоне доз (с шагом 10 мг) пиковое и общее воздействие (согласно оценке по C_{max} и AUC от времени 0 до бесконечности [AUC_{0-inf}]) увеличивалось, как правило, пропорционально дозе. Примерно 11% дозы определяется в моче в неизменном виде.

[0082] Однократные дозы (R)-соединения 1 обеспечивали снижение уровней альдостерона в плазме крови и моче дозозависимым образом.

[0083] После перорального введения дозы в среднем 10,8% (с диапазоном отдельных значений от 4,97% до 22,5% во всех дозовых группах) дозы определялось в неизменном виде ((R)-соединение 1) в моче, собранной в течение 48 часов после введения дозы, в то время как в среднем 0,22% (от 0,039% до 0,599% во всех дозовых группах) дозы определялось в моче в виде активного метаболита.

[0084] Наблюдаемый CLR (находящийся в диапазоне от 278 до 443 мл/ч в зависимости от дозы) был меньше, чем произведение несвязанной фракции в плазме крови и GFR у здоровых субъектов ($f_u * GFR = 0,26 * 7200 \text{ мл/ч} = 1870 \text{ мл/ч}$), что указывает на наличие чистой канальцевой реабсорбции. Почечный клиренс составлял в среднем 15,5% (с диапазоном отдельных значений содержания активного метаболита в моче от 6,53% до 31,8% во всех дозовых группах) от общего клиренса плазмы крови.

[0085] После перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывалось, при этом медианное время до достижения C_{max} (T_{max}), как правило, составляло 0,5-2 часа. Второй,

как правило, более низкий пик, часто наблюдался через 3-4 часа после введения дозы. В дальнейшем снижение концентраций от пика имело двухфазный характер с длительным медианным конечным периодом полувыведения, составляющим примерно 25-31 час. В ожидаемом терапевтически релевантном диапазоне доз (с шагом 10 мг) пиковое и общее воздействие (согласно оценке по C_{max} и площади под кривой концентрация-время [AUC]) увеличивалось, как правило, пропорционально дозе. Примерно 11% дозы определялось в моче в неизменном виде.

[0086] Пероральное введение однократных доз, составляющих до 360 мг (R)-соединения 1, не оказывало влияния на уровни электролитов в сыворотке крови (хлорида, калия, натрия и фосфата), при этом не наблюдалось различий между субъектами в ходе активного лечения и субъектами, которые получали плацебо. Наблюдалось увеличение содержания натрия и соотношения натрия и калия в моче, при этом потеря натрия с мочой превышала задержку калия. Изменения содержания креатинина в моче не было выявлено.

[0087] Однократные дозы (R)-соединения 1 обеспечивали снижение уровней альдостерона в плазме крови и моче на примерно 85-90% дозозависимым образом, неизменно достигая максимального эффекта при дозе 10 мг (R)-соединения 1 при тестировании в различных условиях (в условиях стимуляции с помощью Cortrosyn®, положения стоя, диеты с нормальным содержанием соли и диеты с низким содержанием соли). Изменений в уровнях кортизола в плазме крови не наблюдалось во всем тестируемом диапазоне доз (от 0 до 360 мг (R)-соединения 1).

[0088] Максимальный эффект в отношении снижения уровня альдостерона неизменно достигался при дозе 10 мг при тестировании на здоровых субъектах в различных условиях (в условиях стимуляции с помощью Cortrosyn®, положения стоя, диеты с нормальным содержанием соли и диеты с низким содержанием соли). Изменений в уровнях кортизола в плазме крови после стимуляции с помощью Cortrosyn не наблюдалось во всем тестируемом диапазоне доз (от 0 до 360 мг (R)-соединения 1). Несмотря на отсутствие эффекта в отношении уровней кортизола при приеме 360 мг, может происходить некоторое частичное ингибирование фермента CYP11B1 при воздействиях, значительно превышающих воздействия, которые считаются терапевтически релевантными, на основании наблюдаемого повышения уровня 11-дезоксикортизола (в дозах 180 мг и 360 мг) и 11-DOC (в дозах ≥ 90 мг).

Пример 3

[0089] Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности многократных доз (R)-соединения 1 по сравнению

с плацебо через 8 недель лечения у пациентов с неконтролируемой гипертензией, получающих 1 антигипертензивное средство.

Показание

[0090] Снижение систолического кровяного давления (SBP) у пациентов с гипертензией (HTN).

Цели

[0091] Одна из целей состоит в том, чтобы продемонстрировать, что по меньшей мере 1 доза (R)-соединения 1 превосходит плацебо в отношении изменения среднего значения SBP в положении сидя от исходного уровня через 8 недель лечения у пациентов с неконтролируемой HTN, которые характеризуются более высокими уровнями альдостерона в сыворотке крови и получают 1 фоновое антигипертензивное средство (часть 1).

[0092] Другие цели заключаются в оценке следующих параметров в исследуемой популяции индивидуумов с неконтролируемой гипертензией, которые характеризуются более высокими уровнями альдостерона в сыворотке крови и получают 1 фоновое антигипертензивное средство:

[0093] • изменение среднего диастолического кровяного давления (DBP) в положении сидя от исходного уровня при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель лечения (часть 1).

[0094] • Изменение уровней альдостерона в 24-часовой моче и уровней альдостерона в сыворотке крови от исходного уровня при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель лечения (часть 1); и

[0095] • процент пациентов, достигающих среднего значения SBP в положении сидя <130 мм рт. ст. ("отвечающих на лечение") при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель (часть 1).

[0096] Другие цели заключаются в оценке следующего:

[0097] • изменение уровней альдостерона в 24-часовой моче и в сыворотке крови от значений, измеренных в конце части 1, до значений, измеренных в конце части 2 через 4 недели лечения (R)-соединением 1 в дозе 2 мг без применения фонового антигипертензивного средства

[0098] • процент пациентов, у которых среднее значение SBP в положении сидя поддерживается на уровне <130 мм рт. ст. ("отвечающих на лечение") при лечении только дозой (R)-соединения 1, составляющей 2 мг, и без применения фонового антигипертензивного средства в течение 4 недель во время части 2.

Цели в отношении безопасности

[0099] Цели в отношении безопасности для обеих частей 1 и 2 заключаются в оценке следующего:

- основных показателей жизненно-важных функций, кровяного давления (BP) в положении стоя и частоты сердечных сокращений, результатов физикальных осмотров, электрокардиограммы (ЭКГ), веса тела и клинических лабораторных оценок, в том числе стандартной химической панели безопасности, анализа крови, анализа свертывания крови и анализа мочи;
- нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE);
- серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TESAE);
- TEAE, приводящих к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- выраженных лабораторных отклонений, возникших в ходе лечения; и
- изменения значения SBP в положении стоя (измеренного до введения дозы в клиническом центре) от исходного уровня до завершения лечения (EOT) (визит 9).

Цель фармакокинетико-фармакодинамического анализа

[00100] Целью фармакокинетико-фармакодинамических (PK-PD) анализов для обеих частей 1 и 2 является оценка взаимосвязей воздействие-ответ (R)-соединения 1 с использованием показателей безопасности, PD и/или эффективности.

Критерии включения

[00101] Пациенты должны соответствовать всем следующим критериям, чтобы быть допущенными к участию в исследовании:

1. Это взрослые пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет;
 2. Они находятся на стабильном режиме из одного фонового антигипертензивного средства в максимальной переносимой дозе (MTD) (по мнению исследователя) на протяжении по меньшей мере 8 недель и могут рассматриваться как кандидаты для добавления второго антигипертензивного средства во время скрининга;
- Приемлемые классы антигипертензивных средств, применяемых в качестве первичного лечения системной HTN, включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACEi)/блокаторы рецептора ангиотензина (ARB), блокаторы кальциевых каналов и диуретики (за исключением антагонистов минералокортикоидного рецептора [MRA] или калийсберегающих диуретиков). Нитраты для лечения стенокардии, в том числе нитроглицерин, изосорбида мононитрат и изосорбида динитрат, не считаются антигипертензивными средствами.

Пациенты, получающие не максимальную дозу приемлемого антигипертензивного средства, должны иметь первичную документацию, которая объясняет обоснование исследователя, оговаривающего, что доза, которую получает пациент, соответствует MTD этого пациента;

Лекарственные препараты, состоящие из двух активных средств (т. е. ингибитор ACE + диуретик, CCB + ARB и т. п.), не считаются отдельными антигипертензивными средствами.

3. Они характеризуются средним значением SBP в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. при скрининге (визит 1) и во время визита 2;

Пациенты со средним значением SBP в положении сидя ≥ 130 мм рт. ст. могут быть подходящими в случае наличия диабета.

Среднее значение SBP в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений SBP в положении сидя при любом отдельном визите в клинический центр.

4. Они характеризуются $\geq 70\%$ и $\leq 120\%$ соблюдения режима приема своего антигипертензивного лекарственного препарата и плацебо для (R)-соединения 1 в течение вводного периода, на основании количеств пилюль на утро во время визита 2;

5. Содержание альдостерона в сыворотке крови составляет ≥ 7 нг/дл при скрининге; Пациенты, принимающие ACEi или ARB, могут быть включены в исследование при уровне альдостерона в сыворотке крови ≥ 6 нг/дл.

6. Если на момент скрининга (визит 1) пациент принимает ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), режим должен быть стабильным в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 8 недель до визита 2, и, как ожидается, пациент должен продолжать принимать ту же дозу на протяжении периода исследования;

Ожидается, что пациенты, которые в настоящее время не принимают ингибитор(ингибиторы) SGLT2, не будут начинать прием этого класса лекарственных препаратов в течение всего периода лечения.

7. Они согласны соблюдать следующие ограничения исследования касательно контрацепции и репродукции:

- у пациентов женского пола в постменопаузальный период не должно быть менструального кровотечения в течение по меньшей мере 1 года, и либо их возраст должен составлять >60 лет, либо они должны характеризоваться повышенным

уровнем фолликулостимулирующего гормона в плазме крови, составляющим >40 мМЕ/мл при скрининге;

- пациенты женского пола с детородным потенциалом (т. е. в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутые хирургической стерилизации) должны иметь документально подтвержденный отрицательный результат теста на беременность при скрининге (визит 1) и на момент визита 2;
- пациенты женского пола с детородным потенциалом должны применять высокоэффективный способ контрацепции (т. е. частота неудач <1%) с дня 1 и до 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства. Приемлемые способы контрацепции для пациентов женского пола, включенных в исследование, включают следующие:
 - хирургическая стерилизация (перевязка маточных труб);
 - внутриматочная спираль, установленная за по меньшей мере 12 недель до скрининга;
 - гормональная контрацепция (пероральная, имплантат, инъекция, кольцо или пластырь) в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга; или
 - диафрагма, используемая в комбинации со спермицидом.
- Пациенты мужского пола должны согласиться воздерживаться от донорства спермы со дня 1 и до 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

8. Способны и желают дать информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения

[00102] Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из участия в исследовании.

1. Они характеризуются средним значением SBP в положении сидя ≥ 180 мм рт. ст. при скрининге (визит 1) или на исходном уровне (визит 2);
2. Они характеризуются индексом массы тела >50 кг/м² при скрининге;
3. Их окружность плеча не соответствует критериям измерения манжеты выбранного аппарата для измерения ВР при скрининге;
4. Они применяют альфа- или бета-блокатор для лечения системной HTN или другого первичного состояния/показания (например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, головной боли, представляющей собой мигрень, сердечной недостаточности);

5. Они не желают или не могут прекратить прием MRA или калийсберегающего диуретика в качестве части существующего антигипертензивного режима;
6. Они не желают прекращать прием калиевой добавки;
7. Ожидается получение или имеет место получение какого-либо из исключаяющих лекарственных средств (сильные индукторы цитохрома P450 3A и/или применяемые на постоянной основе нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [NSAID]); пациенты, постоянно применяющие NSAID на момент скрининга, которые готовы прекратить прием в ходе исследования, допускаются к участию.
8. Наличие известного стеноза почечной артерии, неконтролируемого или нелеченного гипертиреоза, неконтролируемого или нелеченного гипотиреоза, гиперпаратиреоза, феохромоцитомы, синдрома Кушинга или коарктации аорты; Пациенты с первичным альдостеронизмом могут рассматриваться для включения, если только не ожидается адреналэктомия до окончания их участия в исследовании.
9. Задokumentированная расчетная скорость клубочковой фильтрации, составляющая <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная с использованием уравнения сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек при скрининге;
10. Наличие известной и задokumentированной при скрининге хронической сердечной недостаточности III или IV степени согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;
11. Наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки, гипертензивной энцефалопатии, острого коронарного синдрома или госпитализации вследствие сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до скрининга;
12. Наличие известной в настоящее время обструкции оттока из левого желудочка тяжелой степени, такой как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и/или заболевание аортального клапана тяжелой степени, диагностированной на основании предшествующей эхокардиограммы;
13. Запланирована коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или аортокоронарное шунтирование [CABG]) или любая значительная хирургическая процедура;
14. Наличие в анамнезе перенесенного CABG или другой значительной хирургической операции на сердце (например, замены клапана), хирургической

операции по периферическому артериальному шунтированию или РСІ в течение 6 месяцев до скрининга;

15. Наличие хронической постоянной фибрилляции предсердий;

16. Наличие неконтролируемого диабета с уровнем гликированного гемоглобина >10% при скрининге;

17. Диализ или трансплантация почки, запланированные в ходе данного исследования.

18. Пациент ранее перенес трансплантацию солидного органа и/или процедуры трансплантации клеток;

19. Известная гиперчувствительность к (R)-соединению 1, лекарственным средствам того же класса или любому из его вспомогательных веществ;

20. Наличие каких-либо клинически значимых медицинских или хирургических состояний, включая нестабильные состояния и/или состояния, при которых проводится лечение системными иммуносупрессантами, в том числе кортикостероидами, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть пациента риску при участии в исследовании;

21. Наличие доказательства любого из следующего (при скрининге допускается 1 повторное тестирование).

a. Количество лейкоцитов, составляющее $>15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов, составляющее $<1 \times 10^9/\text{л}$, при скрининге;

b. Концентрация натрия, составляющая <130 мЭкв/л при скрининге (визит 1);

Если исследователь решает скорректировать уровень натрия в сыворотке крови и/или предлагает контролировать состояние, допускается 1 повторный тест для скрининга по меньшей мере за 1 неделю до визита 2. Уровень натрия в сыворотке крови <130 мЭкв/л при повторном измерении дисквалифицирует пациента из исследования.

c. Концентрация калия, составляющая $<3,5$ мЭкв/л при скрининге (визит 1);

d. Концентрация калия, составляющая >5 мЭкв/л при скрининге (визит 1);

Если исследователь решает скорректировать уровень калия в сыворотке крови и/или предлагает контролировать состояние, допускается 1 повторный тест для скрининга по меньшей мере за 1 неделю до визита 2. Уровень калия в сыворотке крови >5 мЭкв/л при повторном измерении дисквалифицирует пациента из исследования.

- e. Уровень гемоглобина, составляющий <10 г/дл при скрининге, и/или предполагаемое начало приема эритропозтин-стимулирующих средств, и/или запланированное переливание крови в течение 2 месяцев после скрининга; или
- f. Уровни аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, составляющие $>3 \times$ верхний предел нормального диапазона, с соответствующим уровнем общего билирубина, составляющим >2 мг/дл при скрининге.

Если в анамнезе у пациента есть синдром Жильбера, уровень билирубина может составлять >2 мг/дл при скрининге.

22. Наличие положительного результата в отношении антитела к HIV, РНК вируса гепатита С или поверхностного антигена вируса гепатита В при скрининге;

23. Привычное употребление ≥ 14 порций алкоголя в неделю;

1 порция алкоголя эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 бокалу вина (125 мл).

24. Беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования;

25. Участие в другом клиническом исследовании с применением любого проходящего клинические испытания лекарственного средства в течение 30 дней до скрининга или запланированное участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства;

26. Получение экспериментальной терапии с использованием малой молекулы в течение 30 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше, или с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что больше; или

27. Являются непригодными по любой другой причине, которая может подвергнуть пациента повышенному риску во время участия или помешать интерпретации исследователем исходов исследования после изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторной оценки.

План проведения и продолжительность исследования

[00103] Данное исследование представляет собой рандомизированное многоцентровое исследование фазы 2 для оценки эффективности и безопасности многократных доз (R)-соединения 1 при лечении пациентов с HTN. Для участия в

исследовании пациенты должны характеризоваться неконтролируемой HTN (среднее значение SBP в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. [или ≥ 130 мм рт. ст. при наличии диабета]), несмотря на стабильный режим приема одного фонового антигипертензивного средства при MTD (по мнению исследователя) в течение по меньшей мере 8 недель, и они должны считаться кандидатами на добавление второго антигипертензивного средства во время скрининга. У подходящих пациентов содержание альдостерона в сыворотке крови должно составлять ≥ 7 нг/дл (≥ 6 нг/дл в случае приема ACEi или ARB), и они должны соответствовать всем остальным критериям скрининга.

[00104] Скрининговые лабораторные оценки, если они отклоняются от нормы, могут быть повторены один раз для целей соответствия критериям, прежде чем исключить пациента. Пациенты, не прошедшие скрининг, могут быть подвергнуты повторному скринингу не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования при условии консультации с заказчиком и/или медицинским наблюдателем и их одобрения.

[00105] Во время исследования пациенты совершат от 8 до 10 запланированных визитов, включая от 7 до 9 визитов в клинический центр и 1 визит по телефону. Внеплановые визиты могут быть запланированы в любое время в ходе исследования по усмотрению исследователя. Исследование будет состоять из следующих периодов/визитов:

- период скрининга продолжительностью по меньшей мере 4 недели, состоящий из:
 - скринингового визита (визита 1);
 - визита по телефону с целью засвидетельствовать соответствие пациента критериям участия в исследовании; и
 - вводного периода продолжительностью до 4 недель перед рандомизацией (визит 2) для подтверждения соблюдения пациентом режима приема своего фонового антигипертензивного препарата и плацебо (см. критерий включения 4).
- Период лечения из 2 частей, состоящий из следующих частей.
 - Часть 1. Период двойного слепого лечения продолжительностью 8 недель (недели 1-8; визиты 2-6); и
 - Часть 2. Период лечения продолжительностью 4 недели (недели 9-12; начиная со дня после визита 6 до визита 9).
- Период последующего наблюдения в отношении безопасности (визит 10) продолжительностью примерно 2 недели после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

[00106] После получения лабораторных результатов скрининга на соответствие критериям, включающих уровень альдостерона в сыворотке крови, с пациентами свяжутся по телефону (визит по телефону), чтобы проинформировать их о их соответствии критериям участия в исследовании и, если они соответствуют критериям, начать вводный период и запланировать их следующий визит: внеплановый визит или визит 2. Для пациентов с уровнем натрия в сыворотке крови <130 мЭкв/л и/или уровнем калия в сыворотке крови >5 мЭкв/л при скрининге, которые исследователь решает скорректировать или контролировать, допускается 1 повторный тест (при внеплановом визите) за по меньшей мере 1 неделю до визита 2 (см. критерий исключения 21). Пациенты, соответствующие критериям участия, будут также проинструктированы о начале вводного периода, когда они будут принимать таблетку плацебо один раз в сутки (QD) в дополнение к их фоновому антигипертензивному средству до визита 2. Пациент, который демонстрирует соблюдение режима лечения (см. критерий включения 4) и продолжает удовлетворять всем критериям включения и ни одному из критериев исключения на момент визита 2, будет рандомизирован и войдет в часть 1 периода лечения.

[00107] Клинические центры предоставят пациентам набор для 24-часового сбора мочи при визитах 1, 5 и 8. Пациентов проинструктируют начать сбор не позднее, чем за 3 дня до визитов 2 (после подтверждения их соответствия критериям участия во время визита по телефону), 6 и 9, хранить собранный образец в холодильнике и принести весь образец в клинический центр во время этого визита.

[00108] Во время части 1 периода двойного слепого лечения (недели 1-8; визиты 2-6) пациенты будут рандомизированы (1:1:1:1) в 1 из 4 групп лечения: 0,5 мг (R)-соединения 1, 1 мг (R)-соединения 1, 2 мг (R)-соединения 1 или плацебо в качестве дополнительных лекарственных препаратов к их одному фоновому антигипертензивному средству. В дни визитов в клинический центр пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу фоновых антигипертензивных лекарственных препаратов дома и воздерживаться от приема исследуемого лекарственного средства. В клиническом центре пациенты будут самостоятельно вводить 1 таблетку исследуемого лекарственного средства под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением дозы и отбора лабораторных образцов. Между визитами в клинический центр пациенты будут продолжать самостоятельно вводить 1 таблетку исследуемого лекарственного средства QD перорально примерно в одно и то же время каждое утро. Оценка конечной точки будет проведена в конце недели 8.

[00109] Во время части 2 периода лечения (недели 9-12; начиная со дня после визита 6 и вплоть до визита 9) все отвечающие на лечение пациенты (определенные по достижению ими среднего значения SBP в положении сидя <130 мм рт. ст.) на момент завершения части 1 перейдут в часть 2. Они будут получать (R)-соединение 1 в дозе 2 мг (максимум в данном исследовании) и прекратят прием их одного фонового антигипертензивного средства. Не отвечающие на лечение пациенты, которые получали любое исследуемое лекарственное средство, за исключением 2 мг (R)-соединения 1, в части 1, перейдут в часть 2, будут получать (R)-соединение 1 в дозе 2 мг и прекратят прием их одного фонового антигипертензивного средства. Не отвечающий на лечение пациент, который решает не принимать участия в части 2 или уже получивший максимальную дозу (2 мг) (R)-соединения 1 в части 1, будет считаться исключенным из исследования лекарственного средства, и такие пациенты должны завершить свои процедуры ЕОТ (визит 9) в конце части 1 (визит 6) и 2-недельного последующего наблюдения в отношении безопасности.

[00110] Пациентам будет дано указание приносить их исследуемое лекарственное средство и фоновый антигипертензивный лекарственный препарат при всех визитах в клинический центр. Пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за по меньшей мере 2 часа до каждого визита в клинический центр. Все визиты в клинический центр должны происходить примерно в одно и то же время (индивидуально для каждого пациента), и следует предпринять меры, чтобы визиты происходили в период времени с 6:00 утра до 11:00 утра.

[00111] Во время последующего наблюдения в отношении безопасности (визит 10) пациентов будут оценивать по основным показателям жизненно важных функций, клиническим лабораторным оценкам, нежелательным явлениям (АЕ) и применению сопутствующего лекарственного препарата, включая антигипертензивный режим с момента завершения исследования.

[00112] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения в отношении безопасности. За пациентами будут наблюдать в отношении эффективности и соблюдения режима лечения, как было предварительно определено, на протяжении периода лечения. PD-переменные, анализируемые в ходе исследования, могут включать без ограничения показатели уровня альдостерона и его предшественников, кортизола и его предшественника, активности ренина в плазме крови (PRA), а также расчет соотношения альдостерон/PRA. PK-переменные, анализируемые в ходе исследования, будут включать концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного

метаболита(метаболитов). Планируется, что Совет по мониторингу данных по безопасности (DSMB) будет периодически оценивать появляющиеся данные по безопасности и анализировать отчеты по совокупным SAE.

Лекарственные формы и путь введения

[00113] Дозы (R)-соединения 1 составляют 0,5 мг QD, 1 мг QD и 2 мг QD. В течение вводного периода все пациенты будут самостоятельно вводить 1 таблетку плацебо QD перорально примерно в одно и то же время каждое утро.

[00114] Во время визитов в клинический центр в течение периода лечения (части 1 и 2) пациенты будут самостоятельно вводить 1 таблетку исследуемого лекарственного средства в клинике под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением доз и отбора лабораторных образцов. Между визитами в клинический центр пациенты будут продолжать самостоятельно вводить 1 таблетку исследуемого лекарственного средства QD перорально примерно в одно и то же время каждое утро.

Конечные точки

[00115] Конечная точка эффективности представляет собой изменение среднего значения SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем через 8 недель лечения у пациентов с неконтролируемой HTN и более высоким уровнем альдостерона в сыворотке крови, получающих 1 фоновое антигипертензивное средство (часть 1).

[00116] Другие конечные точки эффективности данного исследования в той же популяции, что и описанная для конечной точки, следующие:

- изменение среднего значения DBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель лечения (часть 1);
- изменение по сравнению с исходным уровнем уровней альдостерона в 24-часовой моче и уровней альдостерона в сыворотке крови при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель лечения (часть 1); и
- процент пациентов, достигающих среднего значения SBP в положении сидя <130 мм рт. ст. ("отвечающих на лечение") при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 8 недель лечения (часть 1; недели 1-8).

[00117] Другие конечные точки эффективности данного исследования следующие:

- изменение уровней альдостерона в 24-часовой моче и в сыворотке крови от значений, измеренных в конце части 1, до значений, измеренных в конце части 2 через 4 недели лечения (R)-соединением 1 в дозе 2 мг без применения фонового антигипертензивного средства; и

- процент пациентов, у которых среднее значение SBP в положении сидя поддерживается на уровне <130 мм рт. ст. ("отвечающих на лечение") при лечении с применением только 2 мг (R)-соединения 1 и без применения фонового антигипертензивного средства в течение 4 недель во время части 2.

Конечные точки безопасности

[00118] Конечные точки безопасности данного исследования следующие:

- основные показатели жизненно важных функций, ВР в положении стоя и частота сердечных сокращений, результаты физикальных осмотров, ЭКГ, вес тела и клинические лабораторные оценки, в том числе стандартная химическая панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи;
- TEAE;
- TESAЕ;
- TEAE, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и
- изменение значения SBP в положении стоя (измеренного до введения дозы в клиническом центре) от исходного уровня до EOT (визит 9).

Анализ безопасности

[00119] Популяция для оценки безопасности будет популяцией для анализа безопасности. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно для зарегистрированных данных, собранных в части 1. Будут проведены дополнительные анализы конечных точек безопасности, включая зарегистрированные данные, собранные в части 2, а также последующее наблюдение после введения дозы/окончания исследования.

Фармакокинетический анализ

[00120] Отдельные данные по концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут перечислены и обобщены по визиту, временной точке и группе лечения в случае популяции для определения PK-параметров.

[00121] Для пациентов, участвующих в части 2, соответствующие параметры для (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут перечислены для каждого отдельного пациента и обобщены в табличной форме с использованием описательной статистики. Средние и отдельные концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут нанесены на график в зависимости от временных точек для пациентов в части 2.

Фармакодинамический анализ

[00122] Популяция для определения PD-параметров будет популяцией для PD-анализа. Все PD-переменные будут обобщены описательно.

Фармакокинетико-фармакодинамический анализ

[00123] Будет предпринята попытка соотнести концентрации в плазме крови и параметры с показателями безопасности, PD и/или эффективности, если позволяют данные.

Состав и упаковка

[00124] Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут предоставлены в следующих дозах: 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. Таблетки будут упакованы в блистерные упаковки для достижения доз, необходимых для исследования. Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут содержать (R)-соединение 1 в качестве активного ингредиента и неактивные ингредиенты.

Пример 4

[00125] Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах с определением диапазона доз для оценки эффективности и безопасности (R)-соединения 1 для лечения пациентов с первичным альдостеронизмом (РА).

Показание

[00126] Снижение кровяного давления (BP) у пациентов с первичным альдостеронизмом (РА)

Цели

[00127] Одна из целей состоит в том, чтобы продемонстрировать, что по меньшей мере одна доза (R)-соединения 1 превосходит плацебо в отношении среднего изменения от исходного уровня систолического кровяного давления (SBP) в положении сидя, измеренного посредством автоматизированного офисного мониторинга кровяного давления (АОВРМ) через 4 недели лечения у пациентов с РА.

[00128] Другие цели заключаются в следующем:

- оценить изменение среднего диастолического кровяного давления (DBP) в положении сидя от исходного уровня посредством АОВРМ при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА;
- оценить процент пациентов, достигающих ответа со стороны BP в положении сидя <140/90 мм рт. ст. при каждой выбранной величине дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА;

- оценить процент пациентов, достигающих ответа со стороны ВР в положении сидя <130/80 мм рт. ст. при каждой выбранной дозе (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА;
- оценить процент пациентов при каждой выбранной дозе (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА, которые достигли:
 - концентрации альдостерона в плазме крови (PAC) <15 нг/дл и активности ренина в плазме крови (PRA) $\geq 0,5$ нг/мл/ч; или
 - соотношения альдостерона и ренина (ARR) <30; и
- оценить изменение уровней калия от исходного уровня и/или потребности в восполнении калия при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА.

[00129] Другие цели заключаются в следующем:

- оценить изменения концентраций фармакодинамических (PD) переменных по сравнению с исходным уровнем к завершению лечения,
- включающих без ограничения PAC, 11-дезоксикортикостерон,
- PRA, концентрацию прямого ренина, расчетное соотношение альдостерона и ренина (ARR) и уровень альдостерона, натрия и калия в 24-часовой моче при применении каждой выбранной дозы
- (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА; и
- оценить взаимосвязь между снижением ВР и изменениями уровней альдостерона и ренина по сравнению с исходным уровнем при применении каждой выбранной дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо к завершению лечения.

Цель фармакокинетических PK/PD-анализов

[00130] Целью фармакокинетических (PK)-PD-анализов является оценка взаимосвязей воздействие-ответ (R)-соединения 1 у пациентов с РА с использованием показателей безопасности, PD и/или эффективности.

Критерии включения

[00131] К участию допускаются пациенты, соответствующие всем следующим критериям.

1. Это взрослый пациент мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 лет;
2. У него установлен предварительный диагноз РА или, по мнению исследователя, подозревается диагноз РА.
3. Вымывание лекарственного средства(средств), воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (RAAS), начиная с визита 2 (если

применимо), в течение по меньшей мере следующих периодов времени до возвращения для визита 3:

4 недели: диуретики, антагонисты минералокортикоидного рецептора (MRA); и

2 недели: бета-блокаторы, клонидин, метилдопа, миноксидил, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACEI), блокаторы рецептора ангиотензина (ARB) и/или дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (CCB);

Пациенты будут воздерживаться от приема всех воздействующих на RAAS лекарственных средств, начиная с визита 2 и до завершения лечения. Пациентам может быть назначено антигипертензивное лекарственное средство(средства), не воздействующее на RAAS, определяемое как моно- или комбинированная терапия с использованием ССВ, отличного от дигидропиридинового (например, дилтиазема, верапамила), гидралазина или альфа-блокатора, независимо от их статуса вымывания, с целью поддерживать значения ВР >130/80 мм рт. ст. и <160/100 мм рт. ст. в течение оставшейся части периода скрининга и минимизировать влияние на PAC и PRA. Пациенты, принимающие бета-блокаторы, должны находиться под соответствующим контролем исследователя во время вымывания, которое должно включать постепенное снижение титра и наблюдение за этими пациентами в отношении симптомов отмены (например, palpitations, боли в грудной клетке и т. п.).

4. Пациент готов поддерживать значение ВР на уровне >130/80 мм рт. ст. и <160/100 мм рт. ст. в течение периода скрининга и <160/100 мм рт. ст. в течение периода двойного слепого лечения с применением разрешенного антигипертензивного лекарственного средства(средств), не воздействующего на RAAS.

5. Пациент готов соблюдать следующие ограничения исследования касательно контрацепции и репродукции:

- субъекты мужского пола должны согласиться воздерживаться от донорства спермы с дня 1 и до 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства;
- у женщин в постменопаузальный период не должно быть менструального кровотечения в течение по меньшей мере 1 года перед первоначальным введением дозы, и либо их возраст должен составлять >60 лет, либо они должны характеризоваться повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH), составляющим >40 мМЕ/мл при скрининговом визите;

- пациенты женского пола с детородным потенциалом (т. е. в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутые хирургической стерилизации) должны иметь документально подтвержденный отрицательный результат теста на беременность при визитах для скрининга и рандомизации; и
 - все пациенты мужского пола (за исключением случаев хирургической стерилизации) должны применять высокоэффективный способ
 - контрацепции (т. е. частота неудач <1%) со дня 1 и до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства;
 - Приемлемые способы контрацепции для пациентов мужского пола, включенных в исследование, включают следующие:
 - презервативы со спермицидом; или
 - хирургическая стерилизация (вазэктомия) за по меньшей мере 26 недель до скринингового визита
 - Пациенты женского пола с детородным потенциалом должны применять высокоэффективный способ контрацепции
 - (т. е. частота неудач <1%) со дня 1 и до 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства;
 - Приемлемые способы контрацепции для FPCBP, включенных в исследование, включают следующие:
 - хирургическая стерилизация (перевязка маточных труб);
 - внутриматочная спираль, установленная за по меньшей мере 12 недель до скринингового визита;
 - гормональная контрацепция (пероральная, имплантат, инъекция, кольцо или пластырь) в течение по меньшей мере 12 недель до скринингового визита; или
 - диафрагма, используемая в комбинации со спермицидом; и
6. Пациент способен и желает дать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

[00132] Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из участия в исследовании.

1. Имеется однократный случай проявления среднего значения SBP в положении сидя >180 мм рт. ст. или DBP >110 мм рт. ст. или имеются 2 последовательных случая проявления среднего значения SBP в положении сидя \geq 160 мм рт. ст. или DBP \geq 100 мм рт. ст. по данным АОВРМ в течение периода скрининга (если такое

ВР зарегистрировано при визите 1, пациент осуществит промежуточный визит для дополнительного измерения ВР и повторной оценки критериев включения/исключения);

среднее значение ВР в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений, полученное при любом 1 визите в клинический центр. Если пациент пропустил регулярный запланированный прием антигипертензивного лекарственного препарата(препаратов) до визита (визиты 1, 2, 3 или 4) и, по мнению исследователя, в остальном соблюдал свой антигипертензивный режим, допускается проведение 1 повторного тестирования в отношении ВР через ≥ 2 часа после приема лекарственного препарата(препаратов) или на следующий день или позже после возобновления регулярного запланированного антигипертензивного режима.

2. Индекс массы тела, составляющий >40 кг/м² при скрининговом визите;
3. Окружность плеча, составляющая <7 или >17 дюймов при скрининговом визите;
4. Наличие в анамнезе предшествующего хирургического вмешательства или запланированное хирургическое вмешательство по поводу аденомы надпочечника или карциномы надпочечника, адреналэктомии, денервации почечных нервов или процедуры абляции надпочечников в ходе исследования;
Могут быть рассмотрены пациенты, перенесшие процедуру за >6 месяцев до рандомизации, но все еще имеющие повышенный уровень РАС (>15 нг/дл), и соответствующие критериям по значениям ВР и другим критериям пригодности.
5. Задokumentированная расчетная скорость клубочковой фильтрации, составляющая <45 мл/мин/1,73 м², определенная с использованием уравнения сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек при скрининговом визите или при визите 4;
6. Запланированные диализ или трансплантация почки в ходе исследования;
7. Наличие известной задokumentированной хронической сердечной недостаточности;
8. Наличие в анамнезе инсульта, транзиторной ишемической атаки, гипертензивной энцефалопатии, острого коронарного синдрома или госпитализации вследствие сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до скринингового визита;
9. Наличие известной в настоящее время обструкции оттока из левого желудочка тяжелой степени, такой как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и/или заболевание аортального клапана тяжелой степени, диагностированной на основании предшествующей эхокардиограммы;

10. Запланирована коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или аортокоронарное шунтирование [CABG]) или любая значительная хирургическая процедура в ходе исследования;

11. Перенес PCI, CABG, другую значительную хирургическую операцию на сердце (например, замену клапана) или хирургическую операцию по периферическому артериальному шунтированию в течение 6 месяцев до скринингового визита;

12. Хроническая постоянная фибрилляция предсердий;

13. Наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимых аритмий согласно мнению исследователя, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, двунаправленной тахикардии и суправентрикулярных аритмий. Пациентов с незначительными формами эктопии (например, преждевременными сокращениями предсердий) не обязательно исключают по усмотрению исследователя;

14. Пациент ранее перенес трансплантацию солидного органа или процедуру трансплантации клеток;

15. Ожидается получение или имеет место получение какого-либо из исключаяющих лекарственных средств, таких как сильные индукторы цитохрома P450 3A, лекарственные средства, которые, как известно, удлиняют интервал QT, и/или применяемые на постоянной основе NSAID или стероиды, в течение 28 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства и до завершения лечения; пациенты, которые применяют вышеуказанный лекарственный препарат(препараты) на момент скрининга, которые готовы прекратить прием в ходе исследования, допускаются к участию.

16. Наличие известной гиперчувствительности к любому из следующего:

- соединению 1 или лекарственным средствам того же класса;
- каптоприлу или лекарственным средствам того же класса; или
- вспомогательным веществам для (R)-соединения 1, каптоприла или лекарственных средств тех же классов;

17. Наличие каких-либо клинически значимых медицинских или хирургических состояний (включая нестабильные состояния и/или состояния, при которых требуется лечение системными иммуносупрессантами, в том числе кортикостероидами), которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть пациента риску при участии в исследовании;

18. Наличие доказательства любого из следующего при скрининге, визите 4 или рандомизации:

- количество лейкоцитов, составляющее $>15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов, составляющее $<1 \times 10^9/\text{л}$;

- уровень калия в сыворотке крови, составляющий $<2,5$ мЭкв/л;

Пациенты с уровнем калия в сыворотке крови ниже нормального диапазона могут продолжить участвовать в исследовании, если исследователь принимает решение корректировать уровень калия в сыворотке крови путем его восполнения и предлагает контролировать состояние.

- уровень калия в сыворотке крови, составляющий $>5,0$ мЭкв/л;

Применимо только к визиту 4 и рандомизации. Пациенты с уровнем калия в сыворотке крови $>5,0$ мЭкв/л при визите 1 могут продолжить участвовать в исследовании, если исследователь принимает решение корректировать уровень калия в сыворотке крови и/или предлагает контролировать состояние, в то время как пациент подвергается процессу вымывания лекарственного средства(средств), воздействующего на RAAS.

- Уровень гемоглобина, составляющий $<10,0$ г/дл, или предполагаемое начало приема эритропоэтин-стимулирующих средств, или запланированное переливание крови в течение 2 месяцев после скринингового визита;
- уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, составляющий $>3 \times$ верхний предел нормального диапазона (ULN); или
- уровень общего билирубина, составляющий $>2 \times$ ULN, за исключением случаев синдрома Жильбера;

19. Наличие неконтролируемого диабета с уровнем гликозилированного гемоглобина $>9,5\%$ при скрининговом визите;

20. Наличие положительного результата в отношении антитела к HIV, РНК вируса гепатита С или поверхностного антигена вируса гепатита В;

21. Привычное употребление >14 порций алкоголя в неделю;

1 порция алкоголя эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 бокалу вина (125 мл).

22. Участие в другом клиническом исследовании с применением любого проходящего клинические испытания лекарственного средства в течение 30 дней до скринингового визита или запланированное участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства;

23. Получение экспериментальной терапии с использованием малой молекулы в течение 30 дней до скринингового визита или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, или получение экспериментальной терапии с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до скринингового визита или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше;
24. Работа в ночные смены в любое время в течение 4 недель до скринингового визита и/или планируемое начало работы в ночные смены в любое время в течение скрининга и/или периода двойного слепого лечения;
25. Беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования; или
26. После изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторных оценок исследователь считает субъекта непригодным по любой другой причине, которая может либо подвергнуть пациента повышенному риску во время участия, либо помешать интерпретации исходов исследования.

План проведения и продолжительность исследования

[00133] Данное исследование представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2 в параллельных группах с определением диапазона доз для оценки эффективности и безопасности выбранных доз (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА. Взрослые пациенты с предварительным диагнозом РА или подозреваемым диагнозом РА допускаются к скринингу для участия в исследовании.

[00134] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. За пациентами будут наблюдать в отношении эффективности и соблюдения режима лечения на протяжении всего периода двойного слепого лечения. PD-переменные плазмы крови, анализируемые в ходе исследования, будут включать показатели уровня альдостерона и его соответствующих предшественников, кортизола и его соответствующего предшественника, PRA, концентрацию прямого ренина и рассчитанное ARR. PK-переменные, анализируемые в ходе исследования, будут включать концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого дополнительного метаболита(метаболитов).

[00135] Пациентам будет дано указание приносить их лекарственные препараты (антигипертензивные лекарственные средства [если применимо] и исследуемое лекарственное средство) и ежедневный бумажный дневник при всех визитах в клинический центр для оценки соблюдения режима лечения и для проверки домашнего

мониторинга ВР соответственно. Пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за по меньшей мере 2 часа до каждого визита в клинический центр. Все визиты в клинический центр должны осуществляться в период между 6:00 утра и 11:00 утра и, когда это возможно, каждый визит должен проходить в одно и то же время.

Визиты в ходе исследования

[00136] Пациенты совершат по меньшей мере 10 визитов в течение периода, составляющего примерно 7-15 недель, включая 9 клинических визитов и 1 визит по телефону. Дополнительные промежуточные визиты могут совершаться по усмотрению исследователя для контроля ВР в течение периода скрининга.

[00137] Исследование будет состоять из следующих 3 периодов и соответствующих визитов:

- период скрининга, составляющий примерно 2-9 недель, будет включать следующее:
 - скрининговый визит (визит 1);
 - визит для вымывания (визит 2);

Начиная после визита 2, пациенты начнут процесс вымывания применяемого лекарственного средства(средств), воздействующего на RAAS, в течение по меньшей мере следующих периодов времени до возвращения для визита 3:

- 4 недели: диуретики, антагонисты минералокортикоидного рецептора (MRA); и
- 2 недели: бета-блокаторы, клонидин, метилдопа, миноксидил, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ACEI), блокаторы рецептора ангиотензина (ARB) и/или дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (CCB);

Пациенты будут воздерживаться от приема всех воздействующих на RAAS лекарственных средств, начиная с визита 2 и до завершения лечения. Пациентам может быть назначено антигипертензивное лекарственное средство(средства), не воздействующее на RAAS, определяемое как моно- или комбинированная терапия с использованием ССВ, отличного от дигидропиридинового (например, дилтиазема, верапамила), гидралазина или альфа-блокатора, независимо от их статуса вымывания, с целью поддерживать значения ВР >130/80 мм рт. ст. и <160/100 мм рт. ст. в ходе оставшейся части периода

скрининга и минимизировать влияние на PAC и PRA. Пациенты, принимающие бета-блокаторы, должны находиться под соответствующим контролем исследователя во время вымывания, которое должно включать постепенное снижение титра и наблюдение за этими пациентами в отношении симптомов отмены (например, palpitations, боли в грудной клетке и т. п.).

Пациентам, которые не принимают воздействующее на RAAS лекарственное средство(средства) на момент визита 1, не требуется совершать визит 2, и они могут перейти непосредственно к визиту 3.

- Визит для лабораторного исследования крови (визит 3); и
- визит для подтверждающего теста (визит 4);

Дополнительные промежуточные визиты могут совершаться в случае необходимости с целью контроля ВР во время вымывания лекарственного средства(средств), воздействующего на RAAS.

•Период двойного слепого лечения (визиты 5-9) продолжительностью 4 недели;

- Пациенты, входящие в период двойного слепого лечения, должны оставаться на своем стабильном
- антигипертензивном режиме, не воздействующем на RAAS (если применимо), и поддерживать кровяное давление на уровне $<160/100$ мм рт. ст. на протяжении всего лечения; и
- период последующего наблюдения (телефонный звонок [визит 10]) продолжительностью до 1 недели.

Период скрининга

[00138] Пациентов, которые предоставляют письменное информированное согласие при визите 1, будут оценивать по

[00139] критериям включения/исключения.

[00140] Во время визита 1 персонал центра произведет измерение ВР, получит образцы крови для измерения PAC, PRA и концентрации прямого ренина и проведет рутинные оценки безопасности. Пациенты будут вести ежедневный электронный дневник для мониторинга соблюдения своего антигипертензивного режима (если применимо) на протяжении всего периода скрининга.

[00141] Начиная с визита 2, пациенты должны будут начать вымывание своего текущего лекарственного средства(средств), воздействующего на RAAS, если это применимо, и будут воздерживаться от его приема в течение всего срока участия в исследовании. Перед визитом 3 требуется вымывание в течение ≥ 4 недель, если пациент

принимает диуретики, включая MRA. Перед визитом 3 требуется вымывание в течение ≥ 2 недель, если пациент принимает бета-блокаторы, клонидин, метилдопу, миноксидил, NSAID, ACEI, ARB и/или дигидропиридиновые ССВ. Пациенты, принимающие бета-блокаторы, должны находиться под соответствующим контролем исследователя во время вымывания, которое должно включать постепенное снижение титра и наблюдение за этими пациентами в отношении симптомов отмены (например, пальпитаций, боли в грудной клетке и т. п.).

[00142] Пациентам могут быть назначены антигипертензивные средства, не воздействующие на RAAS, определяемые как моно- или комбинированная терапия с использованием ССВ, отличного от дигидропиридинового (например, дилтиазема, верапамила), гидралазина или альфа-блокатора, независимо от их статуса вымывания. Пациенты будут иметь возможность получать генерическое антигипертензивное лекарственное средство(средства), не воздействующее на RAAS, в центральной аптеке в течение периода исследования. Во время периода скрининга могут быть запланированы промежуточные визиты с целью проверки статуса ВР в случае назначения новых антигипертензивных средств. Во время визита 2 пациентам будет предоставлено устройство для мониторинга ВР в домашних условиях, чтобы они могли подвергать мониторингу свое ВР дома каждое утро и вечер на протяжении всего исследования.

[00143] Пациентам, которые не принимают воздействующее на RAAS лекарственное средство(средства) на момент визита 1, не требуется совершать визит 2 (визит для вымывания), и они могут перейти непосредственно к визиту 3.

[00144] Пациенты явятся на визит 3 после завершения установленного периода вымывания. Во время визита 3 персонал центра проведет измерение ВР, проведет рутинные оценки безопасности и получит образцы крови для измерения PAC, PRA и концентрации прямого ренина. Пациенты, характеризующиеся либо (1) уровнями PAC ≥ 15 нг/дл и PRA $< 0,5$ нг/мл/ч, либо (2) значением ARR ≥ 30 , соответствуют требованиям для перехода к визиту 4.

[00145] Во время визита 4 будут проводить стимуляцию каптоприлом в положении сидя в качестве подтверждающего теста в отношении РА.

[00146] Пациенты получают однократную дозу 50 мг каптоприла перорально после нахождения в положении сидя в течение по меньшей мере 1 часа (время 0). Образцы крови для определения PAC, PRA и уровня кортизола будут собирать в момент времени 0 и часы 1 и 2 после введения каптоприла, в то время как пациент продолжает оставаться в положении сидя в течение данного периода отбора образцов. Пациенты со снижением PAC $< 30\%$ в часы 1 или 2 по сравнению с временем 0 и/или PAC > 11 нг/дл в часы 1 или 2

после времени 0 процедуры стимуляции каптоприлом в положении сидя соответствуют требованиям для перехода к рандомизации (визит 5).

[00147] Может потребоваться продление продолжительности периода скрининга, чтобы убедиться, что пациент находится на стабильном (≥ 2 недель) антигипертензивном режиме, не воздействующем на RAAS, при этом значения ВР составляют $>130/80$ мм рт. ст. и $<160/100$ мм рт. ст. до визита для рандомизации (визит 5). Время с момента визита 3 до визита 5 может быть включено в 2-недельный период стабильного ВР.

[00148] Пациент, прошедший скрининг и не соответствующий критериям включения в исследование/исключения из исследования или критериям рандомизации (т. е. неудачный скрининг), может повторно пройти скрининг не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования при условии консультации с заказчиком и/или медицинским наблюдателем и их одобрения. Пациенты, чей скрининг был признан неудачным на основании результатов процедуры стимуляции каптоприлом во время визита 4, не могут пройти скрининг повторно.

Период двойного слепого лечения

[00149] Измерения, полученные во время визита 5 до приема пациентом исследуемого лекарственного средства, будут представлять собой измерения "исходного уровня". Измерения переменных эффективности и безопасности, зарегистрированные до введения исследуемого лекарственного средства в клиническом центре, будут представлять собой измерения "до введения дозы".

Адаптивный план

[00150] Во время визита 5 подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (2 активных [2 мг и 4 мг (R)-соединения 1] и 1 плацебо). Рандомизированные пациенты будут стратифицированы по исходному значению РАС (<35 нг/дл и ≥ 35 нг/дл). Пациенты будут продолжать применяемый антигипертензивный режим, не воздействующий на RAAS, и должны поддерживать кровяное давление на уровне $<160/100$ мм рт. ст. на протяжении периода двойного слепого лечения. После того, как примерно 10 рандомизированных пациентов в каждой группе завершат 4-недельный период двойного слепого лечения, будет проведен промежуточный анализ, и комиссия по контролю данных (DRC) оценит новые данные по безопасности и эффективности. Включение в исследование планируется продолжить во время промежуточного анализа. На основании оценок безопасности и эффективности с раскрытием данных DRC может принять решение о расширении одной или обеих текущих групп лечения, продолжении с 1 из групп лечения (например, 2 мг QD или 4 мг

QD (R)-соединения 1) и возможном введении одного дополнительного уровня дозы величиной до 8 мг (R)-соединения 1 QD. После промежуточного анализа пациенты будут включены в исследование с применением графика рандомизации, который обеспечит примерно равное распределение между различными группами лечения (2, 3 или 4 группы лечения) в соответствии с расчетами мощности и размера выборки, определенными посредством промежуточного анализа.

[00151] На основании постоянного мониторинга безопасности исследования могут быть проведены дополнительные проверки DRC, которые могут привести или не привести к формальному промежуточному анализу с раскрытием данных. Подробная информация о сфере ответственности, полномочиях и процедурах DRC будет задокументирована в уставе DRC. Между визитами в клинический центр соблюдение антигипертензивного режима (если применимо) и режима приема исследуемого лекарственного средства будут подвергаться мониторингу с помощью ежедневного электронного дневника. Во время визитов в клинический центр соблюдение режима приема исследуемого лекарственного средства и антигипертензивного режима (если применимо) будут определять с применением подсчетов пилюль.

[00152] Образцы крови перед введением дозы для PD-анализа будут собирать во время визитов 5-9. Образцы крови перед введением дозы для РК-анализа будут собирать во время визита 6 и визита 9. Отбор образцов крови после введения дозы для PD- и РК-анализа будут проводить во время визита 9 через 2 часа (± 5 минут) после введения исследуемого лекарственного средства. Образцы мочи для измерения PD-параметров и уровня электролитов будут получать на протяжении 24 часов (24-часовой сбор мочи) перед визитами 2 (пациентам, которые не принимают лекарственное средство(средства), воздействующее на RAAS, на момент визита 1, не потребуется выполнять сбор образца 24-часовой мочи, так как таким пациентам не потребуется совершать визит 2), 5 и 9/завершением лечения. Оценку конечной точки эффективности будут проводить по завершении лечения (визит 9).

Период последующего наблюдения (телефонный звонок)

[00153] Пациенты получают телефонный звонок из клинического центра через 1 неделю ± 3 дня после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства для оценки нежелательных явлений (АЕ) и сопутствующих лекарственных препаратов с момента завершения исследования.

Лекарственные формы и путь введения

[00154] Дозы (R)-соединения 1, подлежащие тестированию в данном исследовании, составляют 2 мг QD, 4 мг QD и необязательно один дополнительный уровень дозы до 8 мг

QD. (R)-соединение 1 будет предоставлено в виде таблеток по 2 мг. Таблетки плацебо будут неотличимы от таблеток на основе (R)-соединения 1. Исследуемое лекарственное средство будут хранить при контролируемой комнатной температуре от 20°C до 25°C (68-77°F). В соответствии со стандартами Фармакопеи Соединенных Штатов Америки (USP) во время хранения допускаются колебания температуры в пределах от 15°C до 30°C. Во время транспортировки допустимы колебания до 40°C на протяжении до 1 недели. Предполагаемым путем введения пациентам является пероральная доставка. С целью сохранения исследования в статусе слепого рандомизированным пациентам будут даны указания принимать в общей сложности 4 таблетки, содержащие (R)-соединение 1 и/или представляющие собой таблетки плацебо, перорально один раз в сутки (QD).

[00155] Исследуемое лекарственное средство ((R)-соединение 1 или плацебо) будут выдавать во время визита 5 и визита 7. Во время визита 5 пациенты будут самостоятельно вводить первую однократную дозу исследуемого лекарственного средства в клиническом центре. Последующие дозы исследуемого лекарственного средства пациент должен принимать один раз в сутки перорально примерно в одно и то же время каждое утро дома. В дни визитов в клинический центр пациенты будут принимать свою утреннюю дозу применяемых антигипертензивных лекарственных средств (включая лекарственные препараты для лечения других сопутствующих заболеваний, если таковые имеются) дома перед их запланированным визитом и воздерживаться от приема исследуемого лекарственного средства. В клиническом центре пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением дозы и отбора лабораторных образцов.

Конечные точки эффективности

[00156] Конечной точкой эффективности является изменение среднего значения SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем по данным АОВРМ через 4 недели лечения у пациентов с РА.

[00157] Другие конечные точки эффективности предусматривают следующее:

- изменение среднего значения DBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем по данным АОВРМ при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА;
- процент пациентов, достигающих ответа со стороны ВР в положении сидя <140/90 мм рт. ст. при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА;

- процент пациентов, достигающих ответа со стороны ВР в положении сидя <130/80 мм рт. ст. при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА; и
- процент пациентов при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения РА, которые достигли:
 - PAC <15 нг/дл и PRA \geq 0,5 нг/мл/ч; или
 - ARR <30.

[00158] Другие конечные точки предусматривают следующее:

- изменения концентраций PD-маркеров от исходного уровня к моменту завершения лечения, включающих без ограничения PAC, 11-дезоксикортикостерон, PRA, концентрацию прямого ренина, расчетное ARR и уровень альдостерона в 24-часовой моче, натрийуретический пептид В-типа, уровень натрия и калия, при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения; и
- взаимосвязь между снижением ВР и изменениями уровней альдостерона и ренина по сравнению с исходным уровнем при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо к завершению лечения.

Конечные точки безопасности

[00159] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно. Конечные точки безопасности будут предусматривать следующее:

- изменение уровней калия от исходного уровня и/или потребности в восполнении калия при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 4 недели лечения у пациентов с РА;
- основные показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела), среднее значение SBP, среднее значение DBP, ортостатические основные показатели жизненно-важных функций (ВР в положении стоя и частота сердечных сокращений), результаты физикальных осмотров, электрокардиография, измерение веса и клинические лабораторные оценки, в том числе стандартная химическая панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи;
- нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE);
- серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (SAE);

- ТЕАЕ, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и
- изменение в значениях SBP и DBP в положении стоя (измеренных в клиническом центре перед введением исследуемого лекарственного средства) по сравнению с исходным уровнем к моменту завершения лечения.

[00160] Нежелательные явления, представляющие особый интерес, будут включать следующие явления, которые требуют клинического вмешательства: явления гипотензии, отклоняющиеся от нормы лабораторные значения уровня калия и/или отклоняющиеся от нормы лабораторные значения уровня натрия.

Анализ эффективности

[00161] При анализе эффективности будут сравнивать изменение среднего значения SBP в положении сидя от исходного уровня (визит 5) до завершения лечения (визит 9) между введениями каждой дозы (R)-соединения 1 и плацебо.

[00162] Конечную точку эффективности будут анализировать с использованием модели ковариационного анализа с группой лечения в качестве фактора и с исходным средним значением SBP в положении сидя и исходной концентрацией альдостерона в плазме крови в качестве ковариат. Будут оценены попарные сравнения каждой дозы (R)-соединения 1 и плацебо, а также их 95% доверительный интервал. Анализ эффективности будут проводить на основе популяции ИТТ с использованием метода переноса вперед последнего наблюдения для импутации любых недостающих значений в конечной точке. Будут изучены другие методы импутации при допущениях случайных или неслучайных пропусков. Анализ конечных точек повторят в популяции РР, чтобы протестировать надежность результатов. При анализе чувствительности конечной точки эффективности будут применять метод смешанной модели повторных измерений (MMRM). Поправку на множественность делать не будут вследствие эксплоративного характера данного исследования.

[00163] Другие непрерывные конечные точки эффективности будут обобщены и проанализированы с помощью аналогичной модели. Категориальные конечные точки эффективности будут обобщены по частоте и проценту пациентов, отвечающих на лечение, и проанализированы с помощью моделей логистической регрессии.

[00164] Изменение среднего значения SBP, среднего значения DBP и уровня калия по сравнению с исходным уровнем будет проанализировано посредством метода MMRM для анализа эффективности. Анализ будет включать фиксированные эффекты в отношении лечения, визита и взаимодействия между лечением и визитом, а также ковариату

исходного значения. Анализ будет состоять только из наблюдаемых данных (т. е. импутация недостающих данных проводиться не будет). Корректировка с учетом множественности при тестировании конечных точек эффективности проводиться не будет.

Анализ безопасности

[00165] Популяция для оценки безопасности будет популяцией для анализа безопасности. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно.

[00166] Оценка безопасности будет основываться главным образом на частоте АЕ, клинических лабораторных оценках, основных показателях жизненно важных функций и электрокардиограммах в 12 отведениях. Другие данные по безопасности будут обобщены при необходимости.

[00167] АЕ будут кодировать с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности. ТЕАЕ, определенные как АЕ, впервые возникшие или с ухудшившейся степенью тяжести в течение периода двойного слепого лечения, будут обобщены по классу систем органов и предпочтительному термину. Будет предоставлен перечень пациентов с SAE и тех, кто прекратил участие в исследовании по причине АЕ.

[00168] Будет предоставлена обобщенная статистика по группе лечения на исходном уровне, при каждом посещении и по изменениям лабораторных параметров, основных показателей жизненно важных функций и других показателей безопасности от исходного уровня к моменту каждого посещения. Возникновение значимых отклонений в изменении лабораторных значений от исходного уровня будет обобщено по группе лечения. Будут перечислены данные физикального осмотра.

Фармакокинетический анализ

[00169] Отдельные данные по концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут перечислены и обобщены по визиту, временной точке и группе лечения.

Фармакодинамический анализ

[00170] Все PD-переменные будут обобщены описательно.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ

[00171] Будет предпринята попытка соотнести данные по концентрации в плазме крови с показателями безопасности, PD и/или эффективности.

Группы лечения

[00172] В начале исследования подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения:

- 2 мг (R)-соединения 1;

- 4 мг (R)-соединения 1; или
- соответствующее плацебо.

[00173] После того, как примерно 10 рандомизированных пациентов в каждой группе завершат 4-недельный период двойного слепого лечения, DRC проведет оценку новых данных по безопасности и эффективности и может принять решение о расширении одной или обеих текущих групп лечения, продолжении с 1 из групп лечения (например, 2 мг или 4 мг (R)-соединения 1) или добавлении группы лечения с дозой не более чем 8 мг (R)-соединения 1 при продолжении с 1 из предыдущих групп лечения или без нее.

Поставки лекарственного средства

[00174] (R)-соединение 1 будет предоставлено в виде таблеток по 2 мг. Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут содержать активный ингредиент и неактивные ингредиенты.

Фармакокинетические оценки

[00175] Образцы для определения PK-параметров перед введением дозы будут собирать в течение 15 минут до введения дозы исследуемого лекарственного средства. Образцы после введения дозы будут собирать через примерно 2 часа \pm 5 минут после введения дозы исследуемого лекарственного средства. Фактическая дата и время сбора каждого образца для определения PK-параметров будут зарегистрированы.

[00176] Образцы для измерения концентрации перед введением дозы будут собирать перед введением дозы исследуемого лекарственного средства во время визита 6 и визита 9 периода двойного слепого лечения. Образцы для определения концентраций в плазме крови после введения дозы при пиковых или околопиковых уровнях (R)-соединения 1 будут собирать после введения дозы исследуемого лекарственного средства во время визита 9. Дополнительные образцы для определения PK-параметров также могут быть собраны в случае SAE, AE, приводящих к прекращению участия, или любого другого явления, связанного с безопасностью, по усмотрению исследователя, DRC и/или заказчика, если это необходимо для сравнения с данными по безопасности и переносимости.

[00177] Образцы будут анализировать с измерением концентраций в плазме крови (R)-соединения 1 и любых измеренных метаболитов с применением утвержденных способов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Анализ будет проводить компания Medpace Bioanalytical Laboratories, LLC.

Фармакодинамические оценки

Период скрининга

[00178] Отбор образцов для определения PD-параметров будут проводить во время визитов 1, 2, 3 и 4. Пациенты, характеризующиеся либо (1) уровнями PAC ≥ 15 нг/дл и PRA $< 0,5$ нг/мл/ч, либо (2) и значением ARR ≥ 30 на момент визита 3, соответствуют требованиям для перехода к визиту 4. Во время визита 4 в рамках процедуры стимуляции каптоприлом в положении сидя образцы крови для определения PAC, PRA и уровня кортизола будут отбирать в момент времени 0 и часы 1 и 2 после введения каптоприла, в то время как пациент продолжает оставаться в положении сидя в течение данного периода отбора образцов. Пациенты со снижением PAC $< 30\%$ в часы 1 или 2 по сравнению с временем 0 и/или PAC > 11 нг/дл в часы 1 или 2 соответствуют требованиям для перехода к рандомизации (визит 5).

Пример 5

[00179] Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование в параллельных группах с определением диапазона доз с целью оценки (R)-соединения 1 для лечения пациентов с неконтролируемой гипертензией и хроническим заболеванием почек (СКД).

Показание

[00180] Лечение гипертензии у пациентов с неконтролируемой гипертензией и хроническим заболеванием почек (СКД).

Цели

[00181] Одна из целей исследования состоит в том, чтобы оценить эффект лечения (R)-соединением 1 в отношении систолического кровяного давления (SBP) по сравнению с плацебо на неделе 26 у пациентов с неконтролируемой гипертензией и СКД.

Другие цели исследования состоят в следующем:

- оценить эффект лечения (R)-соединением 1 при применении разных доз в отношении SBP по сравнению с плацебо на неделе 26;
- определить процент пациентов, достигающих значений SBP < 130 мм рт. ст. через 26 недель лечения при применении стратегии дозирования;
- оценить изменение по сравнению с исходным уровнем соотношения альбумина и креатинина в моче (UACR) при применении каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;
- оценить изменение по сравнению с исходным уровнем значений диастолического кровяного давления (DBP), измеренного посредством АОВРМ, при применении каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо на неделе 26;

- оценить изменение по сравнению с исходным уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) через 26 недель лечения;
- оценить изменение фармакодинамических (PD) переменных по сравнению с исходным уровнем при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения у пациентов с гипертензией и СКД;
- оценить взаимосвязь между изменением UACR и изменениями уровней альдостерона и ренина при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;
- оценить взаимосвязь между изменением UACR и изменениями кровяного давления (BP) при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;
- оценить взаимосвязь между изменением eGFR и изменениями BP при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения

Цели в отношении безопасности

[00182] Цели в отношении безопасности данного исследования включают следующее:

- оценить основные показатели жизненно-важных функций, BP в положении стоя и частоту сердечных сокращений, результаты физикальных осмотров, электрокардиографию, измерение веса и клинические лабораторные оценки, в том числе стандартную химическую панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи.
- Оценить нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE);
- оценить нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, представляющие интерес (AEOI);
- оценить TEAE, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- оценить выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и
- оценить изменение SBP и DBP в положении стоя (измеренное до введения дозы в клиническом центре) от исходного уровня до завершения лечения (визит 11).

Цель PK-PD-анализов

[00183] Целью фармакокинетических (PK)-PD-анализов данного исследования является оценка взаимосвязей воздействие-ответ (R)-соединения 1 у пациентов с неконтролируемой гипертензией и СКД с использованием показателей безопасности, PD и/или эффективности.

Критерии включения

[00184] Пациенты, соответствующие всем следующим критериям, допускаются к участию в исследовании:

- это взрослый пациент мужского или женского пола в возрасте ≥ 18 лет;
- он характеризуется средним значением SBP в положении сидя ≥ 140 мм рт. ст. при скрининге (визит 1) и во время визита 2;

пациенты со средним значением SBP в положении сидя ≥ 130 мм рт. ст. могут быть подходящими в случае наличия диабета.

Среднее значение SBP в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений SBP в положении сидя при любом отдельном визите в клинический центр.

- У него установлен предварительный диагноз СКД от легкой до тяжелой степени, определяемый как eGFR (рассчитанная на основе уравнения СКД-EPI), составляющая от 25 до 75 мл/мин/1,73 м² включительно вследствие диабетической нефропатии и/или гипертензивного нефросклероза на момент визита 1;

Все другие типы СКД и известные перекрывающиеся заболевания почек являются исключаящими. Чтобы обеспечить присутствие пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек, количество пациентов с eGFR ≥ 60 будет ограничено 45 (примерно 15% от всей популяции).

- Характеризуется UACR ≥ 200 мг/г ($\geq 22,6$ мг/ммоль) в по меньшей мере 2 из 3 измерений на основе первой мочи, собранной утром в последовательные дни в течение периода скрининга;
- в настоящее время принимает ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACEi) или блокатор рецептора ангиотензина (ARB) в максимально переносимой суточной дозе, по мнению исследователя, в течение >4 недель до визита 1;

Ожидается, что пациенты, которые в настоящее время не принимают ACEi или ARB во время скрининга (визит 1), не будут начинать прием этого класса лекарственных препаратов в течение всего периода исследования.

- Если на момент скрининга (визит 1) пациент принимает ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), режим должен быть стабильным в течение периода времени, составляющего по меньшей мере 8 недель до визита 1, и, как ожидается, пациент должен продолжать принимать стабильную дозу на протяжении периода исследования;

Ожидается, что пациенты, которые в настоящее время не принимают ингибитор SGLT2 во время скрининга (визит 1), не будут начинать прием этого класса лекарственных препаратов в течение всего периода исследования.

- Пациент готов соблюдать следующие ограничения исследования касательно контрацепции и репродукции:

пациенты женского пола с детородным потенциалом (т. е. в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутые хирургической стерилизации) должны иметь документально подтвержденный отрицательный результат теста на беременность при визите 1 и визите для рандомизации (визит 3); и

пациенты женского пола с детородным потенциалом должны применять высокоэффективный способ контрацепции (т. е. частота неудач <1%) с дня 1 и до 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

Приемлемые способы контрацепции для пациентов женского пола с детородным потенциалом, включенных в исследование, включают следующие:

хирургическая стерилизация (перевязка маточных труб);

внутриматочная спираль, установленная за по меньшей мере 12 недель до визита 1;

гормональная контрацепция (пероральная, имплантат, инъекция, кольцо или пластырь) в течение по меньшей мере 12 недель до визита 1; или

диафрагма, используемая в комбинации со спермицидом.

у женщин в постменопаузальный период не должно быть менструального кровотечения в течение по меньшей мере 1 года перед первоначальным введением дозы, и либо их возраст должен составлять >60 лет, либо они должны характеризоваться повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона, составляющим >40 мМЕ/мл при визите 1;

- пациент способен и желает дать информированное согласие на участие в исследовании.
- После вводного периода продолжительностью от 2 до 4 недель следует удостовериться, что по измеренным показателям ВР и UACR все пациенты все еще соответствуют критериям участия.

Критерии исключения

[00185] Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, исключаются из участия в исследовании:

- имеется документально подтвержденный диагноз диабета 1 типа;

- они не желают или не могут прекратить прием антагониста минералокортикоидного рецептора (MRA) или калийсберегающего диуретика в качестве части существующего антигипертензивного режима; пациенты, принимающие MRA или калийсберегающий диуретик (например, триамтерен, амилорид и т. п.) в качестве антигипертензивного средства, должны быть готовы прекратить прием данного средства для соответствия критериям включения в исследование. Прием калийсберегающего диуретика может быть отменен и заменен отличным от калийсберегающего диуретиком. Все пациенты, которые продолжают стабильный режим из антигипертензивных средств, в том числе принимают отличный от калийсберегающего диуретик, в течение по меньшей мере шести недель, соответствуют критериям вхождения во вводный период одностороннего слепого исследования.
- Имеется однократный случай проявления среднего значения SBP в положении сидя >180 мм рт. ст. или DBP >110 мм рт. ст. во время периода скрининга (если такое ВР зарегистрировано во время периода скрининга, пациент может осуществить промежуточный визит для дополнительного измерения ВР и переоценки критериев включения/исключения); среднее значение ВР в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений, полученное при любом 1 визите в клинический центр. Если пациент пропустил регулярный запланированный прием антигипертензивного лекарственного препарата(препаратов) до визита (визиты 1 или 2), допускается проведение 1 повторного тестирования в отношении ВР через ≥ 2 часа после приема лекарственного препарата(препаратов) на следующий день или позже после возобновления регулярного запланированного антигипертензивного режима.
- Пациент характеризуется индексом массы тела (BMI) >45 кг/м² при визите 1;
- имеется документально подтвержденный двусторонний клинически значимый стеноз почечных артерий с сужением $\geq 70\%$;
- пациент проходил диализ вследствие острого повреждения почек/острой почечной недостаточности в течение 12 недель до периода скрининга или у него запланирован диализ или трансплантация почки в ходе исследования;
- имеется известная документально подтвержденная хроническая сердечная недостаточность III или IV степени согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации и/или госпитализация вследствие сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до визита 1;

- пациент перенес инсульт, транзиторную ишемическую атаку, гипертензивную энцефалопатию, острый коронарный синдром или госпитализацию вследствие сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до визита 1;
- наличие известной в настоящее время обструкции оттока из левого желудочка тяжелой степени, такой как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и/или заболевание аортального клапана тяжелой степени, диагностированной на основании предшествующей эхокардиограммы или другого визуализирующего исследования;
- запланирована коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или аортокоронарное шунтирование [CABG]) или любая значительная хирургическая процедура в ходе исследования;
- пациент перенес PCI, CABG, другую значительную хирургическую операцию на сердце (например, замену клапана) или хирургическую операцию по периферическому артериальному шунтированию в течение 6 месяцев до визита 1;
- пациент ранее перенес трансплантацию солидного органа или процедуру трансплантации клеток;
- ожидается получение или имеет место получение какого-либо из исключаяющих лекарственных средств, таких как сильные индукторы цитохрома P450 3A, применяемые на постоянной основе нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, спиронолактон/эплеренон и/или применяемые на постоянной основе стероиды;
- наличие известной гиперчувствительности к любому из следующего:
(R)-соединению 1 или лекарственным средствам того же класса; или вспомогательным веществам для (R)-соединения 1 или лекарственных средств тех же классов.
- Проходил иммунотерапию для лечения СКД в течение 6 месяцев до визита 1 или планирует пройти иммунотерапию для лечения СКД во время участия в исследовании;
- наличие каких-либо клинически значимых медицинских или хирургических состояний, включая нестабильные состояния и/или состояния, при которых требуется регулярное переливание крови или лечение системными иммуносупрессантами, в том числе кортикостероидами, которые, по мнению исследователя, могут подвергнуть пациента риску при участии в исследовании;

- наличие доказательства любого из следующего при визите 1 или визите для рандомизации (разрешается 1 повторный тест):
- количество лейкоцитов, составляющее $>15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов, составляющее $<1 \times 10^9/\text{л}$;

уровень калия в сыворотке крови, составляющий $<3,5$ мЭкв/л;

пациенты с уровнем калия в сыворотке крови ниже нормального диапазона могут продолжить участвовать в исследовании, если исследователь принимает решение корректировать уровень калия в сыворотке крови путем его восполнения и предлагает контролировать состояние.

уровень калия в сыворотке крови, составляющий $>5,0$ мЭкв/л;

уровень натрия в сыворотке крови, составляющий <130 мЭкв/л;

содержание гемоглобина $<8,5$ г/дл;

уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, составляющий $>3 \times$ верхний предел нормального диапазона (ULN); или

уровень общего билирубина, составляющий $>2 \times$ ULN, за исключением случаев синдрома Жильбера.

- Наличие неконтролируемого диабета с уровнем гликозилированного гемоглобина $>10,5\%$ при визите 1.
- Наличие положительного результата в отношении антитела к HIV, поверхностного антигена вируса гепатита В или РНК вируса гепатита С;
- привычное употребление >14 порций алкоголя в неделю;
1 порция алкоголя эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 бокалу вина (125 мл).
- Участие в другом клиническом исследовании с применением любого проходящего клинические испытания лекарственного средства в течение 30 дней до визита 1 или запланированное участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства;
- получение экспериментальной терапии для борьбы с заболеванием с использованием малой молекулы в течение 30 дней до визита 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, или получение экспериментальной терапии с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до визита 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше;

вакцинации, включая вакцинации против коронавирусного заболевания 2019 г. (COVID-19), не будут служить исключаящим фактором в случае введения в течение периода скрининга.

- Беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования; или
- после изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторных оценок исследователь считает субъекта непригодным по любой другой причине, которая может либо подвергнуть пациента повышенному риску во время участия, либо помешать интерпретации исходов исследования.

План исследования

[00186] Данное исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2 в параллельных группах с определением диапазона доз для оценки эффективности и безопасности (R)-соединения 1 для лечения гипертензии у пациентов с неконтролируемой гипертензией и СКД.

[00187] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента начала рандомизации до завершения периода последующего наблюдения. За пациентами будут наблюдать в отношении эффективности и соблюдения режима лечения на протяжении всего периода двойного слепого лечения. PD-переменные плазмы крови, сыворотки крови и мочи, анализируемые в ходе исследования, будут включать показатели функции почек и уровня альдостерона и его соответствующих предшественников. PK-переменные, анализируемые в ходе исследования, будут включать концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого дополнительного метаболита(метаболитов).

[00188] Пациентам будет дано указание приносить их исследуемое лекарственное средство при всех визитах в клинический центр после рандомизации для оценки соблюдения режима лечения.

Визиты в ходе исследования

[00189] Пациенты совершат по меньшей мере 10 визитов в течение периода, составляющего примерно 8 месяцев.

[00190] Исследование будет состоять из следующих 3 периодов и соответствующих визитов:

- период скрининга продолжительностью до 4 недель (визиты 1 и 2), включающий 2-недельный вводный период (начинающийся с момента визита 2 и продолжающийся до визита 3);
- период двойного слепого лечения продолжительностью 26 недель (визиты 3-9); и
- период последующего наблюдения продолжительностью 2 недели (визит 10).

Период скрининга, включающий 2-недельный вводный период

[00191] Пациентов, которые предоставляют письменное информированное согласие при визите 1, будут оценивать по критериям включения/исключения.

[00192] Во время визита 1 персонал центра проведет измерение ВР и основных показателей жизненно важных функций, получит образцы крови для оценки eGFR и PD-маркеров и проведет рутинные оценки безопасности и предварительный скрининг анализа мочи с помощью тест-полосок, чтобы исключить пациентов с отрицательным результатом в отношении альбуминурии. Пациентам будут предоставлены материалы для получения мочи при первом утреннем мочеиспускании у себя дома в течение 2 дней подряд до визита 2 и утром в день визита 2 (дни от -21 до -7). По меньшей мере за 4 дня до визита 2 персонал центра позвонит пациенту, чтобы напомнить об указаниях получить образцы в следующие 3 утра подряд. Третий образец будет собран таким образом, чтобы даты сбора и визита 2 совпадали.

[00193] Во время визита 2 пациенты принесут собранные образцы мочи в клинический центр, и персонал центра отправит данные образцы в центральную лабораторию для определения UACR. Персонал центра проведет оценку критериев включения/исключения, измерение ВР, получит данные по основным показателям жизненно важных функций и оценит сопутствующие лекарственные препараты. Пациентам будут предоставлены материалы и даны указания для сбора 24-часовой мочи, начиная с утра дня -1. В день -3 (± 1 день) персонал центра позвонит пациенту с напоминанием получить 24-часовую мочу таким образом, чтобы даты завершения 24-часового периода и визита 3 (визит для рандомизации) совпадали.

[00194] Пациент, давший согласие на участие в исследовании, но не соответствующий критериям включения в исследование/исключения из исследования (т. е. неудачный скрининг), может повторно пройти скрининг не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования при условии консультации с заказчиком и/или медицинским наблюдателем и их одобрения.

[00195] Во время визита 2 пациентам будут предоставлены 2-недельные запасы лекарственного средства в виде односторонне слепого плацебо для (R)-соединения 1 для вводного периода и инструкции по ведению образа жизни, памятки по потреблению воды,

и будет выражено ожидание, что они продолжат принимать свои фоновые антигипертензивные лекарственные препараты и, при необходимости, ингибитор SGLT2.

[00196] После получения лабораторных результатов скрининга на соответствие критериям, касающихся UACR, с пациентами свяжутся по телефону, чтобы проинформировать их об их соответствии критериям и, если они соответствуют критериям, начать прием исследуемого лекарственного средства один раз в сутки и запланировать их следующий визит (визит 3).

Период двойного слепого лечения

[00197] Во время визита 3 (визит для рандомизации) будут подтверждены критерии включения по показателям SBP и UACR. Пациенты, которые продолжают соответствовать критериям участия, будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (таблетки по 0,5 мг соединения 1, таблетки по 1 мг (R)-соединения 1 и таблетки-плацебо для (R)-соединения 1). Рандомизация будет стратифицирована по применению ингибитора SGLT2, исходным значениям SBP (≤ 155 мм рт. ст. или > 155 мм рт. ст.) и категории CKD ($eGFR \leq 45$ мл/мин/1,73 м² или > 45 мл/мин/1,73 м²).

[00198] Уровни дозы (R)-соединения 1 могут быть повышены в течение первых 8 недель после дня рандомизации. На неделе 2 (визит 4) проведут измерение кровяного давления и получают образцы крови для измерений уровня электролитов в сыворотке крови. Доза может быть повышена на неделе 4 (визит 5), если пациент не достигает целевых значений SBP < 130 мм рт. ст. и у него, исходя из анализа образцов, взятых на неделе 2, не наблюдается гиперкалиемии или гипонатриемии.

[00199] На неделе 8 (визит 6) проведут измерение кровяного давления и получают образцы крови для измерений уровня электролитов в сыворотке крови. Доза может быть повышена на неделе 8, если пациент не достигает целевых значений SBP < 130 мм рт. ст. и у него, исходя из анализа образцов, взятых на неделе 4, не наблюдается гиперкалиемии или гипонатриемии. После недели 8 не допускается дальнейшее изменение дозы. Снижение дозы в данном исследовании не допускается.

[00200] Для измерений UACR исходный уровень определяется как среднее геометрическое значение 3 образцов, полученных во время визита 2. Для измерений BP исходный уровень определяется как среднее значение 3 измерений, проведенных до рандомизации во время визита 3. Измерения переменных эффективности и безопасности, зарегистрированные до введения первой дозы лекарственного средства в ходе двойного слепого исследования, будут представлять собой измерения до введения дозы.

[00201] Во время визитов в клинический центр соблюдение дозировки при приеме исследуемого лекарственного средства будут определять с применением подсчетов

пилюль. Образцы крови перед введением дозы для PD-анализа будут собирать во время визитов 3-9. Образцы крови перед введением дозы для РК-анализа будут собирать во время визитов 7 и 9. Образцы крови для PD- и РК-анализов будут собирать в течение примерно 15 минут до введения дозы.

[00202] Образцы мочи для PD-анализа и измерений уровня электролитов будут получать на протяжении 24 часов (сбор 24-часовой мочи), предшествующих визиту 3 (исходный уровень), визитам 7 (неделя 16), 9 (неделя 26) и 10 (неделя 28, через 2 недели после приема последней дозы).

[00203] Образцы мочи для определения UACR будут получать посредством первого утреннего мочеиспускания в течение 2 последовательных дней, предшествующих визитам 5, 6, 8, 9 и 10, и утром перед этими визитами. Оценку ключевой конечной точки эффективности будут проводить во время визита для завершения лечения (визит 9).

[00204] Дозировка и введение

[00205] Таблетки на основе (R)-соединения 1, активные или плацебо, будут предоставлены в блистерных упаковках. Таблетки плацебо будут неотличимы от таблеток на основе (R)-соединения 1. Пациенты будут самостоятельно принимать две таблетки в день перорально.

[00206] Пациентам будет разрешена их нормальная диета утром во время введения исследуемого лекарственного средства. Во время визита для рандомизации (визит 3) пациенты получают или таблетки на основе (R)-соединения 1 назначенной им дозы, или соответствующие таблетки плацебо. Пациенты будут самостоятельно вводить первую дозу исследуемого лекарственного средства в виде двух таблеток в клиническом центре. Последующие дозы исследуемого лекарственного средства пациент должен принимать один раз в сутки (QD) перорально примерно в одно и то же время каждое утро дома. В дни визитов в клинический центр пациенты будут принимать свои запланированные утренние дозы ACEi, ARB и ингибитора SGLT2 (если применимо) дома и сохранять свою дозу исследуемого лекарственного средства утром в их следующий визит. Пациенты должны приносить их исследуемое лекарственное средство и фоновые лекарственные препараты ACEi или ARB в клинический центр при всех визитах. В клиническом центре пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением дозы и отбора лабораторных образцов.

Конечные точки

[00207] Одной конечной точкой эффективности является изменение среднего значения SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем к неделе 26 при

применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо. SBP будут измерять посредством автоматизированного офисного мониторинга кровяного давления (АОВРМ) в положении сидя.

[00208] Другие конечные точки исследования состоят в следующем:

- изменение значения SBP по сравнению с исходным уровнем при применении (R)-соединения 1 в разных дозовых группах по сравнению с плацебо на неделе 26 в иерархическом порядке ≥ 2 мг, 2 мг, 1 мг, 0,5 мг и 4 мг;
- процент пациентов, достигающих значений SBP <130 мм рт. ст. через 26 недель лечения при применении стратегии дозирования;
- процент изменения по сравнению с исходным уровнем соотношения альбумина и креатинина в моче (UACR) при применении каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;
- изменение по сравнению с исходным уровнем значений диастолического кровяного давления (DBP), измеренного посредством АОВРМ, при применении каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо на неделе 26;
- изменение по сравнению с исходным уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (eGFR) через 26 недель лечения;
- изменение по сравнению с исходным уровнем при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения фармакодинамических (PD) переменных, включающих без ограничения следующие:

параметры сыворотки крови и/или плазмы крови: уровни электролитов, концентрация альдостерона в плазме крови (PAC), 11-дезоксикортикостерона, натрийуретического пептида В-типа (BNP), активность ренина в плазме крови (PRA), концентрация прямого ренина, ангиотензиногена и ангиотензина II; или
 Параметры 24-часовой мочи: уровни электролитов, концентрации альдостерона, ренина, молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), цистатина С, фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15), ассоциированного с желатиназой нейтрофилов липокалина (NGAL), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1).

- Взаимосвязь между процентом изменения UACR и изменениями уровней альдостерона и ренина при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;

- взаимосвязь между изменением UACR и изменениями кровяного давления (BP) при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения;
- взаимосвязь между изменением eGFR и изменениями BP при применении каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 26 недель лечения

[00209] Целью фармакокинетических (PK)-PD-анализов данного исследования является оценка взаимосвязей воздействие-ответ (R)-соединения 1 у пациентов с неконтролируемой гипертензией и СКД с использованием показателей безопасности, PD и/или эффективности.

Конечные точки безопасности представляют собой следующее:

- изменения основных показателей жизненно важных функций, BP в положении стоя и частоты сердечных сокращений, результатов физикальных осмотров, электрокардиографии, результатов измерения веса и клинических лабораторных оценок, в том числе стандартной химической панели безопасности, анализа крови, анализа свертывания крови и анализа мочи;
- нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (TEAE);
- нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, представляющие интерес (AEOI);
- TEAE, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и
- изменения значений SBP и DBP в положении стоя (измеренных до введения дозы в клиническом центре).

[00210] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента начала рандомизации до завершения периода последующего наблюдения. Конечные точки безопасности будут предусматривать следующее:

- изменение уровней калия от исходного уровня к неделе 26 между введениями каждой дозы (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо;
- основные показатели жизненно важных функций (частота сердечных сокращений, частота дыхания и температура тела), среднее значение SBP, среднее значение DBP, ортостатические основные показатели жизненно важных функций (BP в положении стоя и частота сердечных сокращений), результаты физикальных осмотров, электрокардиограмма (ЭКГ), измерение веса и клинические

лабораторные оценки, в том числе стандартная химическая панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи;

- частота возникновения нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE);
- частота возникновения SAE, возникших в ходе лечения;
- частота возникновения TEAE, приводящих к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;
- частота возникновения выраженных лабораторных отклонений, возникших в ходе лечения; и
- изменение в значениях SBP и DBP в положении стоя (измеренных в клиническом центре перед введением исследуемого лекарственного средства) по сравнению с исходным уровнем к неделе 26;

[00211] АЕ, представляющие особый интерес, будут включать следующее:

требующие клинического вмешательства явления гипотензии, требующие клинического вмешательства отклоняющиеся от нормы лабораторные значения уровня калия и требующие клинического вмешательства отклоняющиеся от нормы лабораторные значения уровня натрия.

Анализ эффективности

[00212] В ходе анализа эффективности проведут сравнение изменения среднего значения SBP в положении сидя от исходного уровня к неделе 26 при применении (R)-соединения 1 и плацебо. Для проведения данного анализа будут применять смешанную модель для повторных измерений (MMRM). Анализ будет включать фиксированные эффекты в отношении лечения, визита и взаимодействия между лечением и визитом, а также ковариату исходного значения. Проведут оценку разницы в лечении на неделе 26, а также определят, является ли эта оценка статистически отличающейся при сравнении плацебо с каждой стратегией дозирования при двустороннем уровне значимости, составляющем 0,05. Будут предоставлены средние значения, рассчитанные с применением метода наименьших квадратов, стандартные ошибки и 2-сторонние 95% доверительные интервалы (CI) для каждой группы лечения и для попарных сравнений каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 с группой плацебо.

[00213] Недостающие данные будут импутированы с использованием методологии множественной импутации. Результаты будут объединены с применением метода Рубина. Полная информация о модели и импутации будет представлена в SAP.

[00214] При анализе эффективности будут сравнивать изменение значений SBP, DBP и UACR от исходного уровня (визит 3) до завершения лечения (визит 9) между

введениями каждой дозы (R)-соединения 1 и плацебо. Процентное изменение UACR будут рассчитывать путем ковариационного анализа с использованием логарифмически преобразованных значений UACR, при этом логарифмически преобразованное исходное значение UACR будет использоваться в качестве ковариаты. Для проведения данного анализа будут применять смешанную модель для повторных измерений. Анализ будет включать фиксированные эффекты в отношении лечения, визита и взаимодействия между лечением и визитом, а также ковариату исходного значения. Ограниченный подход к оценке максимального правдоподобия будут применять с неструктурированной ковариационной матрицей. Будут предоставлены среднее значение, рассчитанное с применением метода наименьших квадратов, стандартные ошибки и 2-сторонние 95% CI для каждой группы лечения и для попарных сравнений каждой стратегии дозирования (R)-соединения 1 с группой плацебо. Поправку на множественные сравнения будут осуществлять с использованием критерия Даннетта в соответствии с расчетами мощности и размера выборки, использованными для исследования. Недостающие данные будут импутированы с использованием методологии множественной импутации. Результаты будут объединены с применением метода Рубина. Полная информация о модели и импутации будет представлена в SAP.

[00215] Аналогичные модели будут применять для анализа eGFR и PD-переменных. Логистические регрессионные анализы будут применять для анализа бинарных конечных точек с модельными ковариатами группы лечения, исходного значения ВР, исходного значения DBP и исходного значения eGFR. Корректировка с учетом множественности при тестировании конечных точек эффективности проводиться не будет.

Анализ безопасности

[00216] Популяция для оценки безопасности будет популяцией для анализа безопасности. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно.

[00217] Оценка безопасности будет основываться главным образом на частоте АЕ, клинических лабораторных оценках, основных показателях жизненно важных функций и ЭКГ в 12 отведениях. Другие данные по безопасности будут обобщены при необходимости.

[00218] АЕ будут кодировать с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности. TEAE, определенные как АЕ, впервые возникшие или с ухудшившейся степенью тяжести в течение периода двойного слепого лечения, будут обобщены по классу систем органов и предпочтительному термину. Будет предоставлен перечень пациентов с SAE, АЕ, представляющими особый интерес, и тех, кто прекратил участие в исследовании по причине АЕ.

[00219] Будет предоставлена обобщенная статистика по группе стратегии лечения на исходном уровне, при каждом посещении и по изменениям лабораторных параметров, основных показателей жизненно важных функций и других показателей безопасности от исходного уровня к моменту каждого посещения. Возникновение значимых отклонений в изменении лабораторных значений от исходного уровня будет обобщено по группе лечения. Будут перечислены данные физикального осмотра.

Клиническое исследование с участием пациентов с нарушением функции почек

[00220] Особую важность для субъектов исследования, которые будут включены в это испытание, представляет исследование фармакокинетики (R)-соединения 1 у индивидуумов с различной степенью нарушения функции почек. PK-профили (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после введения однократной дозы 10 мг индивидуумам с нарушением функции почек были качественно и количественно аналогичны профилям, определенным у здоровых субъектов. Посредством попарных сравнений PK-параметров (R)-соединения 1 в плазме крови в группе с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени было подтверждено отсутствие заметного эффекта в группах с соотношениями средних геометрических значений, составляющими 1,02, 1,21 и 1,17 для C_{max} , $AUC_{(0-inf)}$ и $AUC_{(0-last)}$ соответственно по сравнению с контрольной группой. Не наблюдалось более выраженного воздействия (R)-соединения 1 в группе с почечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой с соотношениями средних геометрических значений, составляющими 0,88, 0,68 и 0,68 для C_{max} , $AUC_{(0-inf)}$ и $AUC_{(0-last)}$ соответственно. Выводы из этих исследований продемонстрировали, что однократная доза (R)-соединения 1, составляющая 10 мг, хорошо переносилась при введении индивидуумам с различными уровнями почечной функции, включая индивидуумов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени или почечной недостаточностью (проходящих гемодиализ). Не наблюдалось заметного увеличения системного воздействия или снижения клиренса у индивидуумов с нарушением функции почек. Таким образом, корректировка дозы (R)-соединения 1 с учетом функции почек не требовалась.

[00221] Результаты исследования нарушения функции почек показали, что однократная доза (R)-соединения 1, составляющая 10 мг, хорошо переносилась субъектами с различными уровнями почечной функции, находящимися в диапазоне от нормальной функции почек до терминальной стадии заболевания, когда пациент проходил гемодиализ. У одного субъекта с терминальной стадией заболевания наблюдалось SAE, не связанное с исследуемым лекарственным средством, в виде метаболической энцефалопатии, а также умеренное нежелательное явление (AE), не связанное с

исследуемым лекарственным средством, в виде тремора. У одного контрольного субъекта наблюдалось легкое АЕ в виде диареи, которое исследователь счел связанным с исследуемым лекарственным средством. Клинически значимых изменений лабораторных значений (включая уровень калия), данных ЭКГ или основных показателей жизненно важных функций не наблюдалось. Данные РК-анализов из этого исследования демонстрировали, что не наблюдалось заметного увеличения системного воздействия или снижения почечного клиренса у индивидуумов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] от 15 до 59 мл/мин) по сравнению с контрольными субъектами (нормальная функция почек или легкое нарушение функции почек; eGFR \geq 60 мл/мин). Аналогичным образом не наблюдалось заметного увеличения воздействия (R)-соединения 1 в плазме крови у субъектов с терминальной стадией заболевания почек (eGFR <15 мл/мин или прохождение гемодиализа); однако эти субъекты не вырабатывали достаточного количества мочи для оценки различий в почечном клиренсе в данной популяции. Корректировка дозы (R)-соединения 1 для пациентов с нарушением функции почек не является необходимой.

[00222] Результаты исследования нарушения функции почек демонстрировали, что (R)-соединение 1 хорошо переносилось при введении индивидуумам с различными уровнями почечной функции, включая индивидуумов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени или почечной недостаточностью (проходящих гемодиализ). В целом, не наблюдалось летальных исходов, 1 (3,0%) субъект испытывал SAE, и ни один из субъектов не прекратил участие в исследовании по причине TEAE. В целом, 2 (6,1%) субъекта испытывали в общей сложности 3 TEAE: 1 (10,0%) субъект в контрольной группе испытывал TEAE в виде легкой диареи после введения (R)-соединения 1, которое считалось связанным с исследуемым лекарственным средством; ни у одного субъекта не наблюдалось TEAE в группе с нарушением функции почек от (R)-средней до тяжелой степени; и 1 (8,3%) субъект в группе с почечной недостаточностью испытывал 2 TEAE в виде умеренного тремора и тяжелой метаболической энцефалопатии (зарегистрированных как SAE) после введения (R)-соединения 1, которые считались не связанными с исследуемым лекарственным средством. Это SAE сочли вторичным по отношению к сопутствующим лекарственным препаратам. Таким образом, не наблюдалось явного увеличения частоты возникновения или тяжести АЕ при снижении функции почек. Не было никаких АЕ, тенденций или клинически значимых изменений в лабораторных параметрах. Не наблюдалось никаких АЕ или клинически значимых изменений в основных показателях жизненно важных функций, данных физикальных осмотров или ЭКГ в 12 отведениях.

[00223] Результаты исследования нарушения функции почек демонстрировали, что кривые зависимости концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови от времени в каждой группе, сформированной по функции почек, были качественно схожи друг с другом.

[00224] На основании попарных сравнений не было выявлено существенного влияния нарушения функции почек на PK-параметры (R)-соединения 1, и не наблюдалось сильной или нелинейной зависимости между расчетной GFR и PK-параметрами. Результаты для первичного метаболита (R)-соединения 1 были аналогичны результатам для исходного соединения, при этом не наблюдалось каких-либо клинически значимых различий между группами. Процент дозы, выведенной почками, составлял примерно 12% в контрольной группе и в группе с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени. Недостаточная выработка мочи в группе с почечной недостаточностью привела к тому, что выведение почками в этой группе было незначительным. На основании результатов данного исследования корректировка дозы (R)-соединения 1 у индивидуумов с нарушением функции почек не считается необходимой.

Поставки лекарственного средства

Состав и упаковка

[00225] (R)-соединение 1 будет предоставлено в виде таблеток по 0,5 мг, 1 мг и 2 мг в блистерных упаковках. Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут содержать активный ингредиент и неактивные ингредиенты.

Пример 6

[00226] Рандомизированное двойное слепое исследование для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики (R)-соединения 1 после перорального приема многократных доз у здоровых субъектов

Цели исследования

- [00227]** Цели данного исследования включают следующее:
- оценить безопасность и переносимость (R)-соединения 1 после перорального введения дозы один раз в сутки в течение 10 дней в условиях диеты с нормальным содержанием соли и диеты с низким содержанием соли;
 - охарактеризовать фармакокинетику (PK) (R)-соединения 1 после перорального введения дозы один раз в сутки в течение 10 дней в условиях диеты с нормальным содержанием соли и диеты с низким содержанием соли; и
 - охарактеризовать фармакодинамические (PD) эффекты (R)-соединения 1 после перорального введения дозы один раз в сутки в течение 10 дней в условиях диеты с нормальным содержанием соли и диеты с низким содержанием соли.

Методика

[00228] Это было рандомизированное двойное слепое исследование для оценки безопасности, переносимости, PK- и PD-показателей многократных доз (R)-соединения 1 для перорального применения при введении здоровым взрослым субъектам. Данное исследование предусматривало 5 когорт, при этом в каждой когорте было до 12 субъектов. Субъектов рандомизировали в соотношении 3:1 для получения (R)-соединения 1 или плацебо один раз в сутки в течение 10 дней следующим образом:

- когорта 1: 2,5 мг (R)-соединения 1 или соответствующее плацебо (диета с низким содержанием соли у 9 субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 субъектов, получающих плацебо);
- когорта 2: 5,0 мг (R)-соединения 1 или соответствующее плацебо (диета с низким содержанием соли у 9 субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 субъектов, получающих плацебо);
- когорта 3: 1,5 мг (R)-соединения 1 или соответствующее плацебо (диета с нормальным содержанием соли у 9 субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 субъектов, получающих плацебо);
- когорта 4: 2,5 мг (R)-соединения 1 или соответствующее плацебо (диета с нормальным содержанием соли у 6 субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 2 субъектов, получающих плацебо); и
- когорта 5: 0,5 мг (R)-соединения 1 или соответствующее плацебо (диета с нормальным содержанием соли у 9 субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 субъектов, получающих плацебо).

[00229] Введение доз в когортах 1 и 2 происходило одновременно, с промежутком минимум 5 дней между введением первой дозы для когорты 2 и введением первой дозы для когорты 1. Введение доз в когортах 3-5 происходило одновременно.

[00230] Для каждого субъекта исследование состояло из:

- периода скрининга продолжительностью до 28 дней;
- 5-дневного вводного периода в стационаре, в течение которого субъекты соблюдали контролируемую стандартизированную диету и проходили оценки PD-показателей на исходном уровне;
- 15-дневного периода лечения в стационаре, в течение которого субъекты получали (R)-соединение 1 или плацебо один раз в сутки в течение 10 дней, соблюдая контролируемую стандартизированную диету, с последующим отбором образцов для проведения PK- и PD-анализов на протяжении дополнительных 5 дней; и

- визита для последующего наблюдения через 3 дня (1 день) после выписки из клинического отделения.
- Тест со стимуляцией кортизолом (только для когорт 1 и 2) и оценку уровня альдостерона в состоянии стоя (для всех когорт) проводили в дни 1 и 10. Серийные образцы крови для РК- и PD-анализов получали в установленных временных точках и перед ними в течение 24 часов после введения дозы в день 1, а также в установленных временных точках и перед ними в течение 120 часов после введения дозы в день 10. Кроме того, образцы крови для РК-анализа собирали до введения дозы в дни 8 и 9. Мочу для измерения РК- и PD-параметров собирали на протяжении 24 часов, начиная непосредственно перед введением дозы в день 1, а также на протяжении 120 часов, начиная непосредственно перед введением дозы в день 10.

[00231] Субъектов выписывали из клиники после завершения процедур выписки через 5 дней после приема последней дозы (R)-соединения 1 или плацебо и возвращали в клинику для визита для последующего наблюдения через 3 дня (1 день) после выписки из клиники для сбора образца для РК-анализа и для выявления нежелательных явлений (AE) и установления сопутствующих лекарственных препаратов.

[00232] Безопасность оценивали на протяжении всего исследования на основании AE, физикальных осмотров, измерений веса, электрокардиограмм (ЭКГ), оценок основных показателей жизненно важных функций в ортостатическом положении и клинических лабораторных оценок. С целью тщательной оценки любого потенциального эффекта (R)-соединения 1 в отношении интервала QT также проводили непрерывную регистрацию ЭКГ, начиная примерно за 1 час до введения дозы и продолжая в течение примерно 24 часов после введения дозы в дни 1 и 10.

[00233] Внеплановые процедуры или визиты и/или дополнительное последующее наблюдение могут потребоваться для субъектов с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей от нормы, неразрешенными нежелательными явлениями, возникшими в ходе лечения (TEAE), серьезными нежелательными явлениями (SAE), которые требовали последующего лабораторного наблюдения и пересмотра, а также клинически значимыми AE.

Критерии включения

[00234] Субъекты, которые соответствовали всем следующим критериям на основании результатов при скрининге и регистрации, являются подходящими для участия в исследовании.

1. Здоровые субъекты в возрасте от 18 до 55 лет включительно, имеющие хорошее здоровье на основании медицинского и психиатрического анамнеза, физикального

осмотра, ЭКГ, основных показателей жизненно важных функций в ортостатическом положении и рутинных лабораторных тестов (биохимия крови, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи);

2. Индекс массы тела (ВМТ) от 18 до 30 кг/м² включительно;

3. Некурящие, которые не употребляли никотинсодержащие продукты в течение по меньшей мере 6 месяцев до скринингового визита;

4. Субъекты мужского пола с партнерами-женщинами с детородным потенциалом должны согласиться использовать 2 одобренных с медицинской точки зрения высокоэффективных способа контроля рождаемости со дня 1 до 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства;

5. Субъекты мужского пола должны согласиться воздерживаться от донорства спермы с дня 1 до 90 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства;

6. Субъекты-женщины с партнерами-мужчинами должны быть хирургически стерильными (гистерэктомия и/или двусторонняя овариэктомия), находиться в постменопаузальном периоде в течение по меньшей мере 1 года (со значением уровня фолликулостимулирующего гормона в постменопаузальном диапазоне) или дать согласие использовать 2 одобренных с медицинской точки зрения высокоэффективных способа контроля рождаемости со дня -14 до 60 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства.

7. Пациент был способен понять и желал соблюдать процедуры и ограничения исследования (в том числе пребывание в клиническом отделении и ограничения физической активности, употребления рекреационных наркотиков или алкоголя и лекарственных препаратов) и был способен предоставить письменное информированное согласие в соответствии с институциональными и нормативными руководствами.

Критерии исключения

[00235] Субъектов, которые соответствовали любому из следующих критериев на основании результатов при скрининге и регистрации (или результатов теста со стимуляцией кортизолом в день -4 [когорты 1 и 2] или определения уровня кортизола [когорты 3-5]), исключали из участия в исследовании.

1. Активное участие в исследовании экспериментальной терапии; получение экспериментальной терапии с использованием малой молекулы в течение 30 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше; или получение экспериментальной терапии с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше;

2. Наличие синдрома удлинённого интервала QT, двунаправленной тахикардии или других сложных желудочковых аритмий в личном или семейном анамнезе или случаев внезапного летального исхода в семейном анамнезе;
3. Наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимых аритмий согласно мнению исследователя, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или фибрилляции предсердий. Субъектов с незначительными формами эктопии (например, преждевременными сокращениями предсердий) не обязательно исключали;
4. Характеризуется удлинённым интервалом QTcF (>450 мс) на основании средних показателей ЭКГ в трех повторностях;
5. Характеризуется значением ВР в положении сидя выше 150/90 мм рт. ст. или ниже 90/50 мм рт. ст. на основании среднего значения ≥ 3 измерений ВР;
6. Частота сердечных сокращений субъекта в состоянии покоя превышала 100 ударов в минуту (уд./мин) или была ниже 50 уд./мин на основании среднего значения ≥ 3 измерений ВР, имелась дисфункция синусового узла или клинически значимая блокада сердца;
7. Наличие температуры тела выше $37,6^{\circ}\text{C}$ ($99,68^{\circ}\text{F}$, пероральное измерение) и частоты дыхания <12 и >20 вдохов/минута;
8. Наличие постуральной тахикардии (т. е. >30 уд./мин в положении стоя) или ортостатической гипотензии (т. е. падение систолического кровяного давления [SBP] ≥ 20 мм рт. ст. или диастолического кровяного давления ≥ 10 мм рт. ст., когда человек принимал положение стоя);
9. Наличие уровня калия в сыворотке крови $>$ верхнего предела нормы диапазона эталонных значений (ULN) и уровня натрия в сыворотке крови $<$ нижнего предела нормы диапазона эталонных значений;
10. Наличие значений уровней аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы $>1,2$ ULN;
11. Наличие положительного результата в отношении антитела к HIV, антитела к вирусу гепатита С или поверхностного антигена вируса гепатита В;
12. Наличие любых других клинических лабораторных значений, которые, по мнению исследователя, значительно выходили за пределы нормальных значений (на основе диапазона лабораторных нормальных значений);
13. В случае когорт 1 и 2, выявленные отклонения от нормы в тесте со стимуляцией кортизолом ($<13,5$ мкг/100 мл) на основании результатов теста, проведенного утром в день -4. В случае когорт 3-5, выявленные отклонения от нормы в уровне кортизола (<5 мкг/дл) на основании результатов теста, проведенного утром в день -4;

14. Наличие в анамнезе порфирии, миопатии или активного заболевания печени;
15. Наличие доказательства или случая любого клинически значимого иммунологического, гематологического, почечного, эндокринного, легочного, желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого, скелетно-мышечного, печеночного, психиатрического, неврологического или аллергического заболевания (в том числе клинически значимых или множественных аллергий на лекарственные средства); хирургических состояний; рака (за исключением базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи и рака, который разрешился или находился в стадии ремиссии в течение >5 лет до скринингового визита); или любого состояния, которое, по мнению исследователя, могло исказить процедуры или результаты исследования, повлиять на безопасность субъекта или помешать всасыванию, распределению, метаболизму или выведению исследуемого лекарственного средства (разрешена аппендэктомия, запрещена холецистэктомия);
16. Применение любых рецептурных лекарственных препаратов (в том числе лекарственных препаратов для местного применения) или безрецептурных лекарственных препаратов (за исключением периодического применения ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [NSAID], таких как ибупрофен или напроксен, согласно вкладышу в упаковке); растительных добавок; пищевых добавок или нутрицевтиков в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, или нежелание воздерживаться от применения этих лекарственных препаратов до визита для последующего наблюдения. Применение безрецептурных лекарственных препаратов для местного применения могло быть разрешено по согласованию с заказчиком. Кроме того, лекарственные препараты, длительность 5 периодов полувыведения которых превышала 14 дней, должны были обсуждаться с заказчиком и быть им одобрены до включения субъекта в исследование.
17. Применение кортикостероидов (системное или обширное местное применение) в течение 3 месяцев до введения дозы;
18. наличие положительного результата теста на наркотики или алкоголь или алкоголизма или злоупотребления наркотиками в анамнезе в течение 2 лет до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, как определено в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 4-е издание: DSM-IV;
19. Привычное употребление ≥ 14 порций алкоголя в неделю. 1 порция алкоголя была эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 стакану вина (125 мл);

20. Наличие случая или доказательства употребления запрещенных наркотиков в течение последних 2 лет;
21. Сдача или потеря ≥ 400 мл крови или сдача компонентов крови в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства;
22. Перенесенные хирургические процедуры в течение 4 недель до регистрации или запланированное плановое хирургическое вмешательство в течение периода исследования;
23. Наличие любого заболевания в течение 4 недель до регистрации, если только исследователь не счел его клинически незначимым;
24. Наличие известной аллергии на любой ингредиент исследуемого лекарственного средства ((R)-соединение 1 или плацебо). Наличие в анамнезе любой тяжелой аллергической реакции (в том числе на лекарственные средства, продукты питания, укусы насекомых, аллергены окружающей среды);
25. Наличие известной непереносимости продукта, используемого для проведения теста со стимуляцией АСТН;
26. Наличие неадекватного венозного доступа;
27. Прохождение в настоящее время лечения лекарственным препаратом для снижения веса или предыдущее хирургическое вмешательство для снижения веса (например, хирургическое вмешательство для шунтирования желудка);
28. Беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования; или
29. После изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторной оценки исследователь счел субъекта непригодным по любой другой причине, которая могла либо подвергнуть субъекта повышенному риску во время участия, либо помешать интерпретации исходов исследования.

Продолжительность лечения

[00236] Для каждого субъекта продолжительность периода участия в исследовании составляла до 56 дней. Лечение с помощью (R)-соединения 1 или плацебо продолжалось в течение 10 дней (при введении дозы один раз в сутки).

Информация о проходящем клинические испытаниях продукте и сравнительном препарате

[00237] Субъектам, участвующим в исследовании, вводили дозу (R)-соединения 1 (питьевой раствор для перорального применения) или соответствующее плацебо.

Вводимые дозы (R)-соединения 1 составляли 2,5 и 5,0 мг при диете с низким содержанием соли и 1,5, 2,5 и 0,5 мг при диете с нормальным содержанием соли.

Фармакокинетика

[00238] Следующие PK-параметры в плазме крови определяли для (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после введения первой дозы (R)-соединения 1, если позволяли данные:

- максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови в день 1 ($C_{max, D1}$), наблюдаемую непосредственно на основании данных;
- время до достижения $C_{max, D1}$ ($T_{max, D1}$), наблюдаемое непосредственно на основании данных; и
- площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (AUC) за время от 0 до 24 часов после введения дозы (AUC_{0-24ч}).

Следующие PK-параметры в плазме крови определяли для (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после приема последней дозы (R)-соединения 1 в день 10, если позволяли данные:

- максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови в день 10 ($C_{max, D10}$), наблюдаемую непосредственно на основании данных;
- время до достижения $C_{max, D10}$ ($T_{max, D10}$), наблюдаемое непосредственно на основании данных;
- AUC в течение интервала между введениями доз (т. е. tau) (AUC_{0-tau});
- AUC за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному определению концентрации в плазме крови (C_{last}) (AUC_{0-t});
- AUC за время от 0 до бесконечности (AUC_{0-inf});
- экстраполированную AUC, экстраполированный процент AUC, рассчитанный как 100 (AUC_{0-inf} - AUC_{0-t}) / AUC_{0-inf};
- кажущуюся константу скорости терминального элиминирования первого порядка (λ_z);
- период полувыведения в терминальной фазе ($t_{1/2}$), рассчитанный как $\ln(2)/\lambda_z$;
- кажущийся клиренс плазмы крови (CL_{ss/F}), рассчитанный как доза/AUC_{0-tau} (только для (R)-соединения 1); и
- кажущийся объем распределения (V_{ss/F}), рассчитанный как доза/[λ_z AUC_{0-tau}] (only for (R)-compound 1).

Устойчивые коэффициенты накопления были представлены следующим образом:

- коэффициент накопления, основанный на максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови (C_{max}) после введения первой дозы и последней дозы (RC_{max}), рассчитанный как $C_{max, D10}/C_{max, D1}$; и
- коэффициент накопления, основанный на AUC после введения первой дозы и последней дозы (RAUC), рассчитанный как AUC_{0-tau}/AUC_{0-24ч}.

[00239] Следующие PK-параметры в моче определяют для (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после введения первой дозы:

- совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой в день 1 (A_e , $D1$);
- долю дозы, выведенной почками в день 1 (F_e , $D1$), рассчитанную как $100 A_e$, $D1/\text{доза}$ (только для соединения 1); и
- почечный клиренс в день 1 (CLR , $D1$), рассчитанный как A_e , $D1/AUC_{0-24ч}$.

[00240] Следующие PK-параметры в моче определяют для (R)-соединения 1 и его первичного метаболита после введения последней дозы:

- совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой в день 10 (A_e , $D10$);
- долю дозы, выведенную почками в день 10 (F_e , $D10$), рассчитанную как $100 A_e$, $D10/\text{доза}$ (только для (R)-соединения 1); и
- почечный клиренс в день 10 (CLR , $D10$), рассчитанный как A_e , $D10/AUC_{0-inf}$.
- Фармакодинамика
- PD-показатели плазмы крови включают концентрации:
 - альдостерона и его предшественников: 18-гидрокортикостерона, кортикостерона и 11-дезокортикостерона;
 - кортизола (свободного и общего) и его предшественника 11-дезокортизола;
 - активность ренина в плазме крови (PRA); и
 - адренокортикотропный гормон (ACTH).
- Показатели электролитов плазмы крови включают концентрации:
 - натрия;
 - хлорида; и
 - калия.

[00241] Для проведения анализа рассчитывают значения AUC для альдостерона и кортизола (свободного и общего) и все параметры предшественника для следующих периодов времени, когда это возможно, с использованием при необходимости некомпартментного метода:

- площадь под кривой зависимости PD-эффект-время за время от 0 до 4 часов после введения дозы ($AUC_{0-4ч}$);
- площадь под кривой зависимости PD-эффект-время за время от 4 часов после введения дозы до 12 часов после введения дозы ($AUC_{4-12ч}$);

- площадь под кривой зависимости PD-эффект-время за время от 0 до 12 часов после введения дозы (AUC_{0-12ч}); и
- площадь под кривой зависимости PD-эффект-время за время от 0 до 24 часов после введения дозы (AUC_{0-24ч}).

[00242] При расчете AUC использовали линейный метод трапеций/метод линейной интерполяции. При расчетах AUC использовали номинальные временные точки.

[00243] PD-показатели мочи включают концентрации:

- альдостерона;
- кортизола (свободного и общего); и
- тетрагидроальдостерона.

[00244] Для проведения анализа PD-концентрации в моче преобразовывали в общие количества аналита: общее количество (единица измерения) = концентрация (единица измерения/объем)

- объем мочи

[00245] (объем мочи можно пересчитать из собранной массы мочи с использованием следующей формулы: 1 мг = 1 мл). Показатели электролитов мочи включали концентрации:

- натрия;
- хлорида;
- калия;
- креатинина; и
- фосфора.

[00246] Для проведения анализа также рассчитывали соотношение уровней натрия и калия в моче.

Безопасность

[00247] Безопасность оценивают на протяжении всего исследования на основе АЕ, физикальных осмотров, измерений веса, ЭКГ, оценок основных показателей жизненно важных функций (включая показатели в ортостатическом положении) и клинических лабораторных оценок. С целью тщательной оценки любого потенциального эффекта (R)-соединения 1 в отношении интервала QT также проводили непрерывную регистрацию ЭКГ, начиная примерно за 1 час до введения дозы и продолжая в течение примерно 24 часов после введения дозы в дни 1 и 10. В случае проведения кардиодинамических анализов данные ЭКГ в 12 отведениях будут получены в предварительно заданных временных точках в паре с образцами для РК-анализа.

Краткое изложение результатов

[00248] Результаты исследования MAD указывают на то, что многократные возрастающие дозы (R)-соединения 1 до 5 мг QD в течение 10 дней также хорошо переносились здоровыми субъектами в условиях диеты с низким содержанием соли (2,5 и 5 мг (R)-соединения 1) и диеты с нормальным содержанием соли (0,5, 1,5 и 2,5 мг (R)-соединения 1). В частности, не наблюдалось летальных исходов, SAE или нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (TEAE), приводящих к прекращению участия, и не наблюдалось клинически значимых изменений в электрокардиограммах (ЭКГ, включая отсутствие значимых изменений в скорректированном по формуле Фридеричиа интервале QT [QTcF]) или основных показателях жизненно важных функций. Наиболее распространенными TEAE после введения многократных доз (R)-соединения 1 были головная боль, постуральное головокружение и головокружение. Не наблюдалось клинически значимых изменений с течением времени в результатах лабораторного теста безопасности. PK-данные исследования MAD указывают на то, что воздействие (R)-соединения 1 (оцененное на основании C_{max} и AUC) обычно в 2-2,5 раза выше в стабильном состоянии по сравнению с тем, которое наблюдается после введения однократной дозы. Воздействия в пределах изученного диапазона доз увеличивались примерно пропорционально дозе. PD-данные этого исследования подтвердили способность (R)-соединения 1 снижать уровень альдостерона при дозах ≤ 5 мг, не влияя на уровни кортизола или его предшественника 11-дезоксикортизола у здоровых субъектов. Как и ожидалось, при снижении уровней альдостерона наблюдались легкое дозозависимое повышение уровней калия в плазме крови и снижение уровней натрия в плазме крови.

Фармакокинетика

[00249] Фармакокинетические результаты исследования MAD указывают на то, что воздействие (R)-соединения 1 (оцененное на основании C_{max} и AUC) обычно в 2-2,5 раза выше в стабильном состоянии по сравнению с тем, которое наблюдается после введения однократной дозы. Воздействия соединений в пределах изученного диапазона доз увеличиваются примерно пропорционально дозе.

[00250] После перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывалось, при этом пиковые концентрации обычно наблюдались в течение 4 часов после введения дозы (медианное время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови [T_{max}] находилось в диапазоне от 0,98 до 4 часов в группах лечения). Воздействия снижались от пикового значения медленно с заметным двухфазным характером с длительным средним периодом $t_{1/2}$, находящимся в диапазоне от примерно 26 до 31 часов.

[00251] В равновесном состоянии воздействие обычно было в примерно 2-2,5 раза выше, чем после введения однократной дозы (средние значения RC_{max} находились в диапазоне от примерно 1,7 до 2,4, а средние значения $RAUC$ находились в диапазоне от 2 до 2,5 в группах лечения). Хотя настоящее исследование не было разработано или предназначено для формальной оценки пропорциональной зависимости воздействия от дозы, данные были подвергнуты исследовательской оценке пропорциональной зависимости воздействия от дозы, и воздействие (R)-соединения 1 считается пропорционально зависимым от дозы в пределах изучаемого диапазона доз.

[00252] В среднем примерно 7% (в диапазоне от 6,3% до 10,8% в группах лечения) дозы (R)-соединения 1 определялось в моче в неизменном виде.

[00253] Первичный метаболит (R)-соединения 1 образовывался медленно с течением времени после введения начальной дозы (R)-соединения 1 (медианное значение T_{max} находилось в диапазоне от примерно 4 до 24 часов в группах лечения), при этом медианное значение T_{max} в равновесном состоянии (день 10) наблюдалось в течение 4 часов (медианное значение T_{max} находилось в диапазоне от 3,5 до 4,0 часов в группах лечения). См. фигуру 1. Уровни метаболита увеличивались с увеличением дозы. Концентрации метаболита в плазме крови в целом снижались от пикового значения медленно с длительным средним периодом $t_{1/2}$, находящимся в диапазоне от примерно 31 до 38 часов. В равновесном состоянии воздействие (оцененное на основании значений RC_{max} и $RAUC$) было примерно в 2,4-3,5 раза больше, чем после введения однократной дозы. Уровень метаболита составляет в среднем 8,0-11% от исходного соединения на основании C_{max} , $D10$, и 10-22% от исходного соединения на основании AUC_{0-inf} . Графики зависимости C_{max} и AUC_{0-tau} от дозы (R)-соединения 1 (день 10 – популяция для оценки фармакокинетических параметров) показаны на фигурах 2 и 3 соответственно.

Фармакодинамика

[00254] Выраженное ингибирование синтеза альдостерона наблюдали после введения начальной дозы (R)-соединения 1, и оно сохранялось в течение 10-дневного периода введения доз как в условиях диеты с нормальным содержанием соли, так и в условиях диеты с низким содержанием соли; однако эффект 0,5 мг (R)-соединения 1 был аналогичен эффекту плацебо.

[00255] Измерения после досрочного прекращения приема исследуемого лекарственного средства субъектом были исключены. $AUC_{0-12ч}$ = площадь под кривой зависимости фармакодинамического эффекта от времени за время от 0 до 12 часов после введения дозы; LS = метод наименьших квадратов.

[00256] Эффект (R)-соединения 1 в отношении альдостерона при дозах $\geq 1,5$ мг наблюдали как при наличии, так и в отсутствие стимуляции с помощью Cortrosyn со снижением среднего значения AUC_{0-12 ч} на от 70% до 85%, как правило, наблюдаемым по сравнению с исходным уровнем. Уровни промежуточных предшественников альдостерона, 18-гидроксикортикостерона и кортикостерона, демонстрировали поэтапные изменения, указывающие на прогрессирующее влияние ингибирования цитохрома P450 11B2 на путь синтеза альдостерона.

[00257] Конкретно, уровни 18-гидроксикортикостерона (ближайшего предшественника альдостерона) были в целом сопоставимыми или сниженными по сравнению с исходным уровнем, но в меньшей степени, чем наблюдаемое снижение уровней альдостерона. Уровни кортикостерона, который находится выше в каскаде относительно альдостерона, увеличивались явным дозозависимым образом. Наконец, уровни 11-дезоксикортикостерона, исходного предшественника альдостерона, демонстрировали умеренное (примерно 2-3-кратное) повышение значений перед введением дозы по сравнению с исходным уровнем, при этом изменения были наиболее явными в условиях диеты с низким содержанием соли, при которой субъекты также проходили тест со стимуляцией кортизолом.

[00258] Не наблюдалось явных эффектов (R)-соединения 1 в отношении кортизола (общего или свободного) или 11-дезоксикортизола, в том числе при наличии стимуляции с помощью Cortrosyn (которую проводили в группах лечения с диетой с низким содержанием соли). В соответствии с наблюдениями в отношении средних данных по периоду времени и AUC для кортизола, (R)-соединение 1 не оказывало явного эффекта на ответ на стимуляцию с помощью Cortrosyn, при этом ответы в день 1 и день 10 у субъектов, получавших лечение (R)-соединением 1, были схожими с их ответом на исходном уровне и с ответом у субъектов, получающих плацебо.

[00259] Условия диеты с низким содержанием соли в когортах 1 и 2 приводили к увеличению уровня АСТН. Увеличение было несколько более выраженным у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. Однако, после введения (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли (R)-соединение 1 приводило к явному дозозависимому снижению уровня АСТН.

[00260] Не наблюдалось никаких клинически значимых изменений в основных показателях жизненно важных функций в положении сидя или связанных с дозой тенденций. Наблюдалось незначительное снижение значений ВР в положении сидя в общей группе лечения (R)-соединением 1 по сравнению с общей объединенной группой, принимавшей плацебо, хотя не наблюдалось четкой зависимости от дозы. Наблюдалось

незначительные тенденции к небольшому индуцированному при приеме лекарственного средства снижению ВР в ортостатическом положении и умеренному увеличению частоты сердечных сокращений в ортостатическом положении. В соответствии с наблюдениями в отношении основных показателей жизненно важных функций в положении сидя, эти тенденции относительно измерений в ортостатическом положении не были неизменно зависимыми от дозы. Однако наиболее выраженные эффекты в отношении частоты сердечных сокращений наблюдались при дозе (R)-соединения 1, составляющей 5 мг. Изменения значений ВР при переходе из положения лежа на спине в положение стоя были меньшими в день 10 по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения (соединение 1 и плацебо).

[00261] Однако, снижение было в целом большим у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо, в частности в случае систолического кровяного давления (SBP). Аналогичным образом, увеличение частоты сердечных сокращений, наблюдаемое через 1 минуту после перехода из положения лежа на спине в положение стоя, было более выраженным у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. Хотя не наблюдалось четких и последовательных связанных с дозой тенденций, наиболее выраженные изменения частоты сердечных сокращений при нахождении в положении стоя в течение 1 минуты, как правило, отмечали при уровне дозы (R)-соединения 1, составляющем 5 мг.

[00262] Наблюдалось небольшое дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и повышение уровней калия в плазме крови, как и следовало ожидать при снижении уровней альдостерона. Значения уровня натрия и калия в моче соответствовали изменениям, наблюдаемым в плазме крови. В частности, в день 1 после введения первой дозы (R)-соединения 1 соотношение натрий:калий повышалось, при этом потеря натрия с мочой превышала задержку калия. Однако этот эффект уменьшился ко дню 10, что позволяет предположить, что баланс между выведением натрия и всасыванием калия был восстановлен. Изменение соотношения натрий:калий, по-видимому, опосредовано более высоким выведением натрия с мочой в день 1 по сравнению с выведением натрия с мочой в день 10, в то время как уровень калия, по-видимому, не изменяется на протяжении 10-дневного периода лечения.

[00263] Наблюдалось небольшое увеличение уровня азота мочевины в крови, креатинина и соотношения азот мочевины:креатинин в крови. Также наблюдалось небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации (<15%). Наличие повышенного соотношения азот мочевины:креатинин в крови при сниженной скорости клубочковой

филтрации свидетельствует о том, что (R)-соединение 1 оказывает легкий диуретический эффект.

[00264] Средний вес тела и ВМІ незначительно снизились по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения во всех группах, включая плацебо, как в условиях диеты с низким содержанием соли, так и в условиях диеты с нормальным содержанием соли. Однако снижение среднего веса тела и ВМІ у субъектов, получающих (R)-соединение 1, было более выраженным (-1,31 кг и -0,442 кг/м² соответственно в общей группе (R)-соединения 1) по сравнению со снижением у субъектов, получающих плацебо (-0,02 кг и -0,016 кг/м² соответственно в объединенной группе плацебо).

[00265] Наблюдаемое в группах лечения (R)-соединением 1 снижение показателей не характеризовалось четкой зависимостью от дозы. Значения в целом возвращались к исходному уровню при визите для последующего наблюдения.

Безопасность

[00266] Лечение с помощью (R)-соединения 1 было безопасным и хорошо переносилось. Не наблюдалось летальных исходов, SAE или случаев прекращения лечения вследствие TEAE, и не наблюдалось заметного увеличения частоты возникновения или тяжести АЕ при увеличении доз. Наиболее распространенным классом систем органов среди TEAE были нарушения со стороны нервной системы. Все TEAE были легкой степени тяжести, за исключением 1, умеренного TEAE в виде желудочковой тахикардии. Среди субъектов, получающих (R)-соединение 1, 4 (9,5%) субъекта испытывали головную боль, 3 (7,1%) субъекта испытывали постуральное головокружение (предпочтительный термин постурального головокружения) и 2 (4,8%) субъекта испытывали головокружение. В целом, не наблюдалось клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем лабораторных параметров во время исследования; однако, наблюдались отдельные отклоняющиеся от нормы значения уровня натрия и калия, которые были обусловлены, вероятно, комбинацией предусмотренных протоколом диетических требований в отношении натрия и эффектов (R)-соединения 1. Не наблюдалось клинически значимых изменений результатов физикального осмотра или клинически значительных изменений результатов ЭКГ в 12 отведениях во время исследования, в том числе не наблюдалось значимых изменений QTcF.

[00267] Выводы

[00268] Введение (R)-соединения 1 один раз в сутки в течение 10 дней было безопасным и хорошо переносилось здоровыми субъектами. (R)-Соединение 1 быстро всасывается и проявляет длительный $t_{1/2}$, подходящий для введения дозы один раз в сутки, с предсказуемым увеличением воздействия в исследуемом диапазоне доз. Накопление (R)-

соединения 1 в равновесном состоянии, как правило, в примерно 2-2,5 раза превышает накопление после введения однократной дозы.

[00269] Лечение с помощью (R)-соединения 1 приводило к выраженному, устойчивому, селективному и в целом дозозависимому ингибированию синтеза альдостерона как в условиях диеты с нормальным содержанием соли, так и в условиях диеты с низким содержанием соли без влияния на уровни кортизола или 11-дезоксикортизола. Ингибирование альдостеронсинтазы, ассоциированное с введением (R)-соединения 1, обеспечивало ожидаемые изменения уровня предшественников альдостерона с наблюдаемым увеличением уровня кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, в то время как уровень 18-гидроксикортикостерона оставался сопоставимым или снижался.

[00270] Не наблюдалось никаких клинически значимых изменений ВР при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо.

[00271] Несмотря на нормотензивный статус, наблюдалось небольшое снижение SBP у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо, особенно в положении стоя. Увеличение частоты сердечных сокращений в положении стоя также было выше после введения (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо.

[00272] Наблюдались легкое дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и повышение уровней калия в плазме крови с соответствующими изменениями уровней натрия и калия в моче. Легкое увеличение соотношения азот мочевины:креатинин в крови и незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации также наблюдали после введения (R)-соединения 1.

[00273] Из рандомизированных субъектов 41 (97,6%) субъект в общей группе лечения (R)-соединением 1 и 13 (92,9%) субъектов в общей объединенной группе лечения, принимающей плацебо, завершили исследование. В общей группе лечения (R)-соединением 1 был 1 (2,4%) субъект (субъект 001-082), который досрочно прекратил участие в исследовании. Этот субъект получал 2,5 мг (R)-соединения 1 при диете с нормальным содержанием соли и прекратил прием по решению врача после того, как устойчивое состояние было нарушено, до получения результатов повторного лабораторного теста. В общей объединенной группе лечения, принимающей плацебо, был 1 (7,1%) субъект (субъект 001-101), который досрочно прекратил участие в исследовании. Данный субъект получал плацебо при диете с нормальным содержанием соли, и причиной прекращения участия в исследовании был добровольный выход субъекта из исследования (субъект не желал продолжать участие в исследовании).

Однократная доза и фармакокинетика (R)-соединения 1 в плазме крови в равновесном состоянии

[00274] После перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывалось с пиковыми концентрациями, наблюдаемыми, как правило, в пределах 4 часов после введения дозы. Концентрации снижались от пикового значения с заметным двухфазным характером. Профиль зависимости концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови от времени в течение интервала между введениями доз в день 10 был качественно аналогичен тому, который наблюдался в день 1.

[00275] На фигуре 4 показан график зависимости средних значений (SD) концентраций (R)-соединения 1 в плазме крови от времени лечения для всех групп лечения (R)-соединением 1 через 24 часа после введения первой дозы (R)-соединения 1 (день 1) в линейном масштабе для популяции для оценки PK-параметров.

[00276] Фармакокинетические параметры (R)-соединения 1 в плазме крови после введения однократной дозы (день 1) и в равновесном состоянии (день 10) обобщены в таблице 1. Средние значения (%CV) фармакокинетических параметров обобщены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Обобщенные данные по фармакокинетическим параметрам (R)-соединения 1 после введения однократной дозы (день 1) и в равновесном состоянии (день 10) – популяция, подлежащая оценке в отношении PK-параметров

День, PK- параметр в моче	Статистический показатель	Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли	
		0,5 мг (R)-соединения	1,5 мг (R)-соединения	2,5 мг (R)-соединения	2,5 мг (R)-соединения	5,0 мг (R)-соединения
		1	1	1	1	1
День 1						
A _{e,D1} (нг)	n	9	9	6	9	9
	Среднее значение (CV%)	39952,889 (42,0)	115762,122 (33,2)	270541,533 (29,4)	1687233,672 (33,2)	317339,306 (29,1)
F _{e,D1} (%)	n	9	9	6	9	9
	Среднее значение (CV%)	7,991 (42,0)	7,717 (33,2)	10,822 (29,4)	6,749 (33,2)	6,347 (29,1)

CL _{R,D1} (мл/ч)	n	9	9	6	9	9
	Среднее значение (CV%)	0,533 (48,4)	0,575 (35,2)	0,818 (28,3)	0,478 (37,3)	0,489 (26,3)
День 10						
A _{e,D10} (нг)	n	9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)	168181,917 (56,6)	459968,526 (54,2)	826482,355 (42,3)	766791,190 (33,1)	1677304,469 (36,6)
F _{e,D10} (%)	n	9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)	33,636 (56,6)	30,665 (54,2)	33,059 (42,3)	30,672 (33,1)	33,546 (36,6)
CL _{R,D10} (мл/ч)	n	9	9	5	8	9
	Среднее значение (CV%)	0,493 (46,9)	0,440 (43,2)	0,668 (30,7)	0,510 (19,3)	0,493 (27,5)
<p>A_{e,D1} представляет собой совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой в день 1; A_{e,D10} представляет собой совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой в день 10; CL_{R,D1} представляет собой почечный клиренс в день 1; CL_{R,D10} представляет собой почечный клиренс в день 10; CV представляет собой коэффициент вариации; F_{e,D1} представляет собой долю дозы, выведенную почками в день 1; F_{e,D10} представляет собой долю дозы, выведенную почками в день 10; PK представляет собой фармакокинетические параметры.</p>						

Таблица 2. Средние значения (%CV) фармакокинетических параметров (R)-соединения 1 согласно таблице 2.

Параметр	1 мг (n=9)	3 мг (n=9)	10 мг (n=9)	30 мг (n=6)	90 мг (n=6)	180 мг (n=6)	360 мг (n=6)
С _{таx} (нг/мл)	10,1 (12)	31,9 (14)	125 (12)	386 (20)	1380 (19)	2490 (16)	5750 (7)
T _{маx} (ч) ^a	1 (0,5-3)	2 (0,5-4)	0,5 (0,5-1)	0,75 (0,5-3)	1,25 (0,5-4)	1 (0,5-4)	0,5 (0,5-1)
AUC ₀₋₂₄ (нг·ч/мл)	147 (15)	491 (11)	1602 (9)	5262 (18)	18322 (11)	33241 (16)	73225 (10)

AUC _{0-inf} (нг·ч/мл)	330 (26)	1070 (14)	3630 (17)	11000 (18)	32200 (13)	65800 (28)	147000 (14)
t _{1/2} (ч)	27,4 (19)	29,1 (19)	30,7 (16)	29,4 (11)	25,3 (19)	28,0 (16)	27,8 (4)
CL/F (мл/ч)	3270 (32)	2820 (14)	2820 (17)	2820 (20)	2830 (13)	2900 (24)	2480 (13)
AUC _{экстраполированная} (%)	1,66	1,68	1,37	0,986	0456	0,789	0719
Vz/F (мл)	122000	117000	123000	11800	102000	114000	994

AUC₀₋₂₄ представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени за время от 0 до 24 часов после введения дозы;

AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в экстраполяции до бесконечности; AUC_{экстраполированная} представляет собой экстраполированный процент площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; CL/F представляет собой кажущийся пероральный клиренс; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови; CV представляет собой коэффициент вариации; n представляет собой количество субъектов на дозовую группу; t_{1/2} представляет собой кажущийся конечный период полувыведения; T_{max} представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови; Vz/F представляет собой кажущийся объем распределения.

^aT_{max} представлено в виде медианного значения (диапазон).

Таблица 3. Средние значения (%CV) фармакокинетических параметров (R)-соединения 1 после перорального введения однократной дозы и в равновесном

состоянии (в условиях диеты с нормальным содержанием соли и/или с низким содержанием соли)

День	РК-параметр плазмы крови	Статистический показатель	Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли	
			0,5 мг (R)-соединения	1,5 мг (R)-соединения	2,5 мг (R)-соединения	2,5 мг (R)-соединения	5,0 мг (R)-соединения
			1	1	1	1	1
День 1							
C _{max} , D1 (нг/мл)	N		9	9	6	9	9
	Среднее значение (CV%)		5,363 (23,3)	14,03 (16,0)	26,18 (18,2)	28,09 (21,0)	47,33 (26,0)
T _{max} , D1 (ч)	N		9	9	6	9	9
	Медианное значение (мин., макс.)		2,0 (1,0, 4,0)	2,50 (1,0, 4,0)	3,00 (2,0, 4,0)	3,00 (0,98, 4,00)	3,02 (1,50, 4,00)
AUC _{0-24ч} (ч·нг/мл)	N		9	9	6	9	9
	Среднее значение (CV%)		79,465 (21,8)	205,305 (17,9)	343,980 (26,9)	365,790 (17,9)	657,852 (20,9)
День 10							
C _{max} , D10 (нг/мл)	N		9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)		9,724 (23,3)	29,94 (20,4)	43,88 (42,6)	53,96 (14,0)	113,44 (22,8)
T _{max} , D10 (ч)	N		9	9	5	9	9
	Медианное значение (мин., макс.)		2,00 (1,0, 3,5)	2,50 (1,0, 4,0)	3,00 (2,5, 4,0)	2,00 (0,98, 4,00)	3,00 (1,5, 4,0)
AUC _{0-tau} (ч·нг/мл)	N		9	9	5	9	9
	Среднее значение		155,185 (23,0)	479,668 (28,8)	676,512 (50,8)	782,991 (18,3)	1659,405 (26,5)

День PK- параметр плазмы крови	Статистический показатель	Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли	
		0,5 мг (R)- соединения	1,5 мг (R)- соединения	2,5 мг (R)- соединения	2,5 мг (R)- соединения	5,0 мг (R)- соединения
		1	1	1	1	1
	(CV%)					
AUC _{0-inf} (ч·нг/мл)	N	9	9	5	8	9
	Среднее значение (CV%)	350,528 (27,7)	1108,623 (47,3)	1459,854 (79,2)	1488,318 (18,5)	3480,485 (35,7)
AUC экстрапо- л. (%)	N	9	9	5	8	9
	Среднее значение (CV%)	6,325 (42,2)	6,106 (65,9)	3,832 (85,6)	4,519 (45,4)	5,397 (52,6)
t _{1/2} (ч)	N	9	9	5	8	9
	Среднее значение (CV%)	31,160 (18,6)	29,922 (25,8)	25,548 (23,3)	28,370 (16,8)	29,364 (22,0)
CL _{ss} /F (л/ч)	N	9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)	3,421 (29,4)	3,350 (27,5)	4,315 (36,9)	3,277 (16,1)	3,207 (26,3)
V _{ss} /F (л)	N	9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)	151,579 (29,4)	136,871 (11,5)	150,377 (28,2)	134,699 (27,2)	134,266 (31,3)
RC _{max}	N	9	9	5	9	9
	Среднее значение (CV%)	1,827 (14,2)	2,132 (11,2)	1,706 (34,1)	1,965 (15,1)	2,424 (13,6)
RAUC	N	9	9	5	9	9
	Среднее значение	1,960 (13,9)	2,307 (13,8)	1,994 (22,3)	2,147 (7,4)	2,507 (10,2)

День РК- параметр плазмы крови	Статистический показатель	Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли	
		0,5 мг (R)- соединения	1,5 мг (R)- соединения	2,5 мг (R)- соединения	2,5 мг (R)- соединения	5,0 мг (R)- соединения
	(CV%)	1	1	1	1	1

Для субъектов, у которых кажущаяся константа скорости терминальной элиминации первого порядка не была определена на основании правил плана статистического анализа (т. е. скорректированный коэффициент регрессии (R в квадрате) составлял менее 0,8), AUC_{0-24} рассчитывали с использованием наблюдаемых концентраций через 24 часа после введения дозы.

AUC_{0-24} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени за время от 0 до 24 часов после введения дозы; AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени за время от 0 до бесконечности; AUC_{0-tau} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в течение интервала между введениями доз; AUC экстрапол. представляет собой экстраполированный процент площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; CL_{ss}/F представляет собой кажущийся клиренс плазмы крови; $C_{max, D1}$ представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови в день 1; $C_{max, D10}$ представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови в день 10; CV представляет собой коэффициент вариации; max представляет собой максимальное значение; min представляет собой минимальное значение; PK представляет собой фармакокинетические параметры; $RAUC$ представляет собой коэффициент накопления, основанный на площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени после введения первой дозы и последней дозы; RC_{max} представляет собой коэффициент накопления, основанный на максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови после введения первой дозы и последней дозы; $t_{1/2}$ представляет собой период полувыведения в терминальной фазе; T_{maxD1} представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови в день 1; $T_{max,D10}$ представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови в день 10; V_{ss}/F представляет собой кажущийся объем распределения.

[00277] Графики изменения средней концентрации альдостерона в плазме крови в зависимости от времени лечения для групп лечения с диетой с нормальным содержанием соли и диетой с низким содержанием соли показаны на фигурах 5 и 6 и обобщены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Концентрация альдостерона в плазме крови и процент изменения от дня -1 до дня 10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями)

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль ным содержа нием соли	Диета с низким содержа нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Альдостерон (пг/мл)								
День -1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	131,588	143,100	153,667	272,125	189,633	179,700	183,883
	SD	60,6915	68,7665	40,2972	147,083	5	121,1750	150,4071
День 1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	133,013	110,567	131,250	151,988	182,800	152,614	206,867
	SD	59,5566	21,6652	57,2623	72,5843	86,2694	115,9945	166,1079
День 1, 12 часов после введения дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее	56,250	27,111	16,535	48,013	17,511	101,329	214,150

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Альдостерон (пг/мл)								
	значение							
	SD	36,3810	16,3896	12,4140	20,1895	7,1464	106,9761	215,0410
День 2, перед введением дозы	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	Среднее значение						111,457	
	SD	80,100	52,933	37,700	NA	NA		NA
	SD	30,7760	28,2778	16,2412	NA	NA	72,6705	NA
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						141,300	120,417
	SD	152,875	82,144	101,880	97,538	98,367		
	SD	73,7436	42,8040	48,5355	42,3058	21,2772	69,9021	64,0456
День 10, 12 часов после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						99,033	97,317
	SD	83,625	41,300	46,360	69,100	49,467		
	SD	56,3319	17,6874	10,8999	33,3925	18,9425	34,7845	59,9481
День 10, 24 часа после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						144,800	133,183
	SD	143,338	92,533	120,740	112,213	125,811		

		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг	содержа нием соли	нием соли
Альдостерон (нг)								
Процент изменения от исходного уровня (день -1) ко дню 1, 0-24 ч	n	8	9	6	8	9	7	6
	Средне е значен ие	-23,7290	-67,6229	-71,7141	-61,1877	-83,5768	21,4501	13,0016
	SD	22,77591	8,20330	8,15860	44,5286 9	2,52822	54,03918	25,75507
Процент изменения от исходного уровня (день -1) ко дню 10, 0-24 ч	n	8	9	5	8	9	6	6
	Средне е значен ие	4,2728	-65,6831	-50,7592	-19,3985	-68-9282	0,4809	-31,7615
	SD	67,53371	11,5369 9	6,59786	164,942 70	8,51415	43,24180	38,18828
Тетрагидроальдостерон (нг)								
Процент изменения от исходного уровня (день -1) ко дню 1, 0-24 ч	n	8	9	6	8	9	7	6
	Средне е значен ие	-12,0171	-47,0556	-59,6517	-26,0540	-67,5905	2,8460	6,4238
	SD	29,17470	8,68890	15,4987 8	105,163 93	7,48454	3,41450	14,08131
Процент изменения от исходного уровня (день -1) ко дню 10, 0-24 ч	n	8	9	5	8	9	6	6
	Средне е значен ие	11,0511	-60,9034	-55,1771	-6,2967	-64,5164	-16,3095	-29,3527
	SD	72,50815	8,55617	18,1070 5	181,888 61	9,68927	35,54405	36,32771

Значения ниже предела количественного определения импутировали как значения нижнего предела количественного определения для анализа применения. Измерения после досрочного прекращения приема исследуемого лекарственного средства субъектом были исключены.
SD = стандартное отклонение.

[00278] Изменение концентраций 11-дезоксикортикостерона в плазме крови в зависимости от времени лечения для групп лечения с диетой с нормальным содержанием соли и диетой с низким содержанием соли показаны в таблицах 6-9.

Таблица 6. Концентрация 11-дезоксикортикостерона в плазме крови и процент изменения от дня -1 до дня 10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями)

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль ным содержа нием соли	Диета с низким содержа нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
11-дезоксикортикостерон (пг/мл)								
День -1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	52,625	43,489	50,017	72,688	49,111	54,557	49,467
	SD	40,7394	23,4208	17,9084	80,2038	39,4448	41,8702	36,9183
День 1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	50,938	44,711	53,200	83,825	55,789	51,514	66,650
	SD	19,7869	16,6626	29,2047	50,9480	22,4610	25,2290	45,3892
	n	8	9	6	8	9	7	6

День 1, 12 часов после введения дозы	Среднее значение	35,900	19,656	23,667	133,300	94,622	15,819	59,133
	SD	16,6491	6,5240	8,3660	86,7581	41,3200	4,4835	33,1469
День 2, перед введением дозы	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	Среднее значение	72,950	53,344	69,617	NA	NA	71,814	NA
	SD	48,6458	24,7120	30,2684	NA	NA	66,7361	NA
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	112,375	73,322	130,680	164,725	218,611	56,217	28,500
	SD	73,8458	33,5219	80,9717	118,433	1	98,5773	21,8190
День 10, 12 часов после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	70,813	46,733	93,780	204,250	219,700	25,550	21,367
	SD	47,9099	26,2272	70,1740	147,282	1	99,3377	15,2320
День 10, 24 часа после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	115,663	84,767	177,400	217,975	308,444	74,233	26,933
	SD	75,1023	39,5078	139,819	154,068	3	138,3122	70,7427
	n	8	9	5	8	9	6	6

Процент изменения от дня -1 до дня 10, перед введением дозы	Среднее значение						88,334	-21,042
	SD	161,115	104,945	171,567	412,560	573,144		
			123,028	211,602	729,986		216,4666	43,2896
		208,7129	1	1	1	506,7111		

Изменение и процент изменения от исходного уровня соотносятся с сопоставимыми по времени временными точками дня -1. Значения ниже предела количественного определения импутировали как значения нижнего предела количественного определения для анализа применения.

NA = недоступны; SD = стандартное отклонение.

Таблица 7. Концентрация кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона в плазме крови перед введением дозы и процент изменения от дня -1 до дня -10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями)

Параметр (единица измерения)/визит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Кортикостерон (пг/мл)								
День -1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение						3484,7	5675,0
	SD	4302,5	3748,3	6395,0	6383,8	3700,7		
День 1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	6017,73	2011,69	4568,39	9417,27	3183,65	3339,17	3499,03
		3170,0	3988,3	5828,3	3711,5	2726,3	3290,0	6321,7

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль ным содержа нием соли	Диета с низким содержа нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Кортикостерон (пг/мл)								
	значение							
	SD	1918,50	2081,52	4445,29	2549,04	1228,25	2018,60	5197,38
День 1, 12 часов после введения дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение						424,4	659,3
	SD	695,6	635,2	889,0	1653,4	890,3		
	SD	282,30	303,89	447,88	1165,83	367,81	144,02	265,49
День 2, перед введением дозы	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	Среднее значение						4797,1	
	SD	4490,0	4413,3	6328,3	NA	NA		NA
	SD	5638,60	1459,64	2685,68	NA	NA	5437,21	NA
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						3185,0	4810,0
	SD	4187,5	5677,8	8102,0	7190,0	11962,2		
	SD	2630,86	2678,57	1895,35	3491,79	3724,79	1209,72	3745,85
День 10, 12 часов после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						1011,8	350,2
	SD	1211,4	1417,0	2704,0	3412,5	4738,9		

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Кортикостерон (пг/мл)								
	значение							
	SD	820,60	904,41	1897,39	2329,30	2879,04	1109,57	170,11
День 10, 24 часа после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						5163,3	3155,0
	SD	5923,8	6065,6	11182,0	10012,5	13976,7		
	SD	4966,27	2397,98	6062,78	8230,46	4464,87	5141,01	1913,74
Процент изменения от дня -1 до дня 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение						64,7	-9,6
	SD	73,0	115,1	60,6	132,0	460,2		
	SD	136,09	179,04	79,86	225,60	409,98	200,68	51,17
18-Гидроксикортикостерон (пг/мл)								
День -1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение						1026,4	1133,5
	SD	955,5	1027,4	1185,8	1269,6	966,3		
	SD	255,66	325,15	182,00	757,83	419,63	384,85	211,10
	n	8	9	6	8	9	7	6

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Кортикостерон (пг/мл)								
День 1, перед введением дозы	Среднее значение	943,1	991,7	1087,0	839,6	825,8	1001,1	1009,2
	SD	120,91	326,45	240,38	232,02	272,81	246,13	345,14
День 1, 12 часов после введения дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	310,1	225,6	267,3	230,4	162,3	377,0	563,3
	SD	119,67	44,26	108,38	101,38	43,66	182,32	352,02
День 2, перед введением дозы	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	Среднее значение	819,6	829,3	901,2	NA	NA	955,6	NA
	SD	156,62	88,61	140,17	NA	NA	264,64	NA
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	983,1	1047,9	1073,4	895,4	1159,6	983,7	947,8
	SD	237,82	269,93	94,27	241,15	154,96	204,65	253,25

Таблица 8. Концентрация кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона в плазме крови перед введением дозы и процент изменения от дня -1 до дня -10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями) (продолжение)

Параметр (единица измерения)/в изит	Статистический показатель	(R)-Соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль ным содержа нием соли	Диета с низким содержа нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
18-Гидроксикортикостерон (пг/мл)								
День 10, 12 часов после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	326,5	318,4	345,6	339,1	405,2	436,3	297,0
	SD	150,39	40,35	72,93	123,83	141,39	147,08	89,36
День 10, 24 часа после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	1016,4	1000,1	1238,0	961,8	1298,0	975,7	895,7
	SD	231,32	205,74	222,87	385,21	251,47	263,89	268,91
Процент изменения от дня -1 до дня - 10	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	5,2	6,1	-10,4	-22,0	38,2	-2,7	-15,6
	SD	23,48	26,23	18,32	18,51	55,62	27,37	19,71
Изменение и процент изменения от исходного уровня соотносятся с сопоставимыми по времени временными точками дня -1. Значения ниже предела количественного								

Параметр (единица измерения)/в изит	Статис- тически й показат ель	(R)-Соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль- ным содержа- нием соли	Диета с низким содержа- нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
18-Гидроксикортикостерон (пг/мл)								
определения импутировали как значения нижнего предела количественного определения для анализа применения. NA = недоступны; SD = стандартное отклонение.								

Таблица 9. Концентрация общего кортизола в плазме крови и процент изменения от дня - 1 до дня -10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями)

Параметр (единица измерения)/в изит	Статис- тически й показат ель	(R)-Соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормаль- ным содержа- нием соли	Диета с низким содержа- нием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
Общий кортизол (нг/мл)								
День -1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Средне- е значен- ие	86,74	90,79	107,50	90,39	83,17	97,49	111,50
	SD	27,587	28,316	22,443	21,648	35,524	35,131	28,390
	n	8	9	6	8	9	7	6

День 1, перед введением дозы	Среднее значение	84,15	97,61	106,85	71,75	68,24	100,10	100,52
	SD	12,423	27,655	42,299	16,901	24,432	33,069	42,722
День 1, 12 часов после введения дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	28,14	25,32	30,10	21,90	19,43	32,67	34,45
	SD	10,129	6,562	9,045	5,950	6,145	10,727	10,615
День 2, перед введением дозы	n	8	9	6	NA	NA	7	NA
	Среднее значение	88,33	95,12	109,23	NA	NA	110,67	NA
	SD	28,253	19,425	24,944	NA	NA	43,027	NA
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	81,90	96,54	106,52	91,85	112,67	91,45	104,33
	SD	23,977	15,455	16,276	24,263	21,311	13,623	23,670
День 10, 12 часов после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	22,36	41,31	31,86	22,93	31,90	39,53	22,80
	SD	8,779	32,948	11,679	4,144	11,855	20,192	2,961
День 10, 24 часа после введения дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	95,76	90,27	126,20	94,36	121,40	114,62	94,95

	SD	32,344	23,007	16,947	30,306	23,871	40,011	17,481
Процент	n	8	9	5	8	9	6	6
изменения от дня -1 до дня 10, перед введением дозы	Средне						10,04	-3,51
	е							
	значен ие	-2,83	19,44	-0,09	5,29	58,40		
	SD	26,297	54,860	13,092	32,749	73,415	72,092	24,639
Изменение и процент изменения от исходного уровня соотносятся с сопоставимыми по времени временными точками дня -1. Значения ниже предела количественного определения импутировали как значения нижнего предела количественного определения для анализа применения. NA = недоступны; SD = стандартное отклонение.								

[00279] В таблице 10 представлены средние значения концентраций АСТН в плазме крови перед введением дозы в зависимости от времени и изменение и процент изменения концентраций перед введением дозы от дня 1 до дня 10 по группе лечения для популяции для определения PD-параметров. Условия диеты с низким содержанием соли приводили к увеличению уровня АСТН. Увеличение было несколько более выраженным у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. Однако, после введения (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли (R)-соединение 1 приводило к явному дозозависимому снижению уровня АСТН.

Таблица 10. Концентрация адренокортикотропного гормона в плазме крови перед введением дозы и изменение и процент изменения от дня 1 до дня 10 в популяции для определения фармакодинамических параметров (за исключением субъектов с выпадающими значениями)

Параметр (единица измерения)/визит	Статистический показатель	(R)-Соединение 1					Объединенные результаты для плацебо	
		Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли
		0,5 мг	1,5 мг	2,5 мг	2,5 мг	5,0 мг		
АСТН (пмоль/л)								
День 1, перед введением дозы	n	8	9	6	8	9	7	6
	Среднее значение	3,91	6,30	6,40	1,47	1,96	5,07	3,08
	SD	1,504	2,999	5,974	0,938	1,186	1,818	1,094
День 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	3,76	4,67	2,80	3,59	3,52	5,95	5,47
	SD	1,351	2,352	0,718	1,934	1,545	2,864	2,715
Изменение от дня 1 до дня 10, перед введением дозы	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее значение	-0,15	-1,63	-4,04	2,11	1,57	0,73	2,38
	SD	0,578	0,966	6,171	1,286	1,329	2,330	1,923
Процент изменения от	n	8	9	5	8	9	6	6
	Среднее	-2,01	-24,00	-35,69	184,44	125,86	16,30	74,94

дня 1 до дня 10, перед введением дозы	е значен ие SD							
		17,841	14,520	40,058	131,485	165,344	49,744	52,728
АСТН = адренкортикотропный гормон; SD = стандартное отклонение.								

Выводы по фармакокинетике и фармакодинамике

[00280] (R)-Соединение 1 быстро всасывается и проявляет длительный $t_{1/2}$, подходящий для введения дозы один раз в сутки, с предсказуемым увеличением $t_{1/2}$ при воздействии в исследуемом диапазоне доз. Накопление (R)-соединения 1 в равновесном состоянии, как правило, является примерно 2-2,5-кратным.

[00281] Лечение с помощью (R)-соединения 1 приводило к выраженному, устойчивому, селективному и в целом дозозависимому ингибированию синтеза альдостерона как в условиях диеты с нормальным содержанием соли, так и в условиях диеты с низким содержанием соли без влияния на уровни кортизола или 11-дезоксикортизола. Ингибирование альдостеронсинтазы, ассоциированное с введением (R)-соединения 1, обеспечивало ожидаемые изменения уровня предшественников альдостерона с наблюдаемым увеличением уровня кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона, в то время как уровень 18-гидроксикортикостерона оставался сопоставимым или снижался.

[00282] Не наблюдалось никаких клинически значимых изменений ВР при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо.

[00283] В соответствии с тем, что можно было бы ожидать в отношении ингибитора альдостеронсинтазы, наблюдалось незначительное дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и увеличение уровней калия в плазме крови с соответствующими изменениями уровней натрия и калия в моче. Легкое увеличение соотношения азот мочевины:креатинин в крови и незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации также наблюдали после введения (R)-соединения 1.

Краткие обобщенные данные по нежелательным явлениям

[00284] Не наблюдалось летальных исходов, SAE или прекращения участия вследствие ТЕАЕ. В целом 11 (26,2%) субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 (21,4%) субъекта, получающих плацебо, испытывали ТЕАЕ. Практически все ТЕАЕ были легкими по степени тяжести, при этом 1 субъект, получающий плацебо в условиях диеты с низким содержанием соли, испытывал умеренное ТЕАЕ (желудочковую тахикардию). Субъекты не испытывали тяжелое ТЕАЕ.

[00285] В целом, 6 (14,3%) субъектов, получающих (R)-соединение 1, и 3 (21,4%) субъекта, получающих плацебо, испытывали ТЕАЕ, которое исследователь считал связанным с исследуемым лекарственным средством. Практически все ТЕАЕ, связанные с исследуемым лекарственным средством, были легкими по степени тяжести, при этом 1 субъект, получающий плацебо в условиях диеты с низким содержанием соли, испытывал умеренное ТЕАЕ, связанное с исследуемым лекарственным средством (желудочковую тахикардию). Субъекты не испытывали тяжелое ТЕАЕ, связанное с исследуемым лекарственным средством.

[00286] В таблице 11 представлен обзор АЕ при лечении в начале исследования для популяции для оценки безопасности.

Таблица 11. Общий обзор нежелательных явлений при лечении в начале исследования для популяции для оценки безопасности

Категория	Диета с нормальным содержанием соли			Диета с низким содержанием соли		Всего (R)-соединение 1 (N = 42), n (%)	Диета с нормальным содержанием соли	Диета с низким содержанием соли	Общие объединенные результаты (N = 14), n (%)
	0,5 мг (R)-соединение 1 (N = 9), n (%)	1,5 мг (R)-соединение 1 (N = 9), n (%)	2,5 мг (R)-соединение 1 (N = 6), n (%)	2,5 мг (R)-соединение 1 (N = 9), n (%)	5,0 мг (R)-соединение 1 (N = 9), n (%)		Объединенные результаты для плацебо (N = 8), n (%)	Объединенные результаты для плацебо (N = 6), n (%)	
Субъекты с любым АЕ	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (50,0)	3 (33,3)	3 (33,3)	11 (26,2)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (21,4)
Субъекты с любым ТЕАЕ	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (50,0)	3 (33,3)	3 (33,3)	11 (26,2)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (21,4)
Субъекты с любым ТЕАЕ максимальной степени тяжести									

ению лечения									
Субъект ы с любым связанн ым с исследуе мым лекарств енным средство м ТЕАЕ, приводя щим к прекращ ению лечения	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>ТЕАЕ определяли как любое АЕ, независимо от взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством, которое начиналось после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Процент (%) рассчитывали как $100 \times n/N$. АЕ = нежелательное явление; SAE = серьезное нежелательное явление; ТЕАЕ = нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.</p>									

[00287] Наиболее распространенным SOC среди ТЕАЕ были нарушения со стороны нервной системы. Среди субъектов, получающих (R)-соединение 1, 4 (9,5%) субъекта испытывали головную боль (по 1 [11,1%] субъекту в каждой из группы лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли, группы лечения с помощью 5,0 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли и группы лечения с помощью 0,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли и 1 [16,7%] субъект в группе лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли); 3 (7,1%) субъекта испытывали постуральное головокружение (РТ-термин постурального головокружения) (1 [11,1%] субъект в группе лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли и 2 [33,3%] субъекта в группе лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли); и 2 (4,8%) субъекта

испытывали головокружение (1 [11,1%] субъект в группе лечения с помощью 5,0 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли и 1 [16,7%] субъект в группе лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли).

[00288] Все другие ТЕАЕ, которые наблюдались у субъектов, получающих (R)-соединение 1, наблюдались у 1 субъекта в каждом случае и являлись следующими: предобморочное состояние (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли), раздражение глаз (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли), боль в верхней части живота (группа лечения с помощью 5,0 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли), запор (группа лечения с помощью 1,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли), вирусная инфекция (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли), ринит (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли), боль в спине (группа лечения с помощью 5,0 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли), тревожность (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли), сухость в горле (группа лечения с помощью 2,5 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли) и дисфония (группа лечения с помощью 5,0 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с низким содержанием соли).

[00289] Среди субъектов, получающих плацебо, 1 (12,5%) субъект (диета с нормальным содержанием соли) испытывал palpitations, 1 (16,7%) субъект (диета с низким содержанием соли) испытывал желудочковую тахикардию, и 1 (16,7%) субъект (диета с низким содержанием соли) испытывал тошноту.

Безопасность

[00290] Лечение с помощью (R)-соединения 1 было безопасным и хорошо переносилось. Не наблюдалось летальных исходов, SAE или случаев прекращения лечения вследствие ТЕАЕ, и не наблюдалось заметного увеличения частоты возникновения или тяжести АЕ при увеличении доз. Большая часть ТЕАЕ были легкими по степени тяжести. Не наблюдалось клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем лабораторных параметров во время исследования и клинически значимых изменений результатов физикального осмотра или клинически значительных изменений результатов ЭКГ в 12 отведениях во время исследования, в том числе не наблюдалось значимых изменений QTcF.

Обсуждение

[00291] Исследование проводили путем возрастания доз с проверками промежуточных данных для того, чтобы обеспечить безопасность субъектов при увеличении уровней дозы, и исследуемые уровни дозы предназначались для определения характеристик безопасности, PK и PD для (R)-соединения 1 в значимом диапазоне доз. Продолжительность введения доз бала рассчитана для достижения устойчивых PK и PD эффектов. Субъекты в 2 исходных когортах придерживались диеты с низким содержанием соли с целью стимулирования уровней альдостерона и обеспечения возможности оценки безопасности у потенциального пациента, который может соблюдать диету с низким содержанием соли. Субъекты в этих когортах также проходили процедуру стимуляции с помощью АСТН, которая обеспечивала увеличение уровней как альдостерона, так и кортизола, позволяя оценить специфичность (R)-соединения 1 в отношении альдостеронсинтазы. Для последующих когорт, получающих равные или более низкие дозы (когорты 3-5), применялась диета с нормальным содержанием соли.

[00292] Введение (R)-соединения 1 один раз в сутки в течение 10 дней было безопасным и хорошо переносилось здоровыми субъектами. Не наблюдалось летальных исходов, SAE или случаев прекращения лечения вследствие TEAE, и не наблюдалось заметного увеличения частоты возникновения или тяжести АЕ при увеличении доз. Наиболее распространенным SOC среди TEAE были нарушения со стороны нервной системы. Среди субъектов, получающих (R)-соединение 1, 4 (9,5%) субъекта испытывали головную боль, 3 (7,1%) субъекта испытывали постуральное головокружение (PT постурального головокружения), и 2 (4,8%) субъекта испытывали головокружение. Все TEAE были легкими по степени тяжести, за исключением 1 (7,1%) субъекта в группе по изучению общих объединенных результатов для плацебо, который получал плацебо в условиях диеты с низким содержанием соли, который испытывал умеренное TEAE, представляющее собой желудочковую тахикардию, которое сочли связанным с исследуемым лекарственным средством. В целом, не наблюдалось клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем лабораторных параметров во время исследования; однако, наблюдались отдельные отклоняющиеся от нормы значения уровня натрия и калия, обусловленные, вероятно, комбинацией предусмотренных протоколом диетических требований в отношении натрия и эффектов (R)-соединения 1. Не наблюдалось клинически значимых изменений результатов физикального осмотра или клинически значительных изменений результатов ЭКГ в 12 отведениях во время исследования, в том числе не наблюдалось значимых изменений QTcF.

[00293] В соответствии с результатами предыдущего исследования SAD, уровни (R)-соединения 1 увеличивались с увеличением дозы явно пропорционально дозе в

исследуемом диапазоне доз. После перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывалось с пиковыми концентрациями, наблюдаемыми, как правило, в пределах 4 часов после введения дозы. Воздействие медленно снижалось от пикового значения с заметным двухфазным характером со средним значением длительного $t_{1/2}$, находящимся в диапазоне от примерно 26 часов до 31 часов, и в равновесном состоянии воздействие составляло $\frac{1}{2}$, как правило, примерно 2-2,5-кратно больше, чем после введения однократной дозы. В среднем примерно 7% (в диапазоне от 6,3% до 10,8% в группах лечения) дозы (R)-соединения 1 определялось в моче в неизменном виде. Уровни (R)-соединения 1-М, первичного метаболита (R)-соединения 1, увеличивались с увеличением дозы и составляли в среднем от 8,0% до 11% от исходного соединения на основании C_{max} и от 10% до 22% от исходного соединения на основании AUC_{0-inf} в равновесном состоянии. После введения исходной дозы (R)-соединения 1 пиковые концентрации первичного метаболита достигались более медленно (медианное значение T_{max} находилось в диапазоне от примерно 4 часов до 24 часов в группах лечения) по сравнению с равновесным состоянием, когда пиковые концентрации первичного метаболита наблюдались в пределах 4 часов. Подобно исходному соединению концентрации (первичного метаболита в плазме крови в целом снижались от пикового значения медленно со средним значением длительного $t_{1/2}$, находящимся в диапазоне от примерно 31 часов до 38 часов. В равновесном состоянии воздействие (оцененное на основании значений RC_{max} и R_{AUC}) было примерно в 2,4-3,5 раза больше, чем после введения однократной дозы.

[00294] PD-результаты данного исследования подтверждают способность (R)-соединения 1 заметно снижать уровни альдостерона в условиях как диеты с низким содержанием соли, так и диеты с нормальным содержанием соли при дозах, составляющих $>0,5$ мг, при этом (R)-соединение 1 индуцирует дозозависимое снижение уровней альдостерона в плазме крови по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с плацебо. Эффекты были заметны после введения исходной дозы и сохранялись на протяжении всего 10-дневного периода введения доз. Эффект (R)-соединения 1 в отношении альдостерона при дозах $\geq 1,5$ мг наблюдали как при наличии, так и в отсутствие стимуляции с помощью Cortrosyn со снижением среднего значения AUC_{0-12} ч на от 70% до 85%, как правило, наблюдаемым по сравнению с исходным уровнем. Уровни промежуточных предшественников альдостерона, 18-гидрокортикостерона и кортикостерона, демонстрировали поэтапные изменения, указывающие на прогрессирующее влияние ингибирования CYP11B2 на путь синтеза альдостерона. Конкретно, уровни 18-гидрокортикостерона (ближайшего предшественника

альдостерона) были в целом сопоставимыми или сниженными по сравнению с исходным уровнем, но в меньшей степени, чем наблюдаемое снижение уровней альдостерона. Уровни кортикостерона, который находится выше в каскаде относительно альдостерона, увеличивались явным дозозависимым образом. Наконец, уровни 11-дезоксикортикостерона, исходного предшественника альдостерона, демонстрировали умеренное повышение значений перед введением дозы по сравнению с исходным уровнем, при этом изменения были наиболее явными в условиях диеты с низким содержанием соли, при которой субъекты также проходили тест со стимуляцией кортизолом. Однако, степень увеличения уровней 11-дезоксикортикостерона перед введением дозы была минимальной (2-3-кратной) по сравнению со степенью увеличения, которая наблюдалась ранее при применении другого ингибитора альдостеронсинтазы (LCP1699), где уровни 11-дезоксикортикостерона перед введением дозы увеличивались до 10-кратных.

[00295] Результаты данного исследования указывают на то, что селективность в отношении альдостеронсинтазы поддерживалась посредством повторного введения дозы, так как уровни кортизола и 11-дезоксикортизола (которые опосредованы исключительно CYP11B1) оставались не подвергаемыми влиянию (R)-соединения 1, что указывает на отсутствие нежелательных эффектов (R)-соединения 1 на эти стероиды, даже при стимуляции с помощью АСТН.

[00296] Условия диеты с низким содержанием соли (когорты 1 и 2) приводили к увеличению уровня АСТН. Увеличение было несколько более выраженным у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. Однако, после введения (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли (R)-соединение 1 приводило к явному дозозависимому снижению уровня АСТН. Напротив, снижение уровня альдостерона, которое наблюдалось при применении LCP1699, неизменно ассоциировалось с соответствующим увеличением уровня АСТН.

[00297] Изменения соответствующих лабораторных показателей, а также веса тела и ВМІ соответствовали ожидаемым в присутствии ингибитора альдостеронсинтазы. Наблюдались легкое дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и повышение уровней калия в плазме крови с соответствующими изменениями уровней натрия и калия в моче. Следует отметить, что, несмотря на первоначальное увеличение соотношения натрий:калий в моче, указывающее на то, что потеря натрия с мочой превышает задержку калия, это соотношение нормализовалось ко дню 10, что свидетельствует о том, что баланс между выведением натрия и всасыванием калия был восстановлен. Изменение соотношения натрий:калий, по-видимому, опосредовано более

высоким выведением натрия с мочой в день 1 по сравнению с выведением натрия с мочой в день 10, в то время как уровень калия, по-видимому, не изменяется на протяжении 10-дневного периода лечения.

[00298] В соответствии с наблюдениями для других средств, воздействующих на RAAS, увеличение уровней азота мочевины и креатинина в крови также наблюдали после введения (R)-соединения 1 наряду с легким снижением (<15%) скорости клубочковой фильтрации. Наличие увеличенного соотношения азот мочевины:креатинин в крови со сниженной скоростью клубочковой фильтрации свидетельствует о том, что, свидетельствует о том, что (R)-соединение 1 оказывает легкий диуретический эффект. Наконец, у субъектов, получающих (R)-соединение 1, наблюдалось более выраженное снижение веса тела и ВМІ по сравнению с субъектами, получающими плацебо, вероятно, обусловленное ранее отмеченными легкими диуретическими эффектами. Значения в целом возвращались к исходному уровню при визите для последующего наблюдения.

[00299] Хотя исследование проводили у здоровых субъектов, где существенные изменения ВР, вероятно, не будут выявлены, результаты данного исследования демонстрировали некоторые незначительные тенденции к небольшому снижению, индуцированному исследуемым лекарственным средством, значений ВР в положении сидя и ВР в ортостатическом положении после введения (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо, хотя не наблюдалось четкой зависимости от дозы для изменений, связанных с (R)-соединением 1. Кроме того, изменения ВР при переходе из положения лежа на спине в положение стоя были меньшими в день 10 по сравнению с исходным уровнем во всех группах лечения ((R)-соединение 1 и плацебо). Однако, снижение было в целом большим у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо, в частности в случае SBP. Аналогичным образом, увеличение частоты сердечных сокращений, наблюдаемое через 1 минуту после перехода из положения лежа на спине в положение стоя, было более выраженным у субъектов, получающих (R)-соединение 1, по сравнению с субъектами, получающими плацебо. Хотя не наблюдалось четких и последовательных связанных с дозой тенденций, наиболее выраженные изменения частоты сердечных сокращений при нахождении в положении стоя в течение 1 минуты, как правило, отмечали при уровне дозы (R)-соединения 1, составляющем 5 мг.

[00300] В совокупности результаты текущего исследования указывают на то, что (R)-соединение 1 по-прежнему обеспечивает перспективное лечение при применении один раз в сутки в отношении негативного влияния повышенного уровня альдостерона на здоровье. Молекула демонстрировала предпочтительный профиль безопасности, желательные и

предсказуемые PK-свойства и PD-характеристики, свидетельствующие о потенциальных благоприятных эффектах в целевых популяциях пациентов при дозах >0,5 мг в сутки.

Фармакокинетика

[00301] Фармакокинетика (R)-соединения 1 в плазме крови при введении однократных и многократных доз. Определяли характеристики PK-профилей (R)-соединения 1 при введении однократных и многократных доз у здоровых субъектов в исследованиях фазы 1. На фигуре 7 показаны профили средней концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови в зависимости от времени после перорального введения однократных доз (R)-соединения 1 в диапазоне от 1 мг до 360 мг (в условиях диеты с низким содержанием соли) и в равновесном состоянии в пределах диапазона от 0,5 мг до 5 мг (в условиях диеты с низким и/или нормальным содержанием соли). После перорального введения (R)-соединение 1 быстро всасывается с пиковыми концентрациями, наблюдаемыми в пределах 3 часов после введения дозы (диапазон от 0,5 до 4 часов). Концентрации (R)-соединения 1 снижаются от пикового значения с заметным двухфазным характером с длительным средним периодом $t_{1/2}$, находящимся в диапазоне от примерно 26 до 31 часов.

Абсолютная биодоступность

[00302] Профили концентрации (R)-соединения 1 в плазме крови в зависимости от времени после IV введения дозы, составляющей 3 мг, представлены на фигуре 8. Для (R)-соединения 1 в дозе, составляющей 3 мг, была определена абсолютная биодоступность, составляющая 97,9%.

[00303] Относительную биодоступность таблетированного состава, предназначенного для применения в будущих клинических исследованиях, по сравнению с раствором (R)-соединения 1 для перорального применения, вводимым при SAD и MAD, оценивали после введения однократной дозы каждого состава, составляющей 5 мг. Профили средней (+SD [стандартное отклонение]) концентрации в плазме крови в зависимости от времени после введения раствора для перорального применения и таблетированных составов представлены на фигуре 9.

[00304] Средние (SD) PK-параметры (R)-соединения 1 после введения раствора для перорального применения и таблетированных составов представлены в таблице 12.

Таблица 12. Обобщенные данные и анализ фармакокинетических параметров раствора для перорального применения и таблетки на основе (R)-соединения 1

PK-параметр	Статистический показатель	5 мг (R)-соединения 1	
		Раствор для перорального применения	Таблетка
C_{max} (нг/мл)	N	14	14
	Среднее значение (SD)	53,886 (11,6813)	53,136 (9,7104)
	GM (геом. CV%)	52,727 (21,9)	52,310 (18,6)
	Геом. среднее значение, определенное по методу LS [1]	52,12	52,76
	Соотношение геом. средних значений, определенных по методу LS (таблетка/раствор)	101,2	
	90% CI для соотношения [2] (%)	95,40, 107,41	
AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	N	14	14
	Среднее значение (SD)	1648,853 (371,9217)	1618,128 (384,1689)
	GM (геом. CV%)	1610,025 (23,1)	1577,696 (23,5)
	Геом. среднее значение, определенное по методу LS [1]	1584,82	1620,23
	Соотношение геом. средних значений, определенных по методу LS (таблетка/раствор)	102,2	
	90% CI для соотношения [2] (%)	99,10, 105,47	
AUC_{0-inf} (нг·ч/мл)	N	14	14
	Среднее значение (SD)	1752,676 (425,2480)	1721,792 (444,8871)
	GM (геом. CV%)	1705,336 (24,8)	1671,781 (25,4)
	Геом. среднее значение, определенное по методу LS [1]	1681,33	1718,54

	Соотношение геом. средних значений, определенных по методу LS (таблетка/раствор)	102,2	
	90% CI для соотношения [2] (%)	98,95, 105,59	
AUCэкстраполированная (%)	N	14	14
	Среднее значение (SD)	5,565 (2,2131)	5,600 (2,3669)
	GM (геом. CV%)	5,018 (56,4)	4,995 (59,7)
T _{max} (ч)	N	14	14
	Медианное значение (мин., макс.)	2,500 (1,00, 3,50)	3,000 (0,50, 4,07)

Примечание 1: геом. CV% = $100 \times (\exp[SD^2]-1)^{0,5}$, где SD представляло собой SD из логарифмически преобразованных данных.

Примечание 2: модель ANOVA включает лечение, последовательность и период в качестве фиксированных эффектов, и субъектов, введенных в последовательность, в качестве случайного эффекта. Чтобы включить субъекта в анализ данного параметра, требовалось, чтобы у него был поддающийся вычислению PK-параметр для обоих видов лечения.

1. Геом. средние значения, определенные по методу LS, представляли собой средние значения, определенные по методу LS, из смешанной модели, представленные после обратного преобразования в первоначальный масштаб.
2. 90% CI представляют после обратного преобразования в первоначальный масштаб.

ANOVA представляет собой дисперсионный анализ; AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени за время от 0 до бесконечности; AUC_{0-t} представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному измерению концентрации; AUC_{экстраполированная} представляет собой экстраполированный процент площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; CI = доверительный интервал;

C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови; CV представляет собой коэффициент вариации; геом. представляет собой геометрический; GM представляет собой среднее геометрическое значение; ч представляет собой часы; LS представляет собой метод наименьших квадратов; макс. представляет собой максимум; мин. представляет собой минимум; PK представляет собой фармакокинетические

параметры; SD представляет собой стандартное отклонение; T_{max} представляет собой время достижения максимальной концентрации в плазме крови.

Альдостерон и предшественники

Однократная доза при стимуляции с помощью Cortrosyn

[00305] (R)-Соединение 1 вызывало дозозависимое снижение уровней альдостерона в плазме крови по сравнению с исходным уровнем в день -1 и по сравнению с плацебо, при этом максимальный эффект достигался при уровне дозы, составляющем 10 мг (снижение на от примерно 85% до 90% по сравнению с днем -1). Данный эффект наблюдали как при измерении показателей после стимуляции с помощью Cortrosyn (временной интервал от 0 до 4 часов), так и при постоянном пиковом значении уровня альдостерона (временной интервал от 4 до 12 часов) (см. фигуру 10).

[00306] Примечания. Уровни альдостерона в плазме крови, которые были ниже предела количественного определения, были установлены как нижний предел значения количественного определения (5 пг/мл), чтобы обеспечить возможность дальнейшего расчета.

[00307] Стимуляцию с помощью Cortrosyn проводили в день -1 и день 1 через 1 час после введения дозы, и она индуцировала пиковое значение уровня альдостерона в плазме крови во временном интервале от 0 до 3 ч.

[00308] Как в день -1, так и в день 1, через 6 часов после введения дозы субъектов просили постоять в течение 30 минут, что индуцировало пиковое значение уровня альдостерона в плазме крови во временном интервале от 4 до 12 ч.

[00309] Снижение уровней альдостерона в плазме крови было ассоциировано с дозозависимым снижением экскреции с мочой как альдостерона, так и тетрагидроальдостерона, которое начиналось в день 1 и оставалось постоянным в день 2. Близкий к максимальному эффект изменения экскреции альдостерона с мочой также достигался при дозе 10 мг.

[00310] Уровни предшественников альдостерона оставались неизменными до доз ≥ 90 мг, после чего уровень 11-DOC (предшественник как альдостерона, так и кортизола) начал увеличиваться, в то время как уровни кортикостерона оставались неизменными, что позволяет предположить частичное ингибирование данного пути при дозах, значительно превышающих ожидаемый терапевтический диапазон.

[00311] На фигуре 11 и фигуре 12 показаны графики средних концентраций 11-дезоксикортикостерона в зависимости от времени при лечении в группах лечения с диетой с нормальным содержанием соли и диетой с низким содержанием соли соответственно, для популяции для определения PD-параметров. Лечение (R)-соединением 1 приводило к

повышению уровня 11-дезоксикортикостерона в день 10 по сравнению с днем -1 в группах лечения как с диетой с нормальным содержанием соли, так и с диетой с низким содержанием соли, а также в присутствии и в отсутствие стимуляции с помощью Cortrosyn.

[00312] Диетические пределы натрия и калия во время вводного периода для когорты 1 составляли от 50 до 60 мЭкв Na⁺/сутки и от 70 до 100 мЭкв K⁺/сутки соответственно. В день 1 периода лечения диетические ограничения изменяли на от 65 до 70 мЭкв Na⁺/сутки и на от 70 до 100 мЭкв K⁺/сутки для когорты 1 и они оставались такими до завершения периода лечения. Эти пределы от 65 до 70 мЭкв Na⁺/сутки и от 70 до 100 мЭкв K⁺/сутки применяли к когорте 2 с начала вводного периода до завершения периода лечения. В обеих когортах по мере необходимости в индивидуальном порядке вносили дополнительные незначительные изменения в потребление соли для контроля уровней электролитов.

Множественная доза

[00313] После введения множественных доз (R)-соединения 1, составляющих ≤ 5 мг, не наблюдали явных различий в уровнях кортизола или 11-дезоксикортизола по сравнению с плацебо ни в день 1, ни в день 10. Эти данные согласуются при наличии стимуляции с помощью Cortrosyn (которая имело место в группах лечения с диетой с низким содержанием соли) и в отсутствие стимуляции (группы с диетой с нормальным содержанием соли) (таблица 13).

Таблица 13. Анализ AUC₀₋₁₂ расчетного изменения в процентах по сравнению с исходным уровнем кортизола и 11-дезоксикортизола в плазме крови

Кортизол	Параметр/группа лечения		День 1		День 10	
			Среднее значение, определенное по методу LS	90% CI	Среднее значение, определенное по методу LS	90% CI
	Диета с нормал	0,5 мг	-4,43	(-17,45, 10,65)	-19,53	(-32,41, -4,20)

	(R)- Соединение 1	ыным содержанием соли	1,5 мг	0,62	(-12,02, 15,06)	-4,45	(-18,35, 11,82)
			2,5 мг	-0,52	(-15,60, 17,24)	-9,23	(-26,53, 12,13)
		Диета с низким содержанием соли	2,5 мг	-3,91	(-12,16, 5,11)	-38,02	(-47,51, -26,81)
			5,0 мг	4,04	(-4,64, 13,50)	-37,25	(-46,59, -26,27)
	Объединенные результаты для плацебо	Диета с нормальным содержанием соли		2,66	(-12,25, 20,11)	2,10	(-16,70, 25,15)
		Диета с низким содержанием соли		12,79	(1,55, 25,26)	-38,72	(-49,54, -25,58)
11- Дезоксикортизол	(R)- Соединение 1	Диета с нормальным содержанием соли	0,5 мг	-0,57	(-11,10, 11,20)	-6,77	(-20,52, 9,35)
			1,5 мг	2,39	(-7,58, 13,44)	1,82	(-12,00, 17,81)
		2,5 мг	12,73	(-0,62, 27,88)	-2,72	(-20,03, 18,34)	
		Диета с низким содержанием соли	2,5 мг	21,63	(12,44, 31,56)	-25,69	(-33,76, -16,63)
		5,0 мг	36,67	(26,85, 47,24)	18,84	(6,56, 32,54)	
		Объединенные результаты для плацебо	Диета с нормальным содержанием соли		3,15	(-8,71, 16,54)	6,18
	Диета с низким		33,04	(21,43, 45,76)	-40,69	(-48,11, -32,21)	

		содержанием соли				
<p>Измерения после досрочного прекращения приема исследуемого лекарственного средства субъектом были исключены. Средние значения, определенные по методу LS, и 90% CI получали с применением модели ANOVA по изменению AUC от исходного уровня (день -1) до дней от 1 до 10. Значения AUC перед анализом подвергали логарифмическому преобразованию, и оценки модели возводили в степень, чтобы представить оценки модели в исходном масштабе. ANOVA представляет собой дисперсионный анализ; AUC₀₋₁₂ представляет собой площадь под кривой зависимости фармакодинамического эффекта от времени за время от 0 до 12 часов после введения дозы; CI представляет собой доверительный интервал; LS представляет собой метод наименьших квадратов.</p>						

[00314] В соответствии с наблюдениями в отношении данных AUC для кортизола, (R)-соединение 1 не оказывало явного эффекта на ответ на стимуляцию с помощью Cortrosyn, при этом ответы в день 1 и день 10 у субъектов, получавших лечение (R)-соединением 1, были схожими с их ответом на исходном уровне и с ответом у субъектов, получающих плацебо.

Безопасность (R)-соединения 1 для людей

[00315] Об АЕ сообщалось у небольшого количества субъектов, и их частота не зависела от дозы (таблица 14). Никаких серьезных АЕ, SAE, случаев синдрома отмены вследствие АЕ или летальных исходов отмечено не было. В целом, наиболее частыми АЕ при разных уровнях доз, о которых сообщалось, были головная боль, назофарингит, диарея и тошнота; однако единственными явлениями, о которых сообщил более чем 1 субъект при любом уровне дозы, были зубная боль (2 субъекта [12,5%] при применении плацебо), назофарингит (2 субъекта [12,5%] при применении плацебо) и головная боль (2 субъекта [33,3%] при применении 180 мг). Большинство АЕ считались не связанными с исследуемым лекарственным средством. Сообщалось о двух случаях умеренного гастроэнтерита (при применении 180 мг и плацебо), а все остальные АЕ были легкой степени тяжести.

Таблица 14. Обзор нежелательных явлений: часть 1

Тип АЕ	Количество (%) субъектов							
	1 мг	3 мг	10 мг	30 мг	90 мг	180 мг	360 мг	Плацебо
	N=9	N=9	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=16
Любое АЕ	1 (11,1)	3 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	9 (56,3)

АЕ, связанное с лекарственным средством	0	0	2 (33,3)	0	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (6,3)
АЕ представляет собой нежелательное явление; N представляет собой количество субъектов.								

[00316] Сообщалось об отдельных явно отклоняющихся от нормы лабораторных значениях в отношении безопасности, но профиля зависимости от дозы не наблюдалось. Не сообщалось о каких-либо АЕ, связанных с явно отклоняющимися от нормы лабораторными значениями в отношении безопасности. Среднее снижение уровня гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, осмоляльности мочи и удельного веса мочи наблюдалось при всех уровнях доз, включая плацебо, но без четкой зависимости от дозы.

[00317] Никаких клинически значимых или дозозависимых изменений параметров ЭКГ, основных показателей жизненно важных функций или визуальных оценок с течением времени не наблюдалось. Временное снижение ВВ наблюдалось в группах активного лечения по сравнению с плацебо, но без зависимости от дозы.

[00318] Не наблюдалось дозозависимого увеличения частоты АЕ (таблица 15). Ни о каких серьезных АЕ, SAE, случаях синдрома отмены вследствие АЕ или летальных исходах не сообщалось. Большая часть субъектов сообщила об АЕ при дозе, составляющей 3 мг (75%), при IV введении, по сравнению с любой из доз, вводимых перорально (максимум 66,7% при применении 3 мг при диете с низким содержанием соли и при применении 10 мг при диете как с низким, так и нормальным содержанием соли). В целом, наиболее частыми АЕ, о которых сообщалось, были назофарингит, астения и головокружение. АЕ, о которых сообщил более чем 1 субъект при любом уровне дозы и при соблюдении диеты с любым содержанием соли, представляли собой астению (2 субъекта [33,3%] при применении 10 мг при диете с низким содержанием соли, 2 субъекта [33,3%] при применении плацебо при диете с низким содержанием соли), назофарингит (3 субъекта [37,5%] при применении 3 мг IV, 2 субъекта [33,3%] при применении 10 мг при диете с низким содержанием соли), головокружение (2 субъекта [33,3%] при применении 3 мг при диете с низким содержанием соли) и боль в деснах (2 субъекта [33,3%] при применении 10 мг при диете с низким содержанием соли). Только 1 АЕ (головокружение), о котором сообщил субъект, получающий 10 мг (R)-соединения 1 в условиях диеты с нормальным содержанием соли, считалось связанным с исследуемым лекарственным средством. Один случай перелома копчика и один случай сотрясения мозга (оба

зарегистрированы у субъектов, которые получали дозу при IV введении) были умеренной степени тяжести, а все остальные АЕ были легкой степени тяжести.

Таблица 15. Обзор нежелательных явлений: часть 2

Тип АЕ	Количество (%) субъектов								
	1 мг	1 мг	3 мг	3 мг	3 мг	10 мг	10 мг	Плацебо	Плацебо
	(низкий)	(нормальный)	(низкий)	(нормальный)	IV	(низкий)	(нормальный)	(низкий)	(нормальный)
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=8	N=6	N=6	N=6	N=6
Любое АЕ	2 (33,3)	3 (50,0)	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (75,0)	4 (66,7)	4 (66,7)	2 (33,3)	3 (50,0)
АЕ, связанное с лекарственным средством	0	0	0	0	0	0	1 (16,7)	0	0

АЕ представляет собой нежелательное явление; низкий означает диету с низким содержанием соли; N представляет собой количество субъектов; нормальный означает диету с нормальным содержанием соли.

Источник: Отчет о клиническом исследовании WP28586

[00319] Не наблюдалось клинически значимых или дозозависимых изменений с течением времени в результатах лабораторного теста безопасности. Сообщалось об отдельных явно отклоняющихся от нормы лабораторных значениях в отношении безопасности, но профиля зависимости от дозы не наблюдалось. Среднее увеличение уровня гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов наблюдалось при всех уровнях дозы, за исключением плацебо при диете с низким содержанием соли. При каждом уровне дозы увеличение было больше в условиях диеты с нормальным содержанием соли, чем в условиях диеты с низким содержанием соли. Доза, составляющая 3 мг, вводимая IV, характеризовалась меньшим увеличением по сравнению с дозой, составляющей 3 мг, вводимой перорально (в условиях диеты как с низким, так и с нормальным содержанием соли). Снижение средней осмоляльности мочи и удельного веса мочи было отмечено при всех уровнях дозы, за исключением 1 и 3 мг в условиях диеты с низким содержанием соли.

[00320] Не наблюдалось клинически значимых тенденций изменения параметров ЭКГ или основных показателей жизненно важных функций с течением времени или между уровнями дозы. Средний ВВ снижался по сравнению с исходным уровнем при всех уровнях доз, включая плацебо, с дня 1 по день 4, и возвращался к норме при визите для последующего наблюдения. Снижение не было дозозависимым; однако большее снижение было отмечено во время диеты с низким содержанием соли по сравнению с диетой с нормальным содержанием соли для групп активного лечения.

[00321] (R)-Соединение 1, вводимое QD в течение 10 дней, хорошо переносилось здоровыми субъектами в условиях диеты с низким содержанием соли (2,5 мг и 5 мг (R)-соединения 1) и нормальным содержанием соли (0,5, 1,5 и 2,5 мг (R)-соединения 1). Не наблюдалось летальных исходов, SAE или TEAE, приводящих к отмене лечения. Наиболее распространенными TEAE после введения многократных доз (R)-соединения 1 были головная боль (4 субъекта), постуральное головокружение (3 субъекта) и головокружение (2 субъекта). TEAE в группе плацебо включали тошноту (1 субъект), неустойчивую желудочковую тахикардию (1 субъект) и palpitations (1 субъект). Все АЕ после введения (R)-соединения 1 носили легкий характер.

[00322] Общая частота возникновения АЕ у субъектов, получающих (R)-соединение 1, была сопоставима с таковой у субъектов, получающих плацебо, и не наблюдалось устойчивой тенденции к увеличению частоты возникновения или связи АЕ с увеличением дозы (таблица 16).

Таблица 16. Обзор нежелательных явлений после введения многократных доз (R)-соединения 1 при пероральном применении

	Количество (%) субъектов								
	0,5 м г, NS	1,5 м г, NS	2,5 м г, NS	2,5 м г, LS	5 мг, LS	Общее количество субъектов, принимающ их (R)- соединение 1	Плацеб о, NS	Плацеб о, LS	Общее количество субъектов, принимающ их плацебо
	N=9	N=9	N=6	N=9	N=9	N=42	N=8	N=6	14
Любое TEAE	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (50)	3 (33,3)	3 (33,3)	11 (26,2)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (21,4)

TEAE, связанное с лекарственн ым средством	1 (11,1)	0 (0)	2 (33,3)	2 (22,2)	1 (11,1)	6 (14,3)	1 (12,5)	2 (33,3)	3 (21,4)
TEAE представляет собой нежелательные явления, возникшие в ходе лечения; LS представляет собой низкое содержание соли; NS представляет собой нормальное содержание соли; N представляет собой количество субъектов.									

[00323] Не наблюдалось клинически значимых изменений с течением времени в результатах лабораторного теста безопасности. Сообщалось об отдельных заметных отклоняющихся от нормы лабораторных значениях в отношении безопасности, которые, вероятно, были обусловлены сочетанием предусмотренных протоколом диетических требований по потреблению натрия и эффектов (R)-соединения 1, но никакого дозозависимого профиля не наблюдалось. Наблюдались легкое дозозависимое снижение уровней натрия в плазме крови и повышение уровней калия в плазме крови с соответствующими изменениями уровней натрия и калия в моче. Следует отметить, что, несмотря на первоначальное увеличение соотношения натрий:калий в моче, указывающее на то, что потеря натрия с мочой превышает задержку калия, это соотношение нормализовалось ко дню 10, что свидетельствует о том, что баланс между выведением натрия и всасыванием калия был восстановлен. Изменение соотношения, по-видимому, опосредовано более высоким выведением натрия с мочой в день 1 по сравнению с выведением натрия с мочой в день 10, в то время как уровень калия, по-видимому, не изменяется на протяжении 10-дневного периода лечения.

[00324] В соответствии с наблюдениями для других средств, воздействующих на RAAS, увеличение уровней азота мочевины и креатинина в крови также наблюдали после введения (R)-соединения 1 наряду с легким снижением (<15%) скорости клубочковой фильтрации. Наличие повышенного соотношения азот мочевины:креатинин в крови при сниженной скорости клубочковой фильтрации свидетельствует о том, что (R)-соединение 1 оказывает легкий диуретический эффект. Наконец, у субъектов, получающих (R)-соединение 1, наблюдалось более выраженное снижение веса тела и индекса массы тела (BMI) по сравнению с субъектами, получающими плацебо, по всей вероятности благодаря ранее отмеченным умеренным диуретическим эффектам. Ко времени визита для последующего наблюдения значения вернулись к норме.

[00325] Не наблюдалось клинически значимых результатов ЭКГ, в том числе значимых изменений QTcF. Также не было клинически значимых изменений в основных

показателях жизненно важных функций. Тем не менее, присутствовали некоторые незначительные тенденции к небольшому индуцированному при приеме лекарственного средства снижению ВР в положении сидя и в ортостатическом положении и умеренному увеличению частоты сердечных сокращений в ортостатическом положении. Эти тенденции не всегда зависели от дозы, хотя наиболее выраженное влияние на частоту сердечных сокращений наблюдалось при уровне дозы, составляющем 5 мг.

[00326] Средний ВВ и индекс массы тела незначительно снижались (≤ 2 кг или $< 0,65$ кг/м²) по сравнению с исходным уровнем при всех уровнях дозы, включая плацебо, в течение периода лечения, а затем возвращались к норме при визите для последующего наблюдения. В наблюдаемом снижении не наблюдалось явной зависимости от дозы, однако снижение у субъектов, получающих (R)-соединение 1, было большим, чем у субъектов, получающих плацебо.

Пример 7

[00327] Плацебо-контролируемое исследование фазы 2 предназначено для оценки эффективности и безопасности многократных доз (R)-соединения 1 при лечении пациентов с гНТН при стабильном фоновом гипертензивном режиме. Эффективность будут анализировать по изменению параметров, представляющих собой SBP, DBP, РК и PD, по сравнению с исходным уровнем. АЕ будут контролировать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. Все пациенты будут получать свои фоновые антигипертензивные лекарственные препараты, если иное не будет запрошено в центральной аптеке с момента начала периода SB-RI (визит 3) до визита для завершения лечения (визит 11).

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Часть А

[00328] Цель: продемонстрировать, что по меньшей мере одна доза (R)-соединения 1 превосходит плацебо в отношении среднего изменения от исходного уровня SBP в положении сидя через 12 недель лечения у пациентов с гНТН.

[00329] Другие цели

[00330] ● Оценить изменение среднего значения DBP в положении сидя от исходного уровня при каждой выбранной дозе (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения у пациентов с гНТН; и

[00331] ● оценить процент пациентов, достигающих ответа со стороны ВР в положении сидя $< 130/80$ мм рт. ст. при каждой выбранной дозе (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения гНТН.

[00332] ● Оценить основные показатели жизненно-важных функций, ВР в положении стоя и частоту сердечных сокращений, результаты физикальных осмотров, электрокардиографию, измерение веса и клинические лабораторные оценки, в том числе стандартную химическую панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи;

[00333] ● оценить ТЕАЕ;

[00334] ● оценить ТЕАЕ, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;

[00335] ● оценить выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и

[00336] ● оценить изменение SBP и DBP в положении стоя (измеренное до введения дозы в клиническом центре) от исходного уровня до завершения лечения (визит 11).

[00337] Целью РК-PD-анализов является оценка взаимосвязей воздействие-ответ (фармакокинетика-фармакодинамика) (R)-соединения 1 с использованием показателей безопасности, PD и/или эффективности.

Часть В

[00338] Часть В представляет собой подисследование для определения характеристик РК (R)-соединения 1 у пациентов с гНТН и получения дополнительных данных для подтверждения цели РК-PD-анализов части А.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(i) Краткое изложение плана исследования

[00339] Данное исследование представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2 в параллельных группах с определением диапазона доз в 2 частях для оценки эффективности и безопасности многократных доз (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения у пациентов с гНТН.

[00340] Пациентов с гНТН будут определять как находящихся на стабильном режиме с ≥ 3 антигипертензивными средствами, 1 из которых является диуретиком, со средним значением ВР в положении сидя $\geq 130/80$ мм рт. ст.

[00341] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. За пациентами будут наблюдать в отношении эффективности и соблюдения режима лечения на протяжении всего периода двойного слепого лечения. PD-переменные, анализируемые в ходе исследования, могут включать без ограничения показатели уровня альдостерона и его предшественников, кортизола и его предшественника, PRA, а также расчет ARR и

UACR. РК-переменные, анализируемые в ходе исследования, будут включать концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любых измеренных метаболитов.

[00342] Пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за по меньшей мере 2 часа до каждого визита в клинический центр. Все визиты в клинический центр должны происходить с 6:00 до 11:00.

Часть А

[00343] Часть А представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 2 в параллельных группах с определением диапазона доз для оценки эффективности и безопасности многократных доз (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения у пациентов с гНТН.

(i) Адаптивный план

[00344] В течение периода двойного слепого лечения подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (2 активных [1 мг и 2 мг (R)-соединения 1] и 1 плацебо). После того, как примерно первые 25 рандомизированных пациентов в каждой группе достигнут примерно 4-недельного периода введения доз исследуемого лекарственного средства, новые данные будут оценены и будет сообщено о накопительных SAE. На основании оценок следующий уровень дозы), который необходимо исследовать, составляет 0,05 мг QD. Включение пациентов в исследование не будет прекращено во время первого обзора.

[00345] В часть А будут включены пациенты с использованием плана рандомизации, обеспечивающего примерно равное распределение между группами лечения по завершении исследования.

(ii) Визиты в ходе исследования

[00346] Часть А исследования будет состоять из 4 периодов:

[00347] ● период скрининга (скрининговый визит [визит 1] и телефонный звонок 1 [визит 2]) продолжительностью до 8 недель;

[00348] ● период SB-RI (визит 3) продолжительностью 2 недели;

[00349] ● период двойного слепого лечения (визиты 4-11) продолжительностью 12 недель; и

[00350] ● период последующего наблюдения (телефонный звонок 2 [визит 12]) продолжительностью до 1 недели.

[00351] Пациенты совершат всего по меньшей мере 12 визитов в течение периода, составляющего примерно 6 месяцев, в том числе 10 клинических визитов и 2 визита по телефону.

[00352] (iii) Период скрининга (визиты 1 и 2)

[00353] Пациенты предоставят информированное согласие во время скринингового визита (визит 1) и пройдут оценку в отношении критериев включения/исключения.

[00354] Пациенты, принимающие MRA или калийсберегающий диуретик (например, триамтерен, амилорид и т. п.) в качестве антигипертензивного средства, должны быть готовы прекратить прием данного средства для соответствия критериям включения в исследование. Прием калийсберегающего диуретика следует отменить и заменить отличным от калийсберегающего диуретиком. Если MRA является четвертым антигипертензивным средством, то нет необходимости начинать прием заместительного лекарственного препарата. Если MRA является третьим антигипертензивным средством, то необходимо начать прием заместительного лекарственного препарата. Все пациенты, которые продолжают стабильный режим из ≥ 3 антигипертензивных средств, в том числе принимают отличный от калийсберегающего диуретик, в течение по меньшей мере двух недель, будут соответствовать критериям участия в периоде SB-RI. С пациентами, соответствующими критериям, свяжутся посредством телефонного звонка 1 (визит 2), чтобы проинформировать их о квалификации исследования и запланировать период SB-RI.

[00355] При скрининге пациенты могут характеризоваться средним значением ВР в положении сидя $< 130/80$ мм рт. ст., если они принимают MRA как часть своего антигипертензивного режима; однако для соответствия критериям участия в исследовании среднее значение ВР в положении сидя должно составлять $\geq 130/80$ мм рт. ст. в период SB-RI (визит 3) после прекращения приема MRA, с заместительным лекарственным препаратом или без него.

[00356] Скрининговые лабораторные оценки, если они отклоняются от нормы, могут быть повторены один раз для целей соответствия критериям, прежде чем исключить пациента. Пациент, прошедший скрининг и не соответствующий критериям включения в исследование/исключения из исследования или критериям рандомизации (неудачный скрининг), может повторно пройти скрининг не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования.

(iv) Период SB-RI (визит 3)

[00357] Период SB-RI продлится примерно 2 недели (± 2 дня). Целью данного периода является определение того, является ли соблюдение режима приема лекарственного препарата фактором, препятствующим достижению пациентами целевого ВР.

[00358] Все пациенты будут получать свои фоновые антигипертензивные лекарственные препараты, если иное не будет запрошено в центральной аптеке с визита 3

по визит 11. Клинические центры отправят рецепты на фоновые антигипертензивные лекарственные препараты в центральную аптеку при визите 2 или за по меньшей мере 1 неделю до визита 3. Данные лекарственные препараты будут доставлены непосредственно в клинический центр. Фоновые антигипертензивные лекарственные препараты и исследуемое лекарственное средство (односторонне слепое плацебо) будут выданы при визите 3.

(v) Период двойного слепого лечения (визиты 4-11)

[00359] Измерения переменных эффективности и безопасности при рандомизации (визит 4) будут представлять собой "исходные" измерения. Измерения переменных эффективности и безопасности, зарегистрированные до введения исследуемого лекарственного средства в клиническом центре, будут представлять собой измерения "до введения дозы".

[00360] Пациенты с соблюдением режима лечения, составляющим $\geq 70\%$ и $\leq 120\%$ (на основании количеств пилюль), в отношении каждого антигипертензивного лекарственного препарата и исследуемого лекарственного средства в течение периода SB-RI и исходным средним значением ВР в положении сидя $\geq 130/80$ мм рт. ст. будут продолжать процедуры для соответствия критериям рандомизации.

[00361] Подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (2 активных [1 мг и 2 мг (R)-соединения 1] и 1 плацебо). После того, как примерно первые 25 рандомизированных пациентов в каждой группе достигнут примерно 4-недельного периода введения доз исследуемого лекарственного средства, новые данные оценивают и сообщают о накопительных SAE. На основании оценок следующий уровень дозы, который необходимо исследовать, составит 0,05 мг QD. После рассмотрения в часть А будут включены пациенты с использованием плана рандомизации, обеспечивающего примерно равное распределение между группами лечения по завершении исследования.

[00362] Выдачу исследуемого лекарственного средства ((R)-соединения 1 или плацебо) можно осуществлять в любое время, начиная с визита 4 и до визита 11. Клинические центры отправят рецепты на фоновые антигипертензивные лекарственные препараты в центральную аптеку при визите 4, и данные лекарственные препараты будут выданы при визите 5 или визите 6. Ожидается, что фоновый антигипертензивный режим пациента останется неизменным и не будет изменяться в течение периода лечения. В дни визитов в клинический центр пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу фоновых лекарственных препаратов против гипертензии дома и воздерживаться от приема исследуемого лекарственного средства. В клиническом центре пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства под

наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением дозы и отбора лабораторных образцов. Между визитами в клинический центр пациенты будут продолжать принимать исследуемое лекарственное средство QD перорально примерно в одно и то же время каждое утро. Оценку первичной конечной точки будут проводить по завершении лечения (визит 11).

[00363] Образцы крови перед введением дозы для PD-анализа будут собирать во время визитов 4, 7, 8 и 11. Образцы крови перед введением дозы для РК-анализа будут собирать во время визитов 8 и 11. Безопасность и соблюдение режима приема будут контролировать на протяжении всего периода двойного слепого лечения.

[00364] Мочу для измерения PD-параметров и уровня электролитов будут собирать, начиная за 24 часа до введения дозы при визите 4, а также за 24 часа до введения дозы при визите 11/ЕОТ.

[00365] (vi) Период последующего наблюдения (телефонный звонок 2, визит 12)

[00366] Пациентам будет назначен телефонный звонок 2 (визит 12) через 1 неделю ± 3 дня после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства для оценки нежелательных явлений (АЕ) и сопутствующих лекарственных препаратов, в том числе фонового антигипертензивного режима после завершения исследования.

[00367] Визиты в ходе исследования будут проводить в соответствии с графиком процедур. См. таблицы 17А и 17В.

Таблица 17А. ГРАФИК ПРОЦЕДУР

	Период скрининга		SB-RI
	Скрининговые й визит	Телефонный звонок ¹	Период
Визит^а	1	2	3
Неделя	От -10 до -2	От -4 до -2	От -2 до 1
День	От -70 до -14	От -28 до -14	От -14 до 1
	(± 2)	(± 2)	(± 2)
(\pmВременной промежутков для визита)			
Информирование согласие ^b	X		
Включение/исключение ^c	X		X
Демографические характеристики	X		

Медицинский/хирургический анамнез	X		
Нежелательные явления	X	X	X
Предыдущие/сопутствующие лекарственные препараты	X ^g	X	X
Вес, рост и ВМГ ^h	X		X
Основные показатели жизненно-важных функций ⁱ	X		X
ВР ⁱ в положении сидя	X ^j		X
ВР в положении стоя и частота сердечных сокращений ^l	X		X
Полный физикальный осмотр ^m	X		
Ограниченный физикальный осмотр ⁿ			X
ЭКГ в 12 отведениях ^o	X		
Анализ мочи	X		X
Стандартная химическая панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови	X		X
HbA1c	X		
Скрининг в отношении HIV, HBsAg, HCV	X		
Тест на беременность ^p	X		
FSH ^q	X		
Выдача исследуемого лекарственного средства			X ^w
Выдача антигипертензивных лекарственных			X

препаратов		
Введение исследуемого лекарственного средства ^y		X
Консультирование по вопросам соблюдения режима приема	X	X
Предоставление инструкций для следующего визита ^{dd}	X	X
Предоставление материалов для следующего 24-часового сбора мочи ^{gg}		X

a. Внеплановые визиты могут быть запланированы в любое время в течение периода исследования. b. Письменное информированное согласие должно быть получено до выполнения каких-либо процедур, специфических для протокола. c. Скрининговые лабораторные оценки, если они отклоняются от нормы, могут быть повторены один раз для целей соответствия критериям участия, прежде чем исключать пациента. Пациент, прошедший скрининг и не соответствующий критериям включения в исследование/исключения из исследования или критериям рандомизации (неудачный скрининг), может повторно пройти скрининг не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования. g. Пациенты, принимающие MRA или калийсберегающий диуретик (например, триамтерен, амилорид и т. п.) в качестве антигипертензивного средства, должны быть готовы прекратить прием данного средства для соответствия критериям участия в исследовании. Прием калийсберегающего диуретика следует отменить и заменить отличным от калийсберегающего диуретиком. Если MRA является четвертым антигипертензивным средством, то нет необходимости начинать прием заместительного лекарственного препарата. Если MRA является третьим антигипертензивным средством, то необходимо начать прием заместительного лекарственного препарата. Все пациенты, которые продолжают стабильный режим из ≥ 3 антигипертензивных средств, в том числе принимают отличный от калийсберегающего диуретик, в течение по меньшей мере двух недель, будут соответствовать критериям участия в периоде SB-RI. h. Значения роста будут собирать только во время скрининга и использовать для расчета

ВМІ при последующих визитах. i. Перед измерением основных показателей жизненно-важных функций и ВР пациенту следует посидеть в кабинете для осмотра в течение по меньшей мере 5 минут. j. ВР будут измерять в обеих руках (3 раза/рука) с использованием манжеты подходящего размера для выявления возможных различий в латерализации. Руку с более высоким средним значением будут затем использовать для проведения скрининговых измерений ВР (через по меньшей мере 5 минут после определения латерализации) и для всех последующих измерений. l. После определения ВР в положении сидя пациента попросят встать, и через 60 секунд будут проведены однократные измерения ВР в положении стоя и частоты сердечных сокращений. m. Полный физикальный осмотр будет состоять из общего обследования, обследования кожи, головы, глаз, ушей, рта, ротоглотки, шеи, сердца, легких, живота, конечностей и нервно-мышечной системы. n. Ограниченный физикальный осмотр будет состоять из как минимум общего обследования, обследования кожи, сердца, легких и живота. o. Выполнение ЭКГ в 12 отведениях после того, как пациент находился в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 10 минут и после измерения основных показателей жизненно-важных функций и ВР. p. Пациентам женского пола с детородным потенциалом (в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутым хирургической стерилизации) будут проводить сывороточные тесты на беременность во время скрининга, визитов при ЕОТ и ЕТ. РОС-тест на беременность будут проводить при рандомизации (визит 4) для оценки соответствия критериям участия. q. Уровни FSH будут измерять только у пациентов женского пола, находящихся в постменопаузальном периоде в течение по меньшей мере 1 года на момент скрининга и не подвергнутых хирургической стерилизации. w. Исследуемое лекарственное средство (односторонне слепое плацебо) будут выдавать в течение периода SB-RI, и для большинства пациентов введение дозы исследуемого лекарственного средства будет завершено за 1 день до визита 4. y. Во время визитов в клинический центр пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство в клинике под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением доз и отбора лабораторных образцов. Начиная со следующего утра, пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство перорально QD дома примерно в одно и то же время каждое утро. z. Персонал центра определит соблюдение режима лечения на основании количеств пилюль. Между визитами в клинический центр персонал центра будет использовать электронный дневник, чтобы гарантировать соблюдение пациентом фонового

средства ^y								
Оценка соблюдения режима лечения ^z	X	X	X	X	X	X	X	X
Консультирование по вопросам соблюдения режима приема	X	X	X	X	X	X	X	
Сбор неиспользованного исследуемого лекарственного средства	X							X
Предоставление инструкций для следующего визита ^{dd}	X	X	X	X	X	X	X ^{ee}	
Образец для определения PGx ^{ff}	←-----X-----→							
Предоставление материалов для следующего 24-часового сбора мочи ^{gg}							X	
Получение образца из 24-часового сбора мочи ^{hh}	X							X

a. Внеплановые визиты могут быть запланированы в любое время в течение периода исследования. c. Скрининговые лабораторные оценки, если они отклоняются от нормы, могут быть повторены один раз для целей соответствия критериям участия, прежде чем исключать пациента. Пациент, прошедший скрининг и не соответствующий критериям включения в исследование/исключения из исследования или критериям рандомизации (неудачный скрининг), может повторно пройти скрининг не менее чем через 5 дней после последнего визита в ходе исследования. d. Пациенты должны соответствовать критериям рандомизации в дополнение к критериям включения/исключения. h. Значения роста будут собирать только во время скрининга и использовать для расчета ВМІ при последующих визитах. i. Перед измерением основных показателей жизненно-важных функций и ВР пациенту следует посидеть в

кабинете для осмотра в течение по меньшей мере 5 минут. k. Если разница между самым низким и самым высоким измерением SBP составляет >15 мм рт. ст., то следует выполнить дополнительные измерения. Последние 3 последовательных согласующихся измерения SBP будут усреднены для определения окончательного значения, которое будет использовано для оценки соответствия критериям рандомизации. Если разница между самым низким и самым высоким измерением SBP составляет >20 мм рт. ст. после в целом 6 измерений, то измерения не будут использованы для оценки соответствия критериям участия в исследовании, но измерения могут быть повторно оценены через по меньшей мере 72 часа. Если разница между самым низким и самым высоким значением SBP остается на уровне >20 мм рт. ст. после 6 измерений при последующей оценке, то пациент будет исключен из исследования.

l. После определения ВР в положении сидя пациента попросят встать, и через 60 секунд будут проведены однократные измерения ВР в положении стоя и частоты сердечных сокращений.

m. Полный физикальный осмотр будет состоять из общего обследования, обследования кожи, головы, глаз, ушей, рта, ротоглотки, шеи, сердца, легких, живота, конечностей и нервно-мышечной системы.

n. Ограниченный физикальный осмотр будет состоять из как минимум общего обследования, обследования кожи, сердца, легких и живота.

o. Выполнение ЭКГ в 12 отведениях после того, как пациент находился в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 10 минут и после измерения основных показателей жизненно-важных функций и ВР.

p. Пациентам женского пола с детородным потенциалом (в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутым хирургической стерилизации) будут проводить сывороточные тесты на беременность во время скрининга, визитов при ЕОТ и ЕТ. РОС-тест на беременность будут проводить при рандомизации (визит 4) для оценки соответствия критериям участия.

q. Уровни FSH будут измерять только у пациентов женского пола, находящихся в постменопаузальном периоде в течение по меньшей мере 1 года на момент скрининга и не подвергнутых хирургической стерилизации.

r. Образцы крови перед введением дозы для РД-анализа будут собирать во время определенных визитов.

s. Образцы крови перед введением дозы для РК-анализа будут собирать за примерно 15 минут до введения дозы.

t. Пациенты, предоставившие письменное информированное согласие на участие в необязательном подисследовании части В, будут подвергаться сбору образцов крови для определения РК-параметров после введения дозы в следующие временные точки во время визита 11: 1, 2, 3, 4, 6 и 8 часов. Для сбора РК-образцов после введения дозы допускается

интервал ± 5 минут. v. Клинические центры будут отправлять рецепты на фоновые антигипертензивные лекарственные препараты в центральную аптеку в день рандомизации (визит 4) для выдачи при визите 5 или визите 6. Запас фоновых антигипертензивных лекарственных препаратов, предоставленный пациенту во время визита 5 или визита 6, должен быть достаточным, чтобы его хватило до визита 11 (EOT). x. Выдачу исследуемого лекарственного средства ((R)-соединения 1 или плацебо) в рандомизированном исследовании можно осуществлять в любое время, начиная с визита 4 и до визита 11 (EOT). dd. Попросите пациентов принять их запланированные утренние дозы фоновых антигипертензивных лекарственных препаратов дома и придерживаться их дозу исследуемого лекарственного средства утром в следующий визит. Пациенты должны приносить их исследуемое лекарственное средство и фоновые антигипертензивные лекарственные препараты в клинический центр при всех визитах. Пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за по меньшей мере 2 часа до следующего визита. y. Во время визитов в клинический центр пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство в клинике под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением доз и отбора лабораторных образцов. Начиная со следующего утра, пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство перорально QD дома примерно в одно и то же время каждое утро. z. Персонал центра определит соблюдение режима лечения на основании количеств пилюль. Между визитами в клинический центр персонал центра будет использовать электронный дневник, чтобы гарантировать соблюдение пациентом фонового антигипертензивного режима и приема исследуемого лекарственного средства. dd. Попросите пациентов принять свои запланированные утренние дозы фоновых антигипертензивных лекарственных препаратов дома и придерживаться их дозу исследуемого лекарственного средства утром в их следующий визит. Пациенты должны приносить их исследуемое лекарственное средство и фоновые антигипертензивные лекарственные препараты в клинический центр при всех визитах. Пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за по меньшей мере 2 часа до следующего визита. ee. Пациентов, участвующих в необязательном подисследовании части В, следует проинструктировать о том, что они должны явиться в клинический центр при визите 11 натощак в течение 8 часов до введения исследуемого лекарственного средства и оставаться в таком состоянии в течение 4 часов после

введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты не смогут есть или пить, за исключением воды, в течение 12 часов голодания. ff. У пациентов, предоставивших письменное информированное согласие на участие в необязательной фармакогеномной оценке, образец крови будет взят в любое время после рандомизации. gg. Пациентам будет дано указание начать сбор всей мочи, начиная за 24 часа до визита 4 и 11, и принести весь образец в клинический центр. hh. 24-часовой сбор мочи можно повторить, если есть подозрение, что взятого образца недостаточно, и пациент находится в пределах временного промежутка для визита. NA = не применяется

Часть В

[00368] Ожидается, что после участия в предыдущих визитах и процедурах части А примерно 10-15% пациентов примут участие в необязательном подисследовании части В по завершении лечения (визит 11).

[00369] Пациенты, участвующие в части В, поступят в клинический центр при визите 11 натощак в течение 8 часов до введения исследуемого лекарственного средства и останутся в таком состоянии в течение 4 часов после введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты не смогут есть или пить, за исключением воды, в течение 12 часов голодания. Дополнительный отбор образцов для определения РК-параметров после введения дозы будут проводить в следующие временные точки во время визита 11: 1, 2, 3, 4, 6 и 8 часов. Для сбора образцов для определения РК-параметров после введения дозы допускается ± 5 -минутный временной интервал.

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ И ПРЕКРАЩЕНИЕ ИХ УЧАСТИЯ В ИССЛЕДОВАНИИ

[00370] Все критерии включения, исключения и рандомизации для пациентов, участвующих в части А, применимы к пациентам, участвующим в части В. Никакие новые пациенты не будут включены в часть В, и не существует дополнительных критериев для участия в части В.

(i) Критерии включения

[00371] К участию допускаются пациенты, соответствующие всем следующим критериям.

[00372] 1. Это взрослые пациенты мужского и женского пола в возрасте ≥ 18 лет.

[00373] 2. На момент скрининга находится на стабильном режиме из ≥ 3 антигипертензивных средств, 1 из которых является диуретиком, при МТД на основании заключения исследователя – пациенты, принимающие MRA или калийсберегающий диуретик (например, триамтерен, амилорид и т. п.) в качестве антигипертензивного средства, должны быть готовы прекратить прием данного средства для соответствия критериям участия в исследовании. Прием калийсберегающего диуретика следует

отменить и заменить отличным от калийсберегающего диуретиком. Если MRA является четвертым антигипертензивным средством, то нет необходимости начинать прием заместительного лекарственного препарата. Если MRA является третьим антигипертензивным средством, то необходимо начать прием заместительного лекарственного препарата. Все пациенты, которые продолжают стабильный режим из ≥ 3 антигипертензивных средств, в том числе принимают отличный от калийсберегающего диуретик, в течение по меньшей мере двух недель, будут соответствовать критериям участия в периоде SB-RI;

[00374] Нитраты для лечения стенокардии, в том числе нитроглицерин, изосорбида мононитрат и изосорбида динитрат, не считаются антигипертензивными средствами.

[00375] 3. Характеризуется средним значением ВР в положении сидя $\geq 130/80$ мм рт. ст., – среднее значение ВР в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений ВР в положении сидя при любом отдельном визите в клинический центр. При скрининге пациенты могут характеризоваться средним значением ВР в положении сидя $< 130/80$ мм рт. ст., если они принимают MRA как часть своего антигипертензивного режима; однако среднее значение ВР в положении сидя должно составлять $\geq 130/80$ мм рт. ст. при визите 3 после прекращения приема MRA, с заместительным лекарственным препаратом или без него;

[00376] 4. Согласен соблюдать следующие ограничения исследования касательно контрацепции и репродукции.

[00377] ● Субъекты мужского пола должны согласиться воздерживаться от донорства спермы с дня 1 и до 90 дней после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства;

[00378] ● у женщин в постменопаузальный период не должно быть менструального кровотечения в течение по меньшей мере 1 года, и либо их возраст должен составлять > 60 лет, либо они должны характеризоваться повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (FSH) в плазме крови, составляющим > 40 мМЕ/мл при скрининге;

[00379] ● пациенты женского пола с детородным потенциалом (т. е. в период овуляции, в пременопаузальный период и не подвергнутые хирургической стерилизации) должны иметь документально подтвержденный отрицательный результат теста на беременность при скрининге и рандомизации;

[00380] ● все пациенты мужского пола (за исключением случаев хирургической стерилизации) должны применять высокоэффективный способ контрацепции (т. е. частота

неудач <1%) с дня 1 и до 90 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

[00381] Приемлемые способы контрацепции для пациентов мужского пола, включенных в исследование, включают следующие:

[00382] ○ презервативы со спермицидом; или

[00383] ○ хирургическая стерилизация (вазэктомия) за по меньшей мере 26 недель до скрининга; и

[00384] ● пациенты женского пола с детородным потенциалом должны применять высокоэффективный способ контрацепции (т. е. частота неудач <1%) с дня 1 и до 30 дней после последнего введения исследуемого лекарственного средства.

[00385] Приемлемые способы контрацепции для пациентов женского пола, включенных в исследование, включают следующие:

[00386] ○ хирургическая стерилизация (перевязка маточных труб);

[00387] ○ внутриматочная спираль, установленная за по меньшей мере 12 недель до скрининга;

[00388] ○ гормональная контрацепция (пероральная, имплантат, инъекция, кольцо или пластырь) в течение по меньшей мере 12 недель до скрининга; или

[00389] ○ используемая диафрагма в комбинации со спермицидом; и

[00390] 5. Способен и желает дать информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

(ii) Критерии исключения

[00391] Пациенты, соответствующие любому из следующих критериев, будут исключены из участия в исследовании.

[00392] 1. Характеризуется средним значением SBP в положении сидя ≥ 180 мм рт. ст. или ≥ 110 мм рт. ст. Среднее значение BP в положении сидя определяют как среднее значение 3 измерений BP в положении сидя при любом отдельном визите в клинический центр. Если пациент не принимал свои регулярно назначенные антигипертензивные лекарственные препараты до визита (визиты 1, 3 или 4), допускается 1 повторный тест в для определения BP в течение 2 дней после приема лекарственных препаратов.

[00393] 2. Индекс массы тела (BMI), составляющий >45 кг/м² при скрининге (при условии, что они по-прежнему соответствуют требованиям по окружности руки, см. критерии исключения № 3);

[00394] 3. Окружность плеча, составляющая <7 или >17 дюймов при скрининге;

[00395] 4. Работа в ночные смены в любое время в течение 4 недель до скрининга;

[00396] 5. Применение бета-блокатора по любому основному показанию, за исключением системной гипертензии (например, головная боль, представляющая собой мигрень);

[00397] 6. Не желает или не может прекратить прием MRA или калийсберегающего диуретика в качестве части существующего антигипертензивного режима;

[00398] 7. Не желает прекращать прием калиевой добавки;

[00399] 8. Ожидается получение или имеет место получение какого-либо из исключаяющих лекарственных средств (сильные индукторы цитохрома P450 3A и/или постоянное применение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [NSAID]) – пациенты, постоянно применяющие NSAID при скрининге, которые готовы прекратить прием в ходе исследования, допускаются к участию;

[00400] 9. Наличие известных вторичных причин гипертензии (например, стеноз почечной артерии, неконтролируемый или нелеченный гипертиреоз, неконтролируемый или нелеченный гипотиреоз, гиперпаратиреоз, феохромоцитомы, синдром Кушинга или коарктация аорты), за исключением обструктивного апноэ во сне; пациенты с первичным альдостеронизмом МОГУТ рассматриваться для включения, если только не ожидается адреналэктомия до окончания их участия в исследовании.

[00401] 10. Задокументированная расчетная скорость клубочковой фильтрации, составляющая <45 мл/мин/1,73 м², определенная с использованием уравнения сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек при скрининге;²¹

[00402] 11. Известная и задокументированная при скрининге хроническая сердечная недостаточность III или IV степени согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;

[00403] 12. Перенес инсульт, транзиторную ишемическую атаку, гипертензивную энцефалопатию, острый коронарный синдром или госпитализацию вследствие сердечной недостаточности в течение 6 месяцев до скрининга;

[00404] 13. Наличие известной в настоящее время обструкции оттока из левого желудочка тяжелой степени, такой как обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия и/или заболевание аортального клапана тяжелой степени, диагностированной на основании предшествующей эхокардиограммы;

[00405] 14. Запланирована коронарная реваскуляризация (PCI или CABG) или какая-либо серьезная хирургическая процедура;

[00406] 15. Перенес CABG или другую значительную хирургическую операцию на сердце (например, замену клапана), хирургическую операцию по периферическому артериальному шунтированию или PCI в течение 6 месяцев до скрининга;

[00407] 16. Хроническая постоянная фибрилляция предсердий;

[00408] 17. Неконтролируемый диабет с уровнем HbA1c, составляющим >9,5% при скрининге;

[00409] 18. Запланированные диализ или трансплантация почки в ходе данного исследования;

[00410] 19. Ранее перенес трансплантацию солидного органа и/или процедуры трансплантации клеток.

[00411] 20. Известная гиперчувствительность к (R)-соединению 1 или лекарственным средствам того же класса или любому из его вспомогательных веществ;

[00412] 21. Наличие каких-либо клинически значимых медицинских или хирургических состояний (в том числе пациенты с нестабильными состояниями и/или получающие лечение системными иммуносупрессантами, в том числе кортикостероидами), которые могут подвергнуть пациента риску при участии в исследовании;

[00413] 22. Наличие доказательств приведенного ниже при скрининге или в начале периода SB-RI (разрешается 1 повторный тест):

[00414] ● количество лейкоцитов, составляющее $>15 \times 10^9/\text{л}$, или абсолютное количество нейтрофилов, составляющее $<1 \times 10^9/\text{л}$;

[00415] ● уровень калия, составляющий $<3,5$ мЭкв./л;

[00416] ● уровень калия, составляющий $>5,0$ мЭкв./л;

[00417] ● уровень гемоглобина, составляющий $<10,0$ г/дл, и/или предполагаемое начало приема эритропоэтин-стимулирующих средств, и/или запланированное переливание крови в течение 2 месяцев после скрининга; или

[00418] ● уровни аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сыворотке крови, составляющие $>3 \times$ верхний предел нормального диапазона, с соответствующим уровнем билирубина, составляющим >2 мг/дл, если у пациента в анамнезе нет синдрома Жильбера;

[00419] 23. Положительный результат в отношении наличия антитела к HIV, РНК HCV или HBsAg;

[00420] 24. Привычное употребление ≥ 14 порций алкоголя в неделю. Одна порция алкоголя эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 бокалу вина (125 мл);

[00421] 25. Беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования;

[00422] 26. Участие в другом клиническом исследовании с применением любого проходящего клинические испытания лекарственного средства в течение 30 дней до скрининга или запланированное участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней после прекращения приема исследуемого лекарственного средства;

[00423] 27. Получение экспериментальной терапии с использованием малой молекулы в течение 30 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше, или получение экспериментальной терапии с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до дня 1 или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше; или

[00424] 28. Считается непригодным по любой другой причине, которая может подвергнуть пациента повышенному риску во время участия или помешать интерпретации исходов исследования после изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторной оценки.

(iii) Критерии рандомизации

[00425] Пациенты должны соответствовать всем следующим критериям при рандомизации (визит 4).

[00426] 1. Продолжает соответствовать всем критериям включения/исключения;

[00427] 2. Отсутствие изменений в фоновой терапии, состоящей из ≥ 3 антигипертензивных лекарственных препаратов, в течение по меньшей мере 4 недель до рандомизации;

[00428] 3. Характеризуется $\geq 70\%$ и $\leq 120\%$ соблюдения режима приема каждого антигипертензивного лекарственного препарата и плацебо в течение периода SB-RI, на основании количеств пилюль на утро рандомизации; и

[00429] 4. Характеризуется средним значением (средним значением из 3 измерений) ВР в положении сидя $\geq 130/80$ мм рт. ст. при рандомизации.

(iv) Критерии прекращения участия

[00430] Участие пациентов в данном клиническом исследовании будет прекращено по любой из следующих причин.

[00431] • Пациент отзывает согласие или просит прекратить участие в исследовании по любой причине;

[00432] • пациент характеризуется средним значением ВР $>175/105$ мм рт. ст. в положении сидя в 2 отдельных случаях в течение периода двойного слепого лечения;

[00433] ● пациент характеризуется наличием какого-либо медицинского состояния или обстоятельства, которое подвергает пациента существенному риску и/или не позволяет пациенту соблюдать требования протокола;

[00434] ● пациент характеризуется наличием какого-либо SAE, клинически значимого АЕ, значительного отклонения лабораторных показателей от нормы, интеркуррентного заболевания или другого медицинского состояния, которое указывает на то, что дальнейшее участие не в лучших интересах пациента;

[00435] ● у пациента имеется потребность в приеме запрещенного сопутствующего лекарственного препарата;

[00436] ● пациент не соблюдает требования протокола или процедуры, связанные с исследованием;

[00437] ● пациентка беременеет; или

[00438] ● исследование прекращено.

[00439] Если пациент преждевременно прекращает участие в исследовании по вышеуказанным критериям или по любой другой причине, то им будет предложено пройти процедуры досрочного окончания, и персонал центра должен приложить все усилия для завершения полной панели оценок, запланированных на завершение лечения (визит 11). Причина прекращения участия пациента должна быть задокументирована. Пациентам по-прежнему следует осуществлять визиты в ходе исследования после досрочного окончания для мониторинга безопасности.

Критерии временной приостановки введения доз

[00440] Введение доз пациентам в данном клиническом исследовании может быть временно приостановлено по любой из следующих причин.

[00441] ● Любое SAE, которое считается связанным с исследуемым лекарственным средством, в том числе летальный исход;

[00442] ● прекращение участия пациента после рандомизации и получившего одну или несколько доз исследуемого лекарственного средства по причинам, связанным с безопасностью;

[00443] ● АЕ, связанное с исследуемым лекарственным средством, признано тяжелым по интенсивности (тяжести) у ≥ 2 пациентов;

[00444] ● АЕ со стороны одного класса систем органов, связанное с исследуемым лекарственным средством, признано умеренным по интенсивности (тяжести) у ≥ 4 пациентов; или

[00445] ● уровень калия составляет ≥ 6 мЭкв./л; пациенту следует прекратить введение доз исследуемого лекарственного средства и немедленно явиться в клинический

центр для повторного тестирования. Примечание: данный критерий является специфическим только для отдельного субъекта, приостанавливающего введение доз. Пациент может возобновить прием исследуемого лекарственного средства после консультации и одобрения от медицинского наблюдателя.

[00446] При возникновении указанного ниже события следует сообщить о нем как можно скорее.

[00447] ● У пациента имеются признаки гипонатриемии (концентрации натрия <130 ммоль/л с повторным подтверждением в течение 72 часов после уведомления) или SBP ≤ 90 мм рт. ст. с симптомами, соответствующими постуральной гипотензии. Данный критерий является специфическим только для отдельного субъекта, приостанавливающего введение доз. Другим включенным субъектам не требуется приостанавливать введение доз. Пациент может возобновить прием исследуемого лекарственного средства после одобрения.

ИССЛЕДУЕМЫЕ СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ

(i) Группы лечения

[00448] Подходящие пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в одну из следующих групп:

[00449] ● 1 мг (R)-соединения 1;

[00450] ● 2 мг (R)-соединения 1; или

[00451] ● плацебо.

[00452] Следующий уровень дозы, который необходимо исследовать, составит 0,5 мг QD. После рассмотрения в часть A будут включены пациенты с использованием плана рандомизации, обеспечивающего примерно равное распределение между следующими группами лечения по завершении исследования:

[00453] ● 1 мг (R)-соединения 1;

[00454] ● 2 мг (R)-соединения 1;

[00455] ● 0,5 мг (R)-соединения 1;

[00456] ● плацебо.

(ii) Односторонний слепой подготовительный период

[00457] Таблетки плацебо, неотличимые от таблеток (R)-соединения 1, будут применены в течение периода SB-RI, чтобы определить, является ли соблюдение режима приема лекарственного средства фактором, не позволяющим пациентам достичь целевого ВР. Одностороннее слепое плацебо будет включено в постоянный стабильный антигипертензивный режим.

(iii) Рандомизация и период двойного слепого лечения

[00458] Пациенты, соответствующие всем критериям включения, будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 в 1 из 3 групп лечения (2 активных [1 мг и 2 мг (R)-соединения 1] и 1 плацебо) для части А. После того, как примерно первые 25 рандомизированных пациентов на группу достигнут примерно 4-недельного периода введения доз исследуемого лекарственного средства в период двойного слепого лечения, новые данные будут оценены и будет сообщено о накопительных SAE, собранных во время исследования. На основании оценок следующий уровень дозы (R)-соединения 1, который необходимо исследовать, составит 0,5 мг QD.

[00459] В часть А будут включены пациенты с использованием плана рандомизации, обеспечивающего примерно равное распределение между группами лечения по завершении исследования.

[00460] Пациенты будут стратифицированы в соответствии с их исходным значением SBP (<145 или ≥145 мм рт. ст.) и их исходной скоростью клубочковой фильтрации (<60 или ≥60 мл/мин/1,73 м²).

[00461] После рандомизации исследуемое лекарственное средство будет распределено двойным слепым образом. Информация о рандомизации будет скрыта до завершения исследования, за исключением экстренной ситуации с участием пациента, требующей раскрытия назначенного лечения.

(iv) Снабжение (R)-соединением 1

Состав

[00462] Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут предоставлены в следующих дозах: 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. Таблетки будут упакованы в блистерные упаковки для достижения доз, необходимых для исследования. Таблетки на основе (R)-соединения 1 будут содержать исследуемое лекарственное средство в качестве активного ингредиента и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрий-кроскармеллозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния в качестве неактивных ингредиентов.

[00463] Соответствующие таблетки плацебо не будут содержать активного ингредиента и будут содержать те же неактивные ингредиенты.

Введение исследуемого лекарственного средства

[00464] Пациентам будет разрешена нормальная диета каждое утро во время введения исследуемого лекарственного средства. В дни клинических визитов пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу фоновых лекарственных препаратов против гипертензии дома и воздерживаться от приема утренней дозы исследуемого лекарственного средства. Пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу

исследуемого лекарственного средства в клинике под наблюдением персонала центра после завершения оценок перед введением дозы и отбора лабораторных образцов.

[00465] Пациенты, участвующие в части В, поступят в клинический центр при визите 11 натошак в течение 8 часов до введения исследуемого лекарственного средства и останутся в таком состоянии в течение 4 часов после введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты не смогут есть или пить, за исключением воды, в течение 12 часов голодания.

Соблюдение режима лечения

[00466] Пациенты будут самостоятельно вводить утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства в клинике под наблюдением персонала центра во время всех клинических визитов.

[00467] Для всех доз, предусмотренных протоколом, когда пациент не находится в клиническом центре, пациенты будут самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство дома и продолжать принимать их фоновые антигипертензивные лекарственные препараты.

Исключенные лекарственные препараты и/или процедуры

[00468] Во время исследования не разрешается использовать следующие проходящие клинические исследования, рецептурные или безрецептурные лекарственные препараты:

[00469] ● сильные индукторы CYP3A, такие как таковые указанные в таблице 18.

Таблица 18	
Группа	Исключенные лекарственные препараты
Сильные индукторы CYP3A ¹	Апалутамид, карбамазепин ² , энзалутамид ³ , митотан, фенитоин ⁴ , рифампин ⁵ , зверобой обыкновенный ⁶
<p>1. Примеры клинических индукторов P450-опосредованного метаболизма (для одновременного применения в клинических исследованиях DDI и/или маркировке лекарственных средств). Сильные, умеренные и слабые индукторы представляют собой лекарственные средства, которые снижают AUC чувствительных индексных субстратов данного метаболического пути на ³80%, от ³50% до <80% и от ³20% до <50% соответственно. 2. Сильный индуктор CYP2B6, CYP3A и слабый индуктор CYP2C9. 3. Сильный индуктор CYP3A и умеренный индуктор CYP2C9 и CYP2C19. 4. Сильный индуктор CYP2C19, CYP3A и умеренный индуктор CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9. 5. Сильный индуктор CYP3A и умеренный индуктор CYP1A2, CYP2C19. 6. Эффект зверобой обыкновенного широко варьируется и зависит от препарата.</p>	

[00470] ● Бета-блокаторы по любому основному показанию, за исключением системной гипертензии;

[00471] • MRA;

[00472] • постоянное применение NSAID;

[00473] К участию допускаются пациенты, постоянно принимающие NSAID при скрининге, которые желают прекратить прием в ходе исследования

[00474] • калийсберегающие диуретики; и/или

[00475] • калиевые добавки.

ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

(i) Информированное согласие

[00476] Письменное согласие будет получено от всех пациентов перед выполнением каких-либо специфических для протокола процедур.

[00477] Пациенты, участвующие в необязательном подисследовании части В при визите 11, сначала примут участие в предыдущих визитах и процедурах части А.

[00478] Пациенты, предоставившие письменное информированное согласие на участие в необязательном подисследовании части В, поступят в клинический центр при визите 11 натощак в течение 8 часов до введения исследуемого лекарственного средства и останутся в таком состоянии в течение 4 часов после введения исследуемого лекарственного средства. Пациенты не смогут есть или пить, за исключением воды, в течение 12 часов голодания. Отбор образцов для определения РК-параметров после введения дозы будут проводить в следующие временные точки во время визита 11: 1, 2, 3, 4, 6 и 8 часов. Для сбора образцов для определения РК-параметров после введения дозы допускается ± 5 -минутный временной интервал.

[00479] В некоторых ситуациях сбор конкретных индивидуальных образцов для определения РК-параметров (в том числе без ограничения сбор образца через 8 часов после введения дозы) может не потребоваться.

(ii) Визит для досрочного прекращения и процедуры для отказа от участия

[00480] Завершением лечения для пациентов, завершающих исследование, является визит 11. Для пациентов, которые прекращают участие в исследовании до его завершения, все процедуры визита 11 будут выполнены во время визита для досрочного прекращения.

ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

(i) Первичная конечная точка эффективности

[00481] Первичной конечной точкой эффективности является изменение среднего значения SBP в положении сидя по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения у пациентов с гНТН.

(ii) Вторичные конечные точки эффективности

[00482] Вторичные конечные точки эффективности предусматривают следующее:

[00483] • изменение среднего значения DBP в положении сидя от исходного уровня при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения пациентов с гНТН; и

[00484] • процент пациентов, достигающих ответа со стороны ВР в положении сидя <130/80 мм рт. ст. при применении (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо через 12 недель лечения гНТН.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ, ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ И ФАРМКОГЕНОМНАЯ ОЦЕНКИ

(i) Фармакокинетические оценки

[00485] Часть А

[00486] Образцы крови для РК-анализов будут собирать перед введением дозы при визитах 8 и 11, как указано в таблице 17. Дополнительные образцы для определения РК-параметров также могут быть собраны в случае SAE, AE, приводящих к прекращению участия, или любого другого явления, связанного с безопасностью. Образцы для определения РК-параметров следует собирать в течение примерно 15 минут до введения дозы.

[00487] Образцы будут анализировать с измерением концентраций в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) с применением утвержденных способов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

[00488] Часть В

[00489] Дата и время приема исследуемого лекарственного средства в клиническом центре в день визита 11 будут зарегистрированы. Фактическая дата и время сбора каждого образца для определения РК-параметров после введения дозы также будут зарегистрированы.

[00490] Пациентам, участвующим в необязательном подисследовании части В, будут проводить дополнительный отбор образцов для определения РК-параметров после введения дозы в следующих временных точках при визите 11: 1, 2, 3, 4, 6 и 8 часов. Для сбора образцов для определения РК-параметров после введения дозы допускается ± 5 -минутный временной интервал.

[00491] Будут определены следующие РК-параметры в плазме крови для (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) с использованием данных о концентрации, полученных во время визита для завершения лечения (визит 11), если позволяют данные:

[00492] • C_{max} ;

[00493] • T_{max} ; и

[00494] • AUC от момента времени 0 до момента последнего измерения концентрации в плазме крови.

[00495] (ii) Фармакодинамические оценки

[00496] Образцы крови для PD-анализов будут собирать перед введением дозы при визитах 4, 7, 8 и 11, как указано в таблице 17. Образцы мочи из 24-часового сбора мочи будут получены в течение 24 часов до визита 4 и 11, как указано в таблице 17.

[00497] PD-переменные в плазме крови могут предусматривать без ограничения следующее:

[00498] • уровень альдостерона и его предшественников (18-гидроксикортикостерона, кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона);

[00499] • PRA; и

[00500] • уровень кортизола (общего) и его предшественника 11-дезоксикортизола.

[00501] Измерение уровня свободного кортизола будет выполнено, если будут отмечены изменения уровня общего кортизола.

[00502] Уровни электролитов в плазме крови (собранные в рамках стандартной химической панели безопасности, см. таблицу 19) будут применены в PD-анализе.

Таблица 19. Клинические лабораторные анализы	
Стандартная химическая панель безопасности	
Аланинаминотрансфераза	Альбумин
Щелочная фосфатаза	Амилаза
Аспартатаминотрансфераза	Бикарбонат
Азот мочевины в крови	Кальций
Хлорид	Креатинкиназа
Креатинин	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
Гамма-глутаминтрансфераза	Глюкоза
Неорганический фосфор	Лактатдегидрогеназа
Липаза	Калий
Натрий	Общий билирубин
Общий белок	Мочевая кислота
Дополнительный химический параметр	
Гликозилированный гемоглобин	
Анализ крови	
Гематокрит	Гемоглобин
Тромбоциты	Количество эритроцитов

Количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов ¹	
Коагуляция	
Активированное частичное тромбопластиновое время	Международный нормализованный коэффициент
Протромбиновое время	
Анализ мочи	
Билирубин	Кровь
Глюкоза	Кетоны
Эстераза лейкоцитов	Микроскопия ²
Нитрит	рН
Белок	Относительная плотность
Уробилиноген	
Эндокринологический анализ	
β -хорионический гонадотропин человека ³	Фолликулостимулирующий гормон (FSH) ⁴
Серологический анализ	
Поверхностный антиген гепатита В	РНК вируса гепатита С
Антитело к HIV	
Аналиты для определения фармакодинамических параметров	
Альдостерон и его предшественники (18-гидрокортикостерон, кортикостерон и 11-дезоксикортикостерон)	Кортизол ⁵ и его предшественник 11-дезоксикортизол
Активность ренина в плазме крови	Натрийуретический пептид типа В
Аналиты для определения фармакокинетических параметров	
(R)-соединение 1	Любой измеренный метаболит(метаболиты) (R)-соединения 1
Аналиты для 24-часового сбора мочи	
Альдостерон	Креатинин
Калий	Альбумин
Натрий	Белок
¹ Ручной микроскопический анализ проводят только в том случае, если количество и/или значения дифференциального подсчета лейкоцитов выходят за пределы эталонного	

диапазона. ²Микроскопию проводят только по мере необходимости на основании положительных результатов теста с помощью щупа. ³Сывороточные тесты на беременность или тесты на беременность в месте оказания медицинской помощи будут проводить только для пациентов женского пола с детородным потенциалом (в период овуляции, пременопаузальный период и не подвергнутых хирургической стерилизации). ⁴Уровни FSH будут измерять только у пациентов женского пола, находящихся в постменопаузальном периоде в течение по меньшей мере 1 года на момент скрининга и не подвергнутых хирургической стерилизации. ⁵Будут измерять уровень общего кортизола. Измерение уровня свободного кортизола будет выполнено, если будут отмечены изменения уровня общего кортизола.

[00503] Уровни альдостерона и электролитов в моче также будут оценивать на основе 24-часовых сборов мочи перед визитами 4 и 11. Уровни электролитов в моче могут предусматривать без ограничения уровень натрия и калия в моче (см. таблицу 18).

[00504] Образцы для определения PD-параметров будут собирать утром в клиническом центре, после того, как пациент встанет с постели в течение примерно 2 часов и посидит в течение 5-15 минут. При необходимости образцы будут анализировать с применением утвержденных способов.

(iii) Фармакогеномные оценки

[00505] Один необязательный образец крови для определения фармакогеномных параметров может быть собран в любое время после рандомизации. Образцы для определения фармакогеномных параметров можно применять для генетического исследования для изучения основных причин вариабельности, и/или различий в ответе по РК-, PD-параметрам, и/или данных по безопасности после введения (R)-соединения 1.

[00506] Пациентам будет предоставлена возможность участвовать в фармакогеномной оценке в ходе процесса получения согласия. У пациентов, предоставивших письменное информированное согласие на участие в необязательной фармакогеномной оценке, образец крови будет взят в любое время после рандомизации. Пациент может отозвать согласие на участие в фармакогеномной оценке в любое время в ходе исследования, не отзывая согласия на участие в исследовании.

ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

(i) Конечные точки безопасности

[00507] Безопасность (R)-соединения 1 будут оценивать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно.

[00508] Конечные точки безопасности будут предусматривать следующее:

[00509] основные показатели жизненно-важных функций, ВР в положении стоя и частоту сердечных сокращений, результаты физикальных осмотров, электрокардиографию, измерение веса и клинические лабораторные оценки, в том числе стандартную химическую панель безопасности, анализ крови, анализ свертывания крови и анализ мочи;

[00510] • ТЕАЕ;

[00511] • SAE, возникшие в ходе лечения;

[00512] • ТЕАЕ, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства;

[00513] • выраженные лабораторные отклонения, возникшие в ходе лечения; и

[00514] • изменение среднего значения SBP и DBP в положении стоя (измеренное до введения дозы в клиническом центре) от исходного уровня до завершения лечения (визит 11).

(ii) Нежелательные явления

[00515] АЕ определяется как любое неблагоприятное медицинское происшествие в ходе клинического исследования, которое возникает у пациента, которому вводили фармацевтический продукт, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением. Таким образом, АЕ может представлять собой любой неблагоприятный и/или непреднамеренный признак (в том числе обнаружение отклонения лабораторных показателей от нормы), симптом или заболевание, временно ассоциированные с применением исследуемого лекарственного средства, независимо от того, связаны они с исследуемым лекарственным средством или нет. Все АЕ, в том числе наблюдаемые или добровольно выявленные проблемы, жалобы или симптомы, подлежат регистрации. Клинические центры будут регистрировать время возникновения явления (час, мин) в случае АЕ, которые начинаются и/или заканчиваются во время первого рандомизированного визита для введения исследуемого лекарственного средства (визит 4) или при визите 11 (ЕОТ).

[00516] АЕ, которые включают переменные клинических лабораторных тестов, будут подвергаться мониторингу и документировать с момента подписания информированного согласия до завершения периода последующего наблюдения. Пациентов следует проинструктировать о необходимости сообщать о любом АЕ, которое они испытывают, независимо от того, считают ли они, что это явление вызвано исследуемым лекарственным средством. Начиная со скрининга, оценку АЕ следует проводить при каждом визите.

[00517] По возможности следует идентифицировать конкретное заболевание или синдром, а не отдельные ассоциированные с ними признаки и симптомы. Однако если наблюдаемый или сообщаемый признак или симптом не считается компонентом конкретного заболевания или синдрома, то его следует регистрировать. Кроме того, в качестве АЕ следует регистрировать состояние, которое привело к медицинской или хирургической процедуре (например, хирургическому вмешательству, эндоскопии, удалению зубов или переливанию крови), а не саму процедуру.

[00518] Любое медицинское состояние, уже присутствующее при скрининге, должно быть зарегистрировано в медицинском анамнезе и не должно регистрироваться как АЕ, за исключением случаев, когда медицинское состояние, или признаки, или симптомы, присутствующие на исходном уровне, изменяются по тяжести, частоте или серьезности в любой момент времени в ходе исследования. В этом случае об этом следует сообщить как об АЕ.

[00519] Клинически значимые отклонения от нормы, обнаруженные при лабораторном или другом осмотре (например, ЭКГ), выявленные в ходе исследования или присутствующие при скрининге и значительно ухудшающиеся в ходе исследования, следует регистрировать как АЕ, как описано ниже. Клинически значимые отклонения лабораторных значений, возникающие в ходе клинического исследования, будут отслеживать до тех пор, пока результаты повторных тестов не вернутся к норме, не стабилизируются или не перестанут быть клинически значимыми. Аномальные результаты теста, признанные ошибкой, не следует регистрировать как АЕ. Отклонения лабораторных показателей или другие аномальные клинические данные (например, отклонения на ЭКГ) следует регистрировать как АЕ, если применимо любое из следующих условий:

[00520] ● если в результате отклонения от нормы требуется вмешательство; или

[00521] ● если в результате отклонения от нормы требуется действие с исследуемым лекарственным средством.

[00522] Нежелательная реакция на лекарственное средство

[00523] Все вредные и непреднамеренные ответы на исследуемое лекарственное средство, связанные с любой дозой, следует рассматривать как нежелательную реакцию на лекарственное средство. "Ответы" на исследуемое лекарственное средство означают, что причинно-следственная связь между исследуемым лекарственным средством и АЕ является по меньшей мере предполагаемой вероятностью, т. е. взаимосвязь нельзя исключить.

[00524] Неожиданная нежелательная реакция на лекарственное средство

[00525] Неожиданная нежелательная реакция на лекарственное средство определяется как нежелательная реакция, характер или тяжесть которой не соответствуют соответствующей информации о продукте.

[00526] Оценка нежелательных явлений

[00527] Тяжесть (интенсивность) каждого АЕ будут оценивать как легкой, умеренной или тяжелой степени, а также классифицировать каждое АЕ с точки зрения его потенциальной связи с исследуемым лекарственным средством с использованием категорий "да" или "нет".

[00528] *Оценка степени тяжести*

[00529] Легкая степень – явление, которое легко переносится и, как правило, не мешает нормальной повседневной деятельности. Умеренная степень – явление, которое доставляет достаточно дискомфорта, чтобы мешать нормальной повседневной деятельности. Тяжелая степень – явление, которое приводит к потере трудоспособности и неспособности работать или выполнять нормальную повседневную деятельность.

[00530] *Оценка причинно-следственной связи*

[00531] Связь АЕ с введением исследуемого лекарственного средства следует оценивать в соответствии со следующими определениями.

[00532] "Нет" (не связано, маловероятно, что связано) – период времени между введением исследуемого лекарственного средства и возникновением или ухудшением АЕ исключает причинно-следственную связь и подозревается другая причина (сопутствующие лекарственные средства, средства терапии, осложнения и т. п.).

[00533] "Да" (возможно, вероятно или определенно связано) – период времени между введением исследуемого лекарственного средства и возникновением или ухудшением АЕ соответствует причинно-следственной связи, и не может быть идентифицирована никакая другая причина (сопутствующие лекарственные средства, средства терапии, осложнения и т. п.).

[00534] Определение подразумевает обоснованную вероятность причинно-следственной связи между явлением и исследуемым лекарственным средством. Это означает, что существуют факты (доказательства) или аргументы, свидетельствующие о причинно-следственной связи.

[00535] Также следует учитывать следующие факторы.

[00536] ● Временная последовательность с момента введения исследуемого лекарственного средства. Явление должно произойти после введения исследуемого лекарственного средства. Продолжительность временного промежутка от воздействия

исследуемого лекарственного средства до возникновения явления следует оценивать в клиническом контексте явления.

[00537] • Основные, сопутствующие, интеркуррентные заболевания. Каждый отчет следует оценивать в контексте естественного развития и течения заболевания, подлежащего лечению, а также любого другого заболевания, которое может иметь пациент.

[00538] • Сопутствующее лекарственное средство. Другие лекарственные средства, которые принимает пациент, или лечение, которое он получает, должны быть проверены, чтобы определить, можно ли признать что-либо из них причиной рассматриваемого явления.

[00539] • Известный профиль ответа для этого класса исследуемого лекарственного средства. Клинические и/или доклинические данные могут указывать, является ли конкретный ответ классовым эффектом.

[00540] • Воздействие физических и/или психических стрессовых факторов. Воздействие стресса может вызвать нежелательные изменения в организме реципиента и обеспечить логическое и лучшее объяснение явления.

[00541] • Фармакология и PK-параметры исследуемого лекарственного средства. Следует учитывать известные фармакологические свойства (абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение) исследуемого лекарственного средства.

[00542] Нежелательные явления, представляющие особый интерес

[00543] На протяжении всего участия пациента в данном исследовании каждого пациента будут подвергать мониторингу в отношении клинических и лабораторных данных по предварительно определенным нежелательным явлениям, представляющим особый интерес (AESI).

[00544] Любая дополнительная информация об AESI будет тщательно оценена.

[00545] В случае данного исследования AESI предусматривают следующее.

[00546] • Явления гипотензии, которые требуют клинического вмешательства;

[00547] • уровни натрия, которые требуют клинического вмешательства; или

[00548] • уровни калия, которые требуют клинического вмешательства.

[00549] AESI должны быть зарегистрированы.

(iii) Серьезные нежелательные явления

[00550] АЕ или нежелательная реакция считаются серьезными, если они приводят к любому из следующих исходов.

[00551] • Летальный исход;

[00552] • опасное для жизни АЕ. АЕ или нежелательная реакция считаются "опасными для жизни", если их возникновение подвергает пациента непосредственному риску летального исхода. Это не предусматривает явление, которое, если бы оно возникло в более тяжелой форме, могло бы привести к летальному исходу;

[00553] • требуется госпитализация или продление существующих госпитализаций;

[00554] Любая госпитализация с пребыванием в больнице по меньшей мере 1 ночь будет считаться госпитализацией в стационар. Визит в реанимационное отделение или отделение неотложной помощи без госпитализации не будут регистрировать как SAE в соответствии с данным критерием, как и госпитализацию для процедуры, ожидаемой или запланированной до подписания информированного согласия, или плановое лечение ранее существовавшего состояния, которое не ухудшилось по сравнению с исходным уровнем. Однако, неожиданные осложнения и/или продление госпитализации, которые возникают во время планового хирургического вмешательства, следует регистрировать как АЕ и оценивать в отношении серьезности. Госпитализация в больницу по социальным или ситуативным причинам (т. е. отсутствие места для проживания, проживание слишком далеко, чтобы осуществлять визиты в больницу, временный уход) не будет считаться случаями госпитализации в стационар;

[00555] • устойчивая или значительная инвалидность/нетрудоспособность или существенное нарушение способности выполнять нормальные жизненные функции;

[00556] • врожденная аномалия/врожденный дефект; или

[00557] • важное медицинское явление. Важные медицинские явления, которые не соответствуют любому из вышеуказанных критериев, можно рассматривать как SAE, если на основании соответствующего медицинского суждения они могут поставить под угрозу жизнь пациента и могут потребовать медицинского или хирургического вмешательства для предотвращения 1 из перечисленных выше исходов. Примеры таких медицинских явлений включают аллергический бронхоспазм, требующий интенсивного лечения в реанимационном отделении или на дому, нарушения со стороны крови или спазмы, которые не приводят к госпитализации в стационар, или развитие зависимости от лекарственного средства.

(iv) Сообщение о передозировке

[00558] Под передозировкой понимают введение количества исследуемого лекарственного средства за одно введение или суммарно (случайно или намеренно), которое превышает максимальную рекомендуемую дозу согласно протоколу.

[00559] В случаях несоответствия в отчетности по лекарственному средству передозировка будет установлена только тогда, когда станет ясно, что пациент принял

дополнительную дозу(дозы), или имеется подозрение, что пациент принял дополнительную дозу(дозы).

(v) Надзор за безопасностью и контроль уровней калия

[00560] Уровни калия в сыворотке крови будут подвергаться систематическому мониторингу на протяжении всего исследования. Уровень калия будут измерять в центральной лаборатории при каждом визите, как указано в таблице 17). Внеплановые оценки уровней калия следует проводить по мере необходимости для неотложной помощи пациенту (например, последующее наблюдение по поводу повышенного уровня калия по результатам оценки в центральной лаборатории, острые изменения клинического состояния, подозрение на обезвоживание и т. п.).

[00561] При уровне калия в сыворотке крови $\geq 5,5$ мЭкв./л и < 6 мЭкв./л пациент должен немедленно явиться в клинический центр для повторного тестирования, но введение доз исследуемого лекарственного средства можно продолжать.

[00562] При уровне калия в сыворотке крови ≥ 6 мЭкв./л пациенту следует приостановить введение доз исследуемого лекарственного средства и немедленно явиться в клинический центр для повторного тестирования.

(vi) Клинические лабораторные оценки

[00563] Образцы крови для стандартной химической панели безопасности, анализа крови и анализа свертывания крови будут получать и оценивать, как указано в таблице 17. Образцы для определения PD-параметров будут получать и оценивать, как указано в таблице 17. Образцы для определения РК-параметров будут получать и оценивать, как указано в таблице 17. Полный перечень анализов см. в таблице 18.

[00564] Пациентам женского пола с детородным потенциалом, как указано в таблице 17, будут проводить сывороточный тест на беременность или РОС-тест на беременность.

[00565] Образцы мочи (в том числе образцы из 24-часового сбора мочи) будут получать, как указано в таблице 17, и оценивать в центральной лаборатории в соответствии с институциональными рекомендациями в отношении полного анализа мочи.

[00566] Образцы крови для оценок фармакогеномных параметров будут хранить и анализировать в Медицинском центре Детской больницы Цинциннати.

[00567] Скрининговые лабораторные оценки, если они отклоняются от нормы, могут быть повторены один раз для целей соответствия критериям.

(vii) Измерение основных показателей жизненно-важных функций и кровяного давления

[00568] Основные показатели жизненно-важных функций включают частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела. Ортостатические основные показатели жизненно-важных функций включают ВР в положении стоя и частоту сердечных сокращений в положении стоя. Основные показатели жизненно-важных функций и ВР будут измерять при визитах, как указано в таблице 17, с применением следующих стандартизированных процедур:

[00569] ● пациентам не следует заниматься спортом, курить или употреблять напитки или пищу, содержащие кофеин, за 30 минут до оценки основных показателей жизненно-важных функций и АОВРМ;

[00570] ● во время визитов, когда будут вводить исследуемое лекарственное средство, перед введением дозы будут оценивать основные показатели жизненно-важных функций и ВР;

[00571] ● перед процедурами регистрации ЭКГ следует получить результаты измерений показателей жизненно-важных функций и ВР; и

[00572] ● для измерения ВР посредством АОВРМ рекомендуются следующие дополнительные стандартизированные процедуры:

[00573] ○ пациент должен находиться в положении сидя в кабинете для осмотра по меньшей мере 5 минут с опорой для спины, ступнями на полу и измерительной рукой, поддерживаемой так, чтобы средняя точка манжеты манометра находилась на уровне сердца;

[00574] ○ для каждого клинического центра будет предоставлено специальное устройство для АОВРМ, которое следует использовать для всех измерений, связанных с исследованием;

[00575] ○ следует использовать манжету подходящего размера, центрируя надувную камеру по плечевой артерии;

[00576] ○ следует зарегистрировать размер манжеты и руку, использованную для измерения;

[00577] ○ руку с более высоким средним значением ВР при скрининге следует использовать для скрининга и последующих измерений ВР;

[00578] ○ все измерения ВР, подлежащие получению, следует проводить примерно в то же время суток, что и скрининговые измерения.

[00579] ○ При каждом визите в клинический центр следует проводить 3 измерения ВР в положении сидя (каждое измерение с интервалом от 1 до 2 минут) с использованием одной и той же руки и устройства для АОВРМ. Среднее значение ВР в положении сидя

определяют как среднее значение 3 измерений ВР в положении сидя при любом отдельном визите в клинический центр;

[00580] ○ если разница между самым низким и самым высоким измерением SBP составляет >15 мм рт. ст., то следует выполнить дополнительные измерения; и

[00581] ○ после определения ВР в положении сидя пациента попросят встать, и через 60 секунд будет проведено однократное измерение ВР в положении стоя и частоты сердечных сокращений, если это необходимо.

(viii) Электрокардиограммы

[00582] Стандартные ЭКГ в 12 отведениях будут выполнять при визитах 1, 4 и 11, как указано в таблице 17. ЭКГ будут проводить после того, как пациент находился в положении лежа в течение по меньшей мере 10 минут. ЭКГ в 12 отведениях будут распечатаны и интерпретированы как можно скорее. Все ЭКГ, собранные во время рандомизации, завершения лечения и визитов для досрочного прекращения, должны быть оценены в отношении присутствия отклонений от нормы. Будут измерены стандартные параметры ЭКГ, и будут зарегистрированы следующие параметры ЭКГ:

- интервал QRS;
- частота сердечных сокращений;
- интервал RR;
- интервал QT; и
- QTc (QTcF).

Клинически значимые изменения по сравнению с исходными электрокардиограммами предусматривают без ограничения:

- QTcF ≥ 450 мс (для мужчин);
- QTcF ≥ 470 мс (для женщин);
- увеличение QTcF >60 мс по сравнению с исходным уровнем; или
- увеличение QTcF на $\geq 6\%$ по сравнению с исходным уровнем.

Новые данные о начале включают без ограничения следующее:

- атриовентрикулярная (AV) блокада второй степени (Мобитц II);
- AV-блокада третьей степени (полная блокада сердца);
- острый инфаркт миокарда;
- новая блокада левой ножки пучка Гиса;
- брадикардия тяжелой степени (желудочковый ритм <40 уд./мин);
- суправентрикулярная тахикардия (желудочковый ритм ≥ 150 уд./мин);
- двунаправленная тахикардия;
- желудочковая тахикардия (≥ 3 ударов независимо от ритма);

- фибрилляция желудочков; или
- фибрилляция предсердий/трепетание предсердий (желудочковый ритм ≥ 150 уд./мин).

(ix) Физикальные осмотры

[00583] Полный физикальный осмотр будет включать оценку общего внешнего вида, кожи, головы, глаз, ушей, рта, ротоглотки, шеи, сердца, легких, живота, конечностей и нервно-мышечной системы, и его будут проводить при визитах 1 и 11, как указано в таблице 17.

[00584] Ограниченный физикальный осмотр будет состоять из как минимум оценки общего внешнего вида, кожи, сердца, легких и живота, и его будут проводить при других визитах в клинический центр.

[00585] (x) Рост и вес

[00586] Вес будут измерять во время визитов, указанных в таблице 17. Рост, измеренный при визите 1, будут использовать для расчета ВМІ при последующих визитах. Рост будут измерять без обуви пациента. Вес будут измерять без обуви пациента и после опорожнения мочевого пузыря пациента.

СТАТИСТИКА

(i) Популяции для анализа

[00587] Популяция пациентов с назначенным лечением (ITT). Популяция ITT будет включать всех пациентов, рандомизированных для участия в исследовании.

Классификация лечения будет основана на рандомизированном лечении.

[00588] Модифицированная популяция пациентов с назначенным лечением (mITT). В популяцию mITT будут включены все пациенты из популяции ITT, которые получают по меньшей мере 1 дозу любого исследуемого лекарственного средства и у которых имеется исходное значение для оценки SBP. Любое измерение эффективности, проведенное после того, как пациент получил ограниченную терапию, влияющую на ВР, за пределами текущего плана исследования, будут удалены из анализа mITT. Классификация лечения будет основана на рандомизированном лечении. Популяция mITT будет использована для первичного анализа всех конечных точек эффективности.

[00589] Популяция согласно протоколу (PP). В популяцию PP будут включены все пациенты из популяции mITT, у которых имеется исходное значение для оценки SBP, имеется значение для оценки SBP при визите для завершения лечения (визит 11), и у которых не наблюдали значительного отклонения от протокола, которое потенциально могло бы повлиять на первичную конечную точку эффективности. Популяция PP вместе с

причиной исключения будет окончательно определена до раскрытия данных в ходе исследования.

[00590] Популяция для оценки безопасности. В популяцию для оценки безопасности будут включены все пациенты, которые получают по меньшей мере 1 дозу любого рандомизированного исследуемого лекарственного средства. Классификация лечения будет основана на фактическом полученном лечении. Популяция для оценки безопасности будет первичной популяцией, используемой для анализов безопасности.

[00591] Популяция для определения фармакокинетических параметров. Популяция для определения PK-параметров будет включать всех пациентов из популяции mITT, у которых имеется по меньшей мере 1 поддающаяся количественному определению концентрация в плазме крови.

[00592] Популяция для определения фармакодинамических параметров. Популяция для определения PD-параметров будет включать всех пациентов из популяции mITT, у которых имеется по меньшей мере 1 поддающаяся количественному определению концентрация для PD-переменной.

(ii) Статистические способы

[00593] Все данные, собранные в ходе исследования, будут обобщены по группам лечения с использованием описательной статистики, графиков и/или перечней необработанных данных. Описательная статистика для непрерывных переменных будет включать количество пациентов (n), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медианное значение, минимальное и максимальное значения. Анализ категориальных переменных будет включать частоту и процент.

[00594] Анализ эффективности

[00595] Популяция PP будет первичной популяцией для анализов эффективности. Эффективность также будут анализировать с использованием популяции ITT и популяции mITT в качестве вспомогательных анализов.

[00596] При первичном анализе эффективности будут сравнивать изменение среднего значения SBP в положении сидя от исходного уровня (визит 4) до завершения лечения (визит 11) между введениями каждой дозы (R)-соединения 1 и плацебо. Для проведения данного анализа будут применять смешанную модель для повторных измерений. Анализ будет включать фиксированные эффекты в отношении лечения, визита и взаимодействия между лечением и визитом, а также ковариату исходного значения. Ограниченный подход к оценке максимального правдоподобия будут применять с неструктурированной ковариационной матрицей. Будут предоставлены средние значения, рассчитанные с применением метода наименьших квадратов, стандартные ошибки и 2-сторонние 95%

доверительные интервалы для каждой группы лечения и для попарных сравнений каждой дозы (R)-соединения 1 с группой плацебо. Чтобы защитить общий уровень значимости по первичной конечной точке, тестирование гипотезы будут проводить последовательно. Первое сравнение будут проводить между группой с самой высокой активной дозой и группой плацебо при 2-стороннем уровне значимости, равном 0,05; если значимо, следующую группу с самой высокой активной дозой будут сравнивать с плацебо при 2-стороннем уровне значимости, равном 0,05. Тестирование гипотезы будут продолжать по такому же принципу до тех пор, пока сравнение не станет незначимым. В данной точке все оставшиеся последовательные тесты будут считаться незначимыми.

[00597] Недостающие данные будут импутированы с использованием методологии множественной импутации. Результаты будут объединены с применением метода Рубина.

[00598] Аналогичные модели будут применять для анализа DBP и PD-переменных. Логистические регрессионные анализы будут применять для анализа бинарных конечных точек с модельными ковариатами группы лечения, исходного значения SBP и исходного значения DBP. Корректировка с учетом множественности при тестировании вторичных конечных точек эффективности проводиться не будет.

[00599] Анализ безопасности. Популяция для оценки безопасности будет первичной популяцией для анализа безопасности. Все конечные точки безопасности будут обобщены описательно.

[00600] Фармакокинетический анализ

[00601] Отдельные данные по концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут перечислены и обобщены по визиту, временной точке и группе лечения в случае популяции для определения PK-параметров.

[00602] Для пациентов, участвующих в части В исследования, соответствующие параметры для (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут перечислены для каждого отдельного пациента и обобщены по лечению для активного лечения. Средние и отдельные концентрации в плазме крови (R)-соединения 1 и любого измеренного метаболита(метаболитов) будут нанесены на график в зависимости от временных точек согласно режиму для пациентов в части В.

[00603] Фармакодинамический анализ. Популяция для определения PD-параметров будет первичной популяцией для PD-анализа. Все PD-переменные будут обобщены описательно.

[00604] Фармакокинетико-фармакодинамический анализ. Будет предпринята попытка соотнести концентрации в плазме крови и параметры с показателями безопасности, PD и/или эффективности, если позволяют данные.

[00605] Промежуточный анализ. Формальный промежуточный анализ с раскрытием данных может быть выполнен на основе предыдущего обзора(обзоров) данных по безопасности.

(iii) Определение размера выборки

[00606] Часть А

[00607] Размер выборки, составляющий по меньшей мере 308 поддающихся оценке пациентов (т. е. 77 пациентов на группу лечения), обеспечит >80% мощность для выявления разницы в 5 мм рт. ст. в среднем значении SBP в положении сидя (SD = 11 мм рт. ст.) через 12 недель лечения 3 дозами (R)-соединения 1 по сравнению с плацебо при 2-стороннем уровне значимости, составляющем 0,05.

[00608] Размер выборки для данного исследования был определен, чтобы обеспечить достаточную мощность для анализов первичной конечной точки эффективности, описанной выше. Таким образом, если предположить, что уровень выбывания составляет примерно 13%, в данное исследование планируется включить примерно 348 пациентов (т. е. 87 пациентов на группу лечения).

[00609] Пациенты будут стратифицированы в соответствии с их исходным значением SBP (<145 или ≥ 145 мм рт. ст.) и их исходной скоростью клубочковой фильтрации (<60 или ≥ 60 мл/мин/1,73 м²).

[00610] Часть В

[00611] Ожидается, что примерно 10-15% пациентов примут участие в этом необязательном подисследовании. Размер выборки был выбран эмпирически для достижения заявленных целей и без формальных статистических соображений. Предложенный размер выборки считается адекватным для определения характеристик РК-параметров (R)-соединения 1 у пациентов с rHTN.

Пример 8

Цели исследования

[00612] Цели данного исследования были следующими:

[00613] ● оценить влияние соединения 1 на фармакокинетику (РК-параметры) метформина с немедленным высвобождением; и

[00614] ● оценить безопасность и переносимость совместного введения соединения 1 и метформина по сравнению с применением только метформина.

Методика

[00615] Это было рандомизированное открытое двухпериодное перекрестное исследование фазы 1 для оценки влияния соединения 1 на РК-параметры метформина, а также безопасности и переносимости совместного введения соединения 1 и метформина

по сравнению с применением только метформина. В исследование должны были быть включены до 32 субъектов с намерением, чтобы минимум 24 субъекта завершили оба периода лечения. Субъекты были случайным образом распределены на 1 из 2 последовательностей лечения (АВ или ВА), указанных ниже, в день 1 периода лечения 1:

[00616] • лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг; и

[00617] • лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно вводимая с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

[00618] Примечание: метформин вводили через 2 часа после введения однократной дозы соединения 1, составляющей 10 мг.

[00619] Субъектам вводили исследуемое лекарственное средство утром в день 1 каждого периода лечения.

[00620] Для каждого субъекта исследование состояло из следующего:

[00621] • периода скрининга до 26 дней;

[00622] • двух 4-дневных периодов лечения в стационаре (от регистрации до завершения лечения), каждый из которых состоит из одной дозы исследуемого лекарственного средства (только метформин или метформин, совместно вводимый с соединением 1), за которыми следуют 3 дня отбора образцов для определения РК-параметров; и

[00623] • последующего телефонного звонка через 3 дня (± 1 день) после завершения периода 2 лечения.

[00624] Между введениями исследуемого лекарственного средства в каждом периоде лечения был временной промежуток для вымывания, составляющий минимум 10 дней. Субъектам запрещали регистрацию в день перед введением дозы в каждом периоде лечения до сбора конечного образца для определения РК-параметров в каждом периоде лечения.

[00625] Безопасность оценивали на протяжении всего исследования на основе нежелательных явлений (АЕ), физикальных осмотров, измерений веса, электрокардиограмм (ЭКГ), оценок основных показателей жизненно-важных функций (в положении сидя и ортостатическом положении) и клинических лабораторных оценок.

[00626] Внеплановые процедуры или визиты и/или дополнительное последующее наблюдение могут потребоваться для субъектов с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей от нормы, неразрешенными АЕ, возникшими в ходе лечения (ТЕАЕ), серьезными АЕ (SAE), которые требовали последующего лабораторного наблюдения и пересмотра, а также клинически значимыми АЕ.

Продолжительность лечения

[00627] Было два 4-дневных периода лечения в стационаре (от регистрации до завершения лечения), каждый из которых состоит из одной дозы исследуемого лекарственного средства (только метформин или метформин, совместно вводимый с соединением 1). Между введениями исследуемого лекарственного средства в каждом периоде лечения был временной промежуток для вымывания, составляющий минимум 10 дней.

Количество субъектов

- [00628] Запланировано: запланировано до 32 субъектов
- [00629] Подвергнуты скринингу: подвергнут скринингу 51 субъект
- [00630] Рандомизированы: рандомизировано 27 субъектов
- [00631] Завершили: завершили 26 субъектов
- [00632] Досрочно исключенные: 1 субъект досрочно исключен из исследования

Диагноз и основные критерии включения

[00633] В популяцию для данного исследования включены здоровые субъекты в возрасте от 18 до 55 лет включительно, которые характеризовались индексом массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м² включительно; имели хорошее здоровье на основании медицинского/хирургического и психиатрического анамнеза, физикального осмотра, ЭКГ, основных показателей жизненно-важных функций (в положении сидя и ортостатическом положении) и рутинных лабораторных тестов (химический анализ сыворотки крови, анализ крови и анализ мочи); характеризовались нормальной функцией почек и были некурящими.

Информация о проходящем клинические испытания продукта и сравнительном препарате

[00634] Соединение 1 поставляли в виде таблеток для перорального применения по 5 мг. Метформин с немедленным высвобождением получали от коммерческого поставщика в виде таблеток для перорального применения по 500 мг.

Критерии оценкиФармакокинетика

[00635] Для соединения 1 и его первичного метаболита (метаболита соединения 1) определяли в плазме крови следующие РК-параметры:

- [00636] • максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови (C_{max}), определяемую непосредственно из профиля зависимости концентрация-время;

[00637] ● время до C_{\max} (T_{\max}), определяемое как первая временная точка с максимальным значением, если максимальное значение имело место в более чем 1 временной точке;

[00638] ● кажущуюся константу скорости терминального выведения первого порядка, рассчитанную с помощью полупологарифмического графика кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (λ_z), рассчитанной посредством линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов (LS) с использованием точек в терминальной логарифмической-линейной фазе;

[00639] ● площадь под кривой зависимости концентрация-время (AUC) за время от 0 до 24 часов (AUC_{0-24});

[00640] ● AUC за время от 0 до 72 часов;

[00641] ● AUC за время от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\text{inf}}$) (только соединение 1), рассчитанную как AUC за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному измерению концентрации в плазме крови (AUC_{0-t}) + последняя поддающаяся количественному определению концентрация в плазме крови ($C_{\text{last}}/\lambda_z$); и

[00642] ● процент экстраполированного значения $AUC_{0-\text{inf}}$ ($AUC\%_{\text{extrap}}$) (только соединение 1), представленный как $(1 - AUC_{0-t}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100$.

[00643] Для метформина определяли в плазме крови следующие РК-параметры:

[00644] ● C_{\max} , определяемую непосредственно из профиля зависимости концентрация-время;

[00645] ● T_{\max} , определяемое как первая временная точка с максимальным значением, если максимальное значение имело место в более чем 1 временной точке;

[00646] ● λ_z , рассчитанную посредством линейного регрессионного анализа методом LS с использованием точек в терминальной логарифмической-линейной фазе;

[00647] ● AUC_{0-24} ;

[00648] ● AUC_{0-t} ;

[00649] ● $AUC_{0-\text{inf}}$, рассчитанную как $(AUC_{0-t} + C_{\text{last}}/\lambda_z)$;

[00650] ● $AUC\%_{\text{extrap}}$, представленную как $(1 - AUC_{0-t}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100$; и

[00651] ● период полувыведения в терминальной фазе, рассчитанный как $\ln(2)/\lambda_z$.

[00652] Для метформина определяли в моче следующие РК-параметры:

[00653] ● совокупное количество метформина, выведенное с мочой (совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой [Ae]);

[00654] ● почечный клиренс, рассчитанный как Ae/AUC ; и

[00655] ● долю дозы, выведенную почками, рассчитанную как $100 \times Ae/\text{доза}$.

Безопасность

- [00656] Проводили следующие оценки безопасности:
- [00657] ● АЕ и SAE;
 - [00658] ● оценки клинических лабораторных тестов;
 - [00659] ● основные показатели жизненно-важных функций, в том числе частота сердечных сокращений, кровяное давление (ВР) (в том числе ВР в ортостатическом положении при наличии показаний), частота дыхания и температура;
 - [00660] ● ЭКГ в 12 отведениях;
 - [00661] ● физикальные осмотры; и
 - [00662] ● рост, вес и ВМІ.

Статистические способы

Популяции для анализа

[00663] Популяция для оценки безопасности состояла из всех рандомизированных субъектов, которые получали любое исследуемое лекарственное средство (соединение 1 или метформин).

[00664] Популяция для определения РК-параметров включала всех субъектов, которые получали любое исследуемое лекарственное средство (соединение 1 или метформин) и имели по меньшей мере 1 поддающуюся количественному определению после введения дозы концентрацию в плазме крови соединения 1, метформина или любого измеренного метаболита.

[00665] Популяция, подлежащая оценке в отношении РК-параметров, включала всех субъектов, которые получали любое исследуемое лекарственное средство (соединение 1 или метформин) и имели достаточные данные по концентрации в плазме крови, чтобы охарактеризовать по меньшей мере 1 РК-параметр соединения 1, метформина или любого измеренного метаболита.

Фармакокинетические анализы

[00666] Концентрации в плазме крови соединения 1, его первичного метаболита (метаболит соединения 1) и метформина перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции, подлежащей оценке в отношении РК-параметров. Концентрации в плазме крови соединения 1, метаболита соединения 1 и метформина наносили на график в зависимости от временных точек согласно лечению (среднее значение и отдельное значение). Средние концентрации наносили на график в зависимости от номинальных моментов времени отбора образцов, тогда как отдельные концентрации наносили на график в зависимости от фактических моментов времени отбора образцов.

[00667] Концентрации метформина в моче перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции, подлежащей оценке в отношении РК-параметров. Также были представлены графики Ae в зависимости от временной точки и лечения (отдельное значение и среднее значение).

[00668] РК-параметры в плазме крови и моче определяли с использованием некомпартментных способов, при необходимости. Параметры перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции для определения РК-параметров.

[00669] Логарифмические преобразования РК-параметров метформина анализировали с использованием смешанной модели, включающей термины для последовательности, группы лечения и периода в качестве фиксированных эффектов, а субъект введен в последовательность в качестве случайного эффекта.

[00670] Анализы РК-параметров были основаны на популяции для определения РК-параметров.

Безопасность

[00671] Анализы безопасности проводили на протяжении всего исследования на основе популяции для оценки безопасности. Безопасность оценивали посредством оценок АЕ, физикальных осмотров, ЭКГ, измерений веса, оценок основных показателей жизненно-важных функций (в положении сидя и ортостатическом положении) и клинических лабораторных оценок.

[00672] ТЕАЕ обобщали по классу систем органов (SOC) и предпочтительному термину (PT) согласно Медицинскому словарю для регуляторной деятельности для каждого лечения и в целом.

[00673] Популяцию для оценки безопасности использовали для всех анализов безопасности. По каждой части представляли следующие краткие сведения об АЕ:

[00674] • общий обзор ТЕАЕ по лечению и в целом с разбивкой по максимальной степени тяжести АЕ;

[00675] • ТЕАЕ согласно SOC и PT по лечению;

[00676] • ТЕАЕ согласно SOC, PT и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством или метформинном в зависимости от лечения;

[00677] • ТЕАЕ согласно SOC, PT и максимальной степени тяжести в зависимости от лечения; и

[00678] • ТЕАЕ согласно SOC, PT, максимальной степени тяжести и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством в зависимости от лечения.

[00679] Отдельные перечни подготавливали для SAE, AE, приводящих к летальному исходу, и AE, приводящих к прекращению участия в исследовании.

[00680] Лабораторные показатели безопасности и изменения по сравнению с исходным уровнем обобщали описательно по группам лечения в каждой временной точке сбора, при необходимости. В отношении клинических лабораторных результатов предоставляли таблицы сдвигов, описывающие сдвиги относительно нормального диапазона. Все лабораторные данные в отношении безопасности представляли в перечнях данных.

[00681] Перечисляли результаты тестов на беременность, результаты тестов в отношении наркотиков и алкоголя, а также результаты серологических исследований в отношении вирусов.

[00682] Основные показатели жизненно важных функций; постоянные параметры ЭКГ; значения роста, веса и ВМІ и изменения от исходного уровня обобщали описательно по группам лечения в каждой временной точке сбора. Перечисляли все данные.

[00683] Результаты физикального осмотра по системам организма обобщали в каждой временной точке сбора по группам лечения и перечисляли результаты.

Краткое изложение результатов

Фармакокинетика

[00684] Кривые зависимости концентрации в плазме крови от времени для метформина были практически идентичными в присутствии и в отсутствие соединения 1. См. фигуры 13 и 14.

[00685] Отношения геометрических средних значений, определенных по методу LS, для лечения В:лечения А для всех из C_{max} , AUC_{0-inf} и AUC_{0-t} метформина в плазме крови аппроксимировали к 100%, при этом значения 90% доверительного интервала попадают в диапазон приемлемости от 80% до 125%, что указывает на то, что соединение 1 не влияло на системное воздействие метформина.

[00686] В соответствии с отсутствием наблюдаемого эффекта соединения 1, выведение метформина с мочой было качественно и количественно сходным в присутствии и в отсутствие соединения 1.

Безопасность

[00687] Результаты по безопасности текущего исследования указывают на то, что метформин хорошо переносился при введении отдельно или через 2 часа после введения однократной дозы соединения 1, составляющей 10 мг. Не наблюдалось летальных исходов, SAE или прекращения лечения вследствие ТЕАЕ и не наблюдалось заметного увеличения частоты АЕ при совместном введении метформина и соединения 1 по

сравнению с метформином отдельно. Все ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, были умеренными по степени тяжести. Наиболее частые ТЕАЕ были связаны с желудочно-кишечным трактом, как и следовало ожидать при приеме однократной высокой дозы метформина. Не было никаких тенденций или клинически значимых изменений в лабораторных параметрах или результатах физикального осмотра. Не наблюдалось клинически значимых изменений основных показателей жизненно важных функций или результатов ЭКГ в 12 отведениях, в том числе значимых изменений QTcF.

Выводы

[00688] Метформин хорошо переносился при введении отдельно или через 2 часа после введения дозы соединения 1. Соединение 1 не приводило к увеличению концентраций метформина в плазме крови или снижению почечного клиренса метформина по сравнению с введением метформина отдельно. На основании результатов данного исследования корректировка дозы метформина не считается необходимой при совместном введении метформина и соединения 1.

[00689] Это было рандомизированное открытое двухпериодное перекрестное исследование фазы 1 для оценки влияния соединения 1 на РК-параметры метформина, а также безопасности и переносимости совместного введения соединения 1 и метформина по сравнению с применением только метформина. В исследование должны были быть включены до 32 субъектов с намерением, чтобы минимум 24 субъекта завершили оба периода лечения. Субъекты были случайным образом распределены на 1 из 2 последовательностей лечения (АВ или ВА), указанных ниже, в день 1 периода лечения 1:

- лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг; и
- лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно вводимая с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

[00690] Примечание: метформин вводили через 2 часа после введения однократной дозы соединения 1, составляющей 10 мг.

[00691] Субъектам вводили исследуемое лекарственное средство утром в день 1 каждого периода лечения.

[00692] Для каждого субъекта исследование состояло из следующего:

- периода скрининга до 26 дней;
- двух 4-дневных периодов лечения в стационаре (от регистрации до завершения лечения), каждый из которых состоит из одной дозы исследуемого лекарственного

средства (только метформин или метформин, совместно вводимый с соединением 1), за которыми следуют 3 дня отбора образцов для определения РК-параметров; и

- последующего телефонного звонка через 3 дня (± 1 день) после завершения периода 2 лечения.

[00693] Между введениями исследуемого лекарственного средства в каждом периоде лечения был временной промежуток для вымывания, составляющий минимум 10 дней. Субъектам запрещали регистрацию в день перед введением дозы в каждом периоде лечения до сбора конечного образца для определения РК-параметров в каждом периоде лечения.

[00694] Безопасность оценивали на протяжении всего исследования на основе АЕ, физикальных осмотров, измерений веса, ЭКГ, оценки основных показателей жизненно-важных функций (в положении сидя и ортостатическом положении) и клинических лабораторных оценок.

[00695] Внеплановые процедуры или визиты и/или дополнительное последующее наблюдение могут потребоваться для субъектов с клинически значимыми отклонениями лабораторных показателей от нормы, неразрешенными TEAE, SAE, которые требовали последующего лабораторного наблюдения и пересмотра, а также клинически значимыми АЕ.

Выбор исследуемой популяции

Критерии включения

[00696] Субъекты, которые соответствовали всем следующим критериям на основании результатов при скрининге и регистрации (период 1 лечения), были подходящими для участия в исследовании.

1. Здоровые субъекты в возрасте от 18 до 55 лет включительно, на момент скрининга;
2. индекс массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м² включительно;
3. хорошее состояние здоровья, подтвержденное медицинским/хирургическим и психиатрическим анамнезом, физикальным осмотром, ЭКГ, основными показателями жизненно важных функций (в положении сидя и в ортостатическом положении) и рутинными лабораторными тестами (химический анализ сыворотки крови, анализ крови и анализ мочи);
4. нормальная функция почек, определенная как расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 85 мл/мин/1,73 м² при скрининге и в день -1;
5. некурящие, которые не употребляли никотинсодержащие продукты (т. е. сигареты, никотиновый пластырь, никотиновую жевательную резинку или электронные сигареты) в течение по меньшей мере 6 месяцев до скрининга;

6. субъекты мужского пола с партнерами-женщинами с детородным потенциалом должны согласиться использовать 2 одобренных с медицинской точки зрения высокоэффективных способа контроля рождаемости с дня 1 до 90 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства (согласно разделу 5.6.2 Протокола клинического исследования [Приложение 16.1.1]);
7. субъекты мужского пола должны согласиться воздерживаться от донорства спермы с дня 1 до 90 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства;
8. субъекты-женщины с партнерами-мужчинами должны быть хирургически стерильными (гистерэктомия и/или двусторонняя овариэктомия), находиться в постменопаузальном периоде в течение по меньшей мере 1 года (со значением уровня фолликулостимулирующего гормона в постменопаузальном диапазоне) или согласиться использовать 2 одобренных с медицинской точки зрения высокоэффективных способа контроля рождаемости со дня -14 до 60 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства (согласно разделу 5.6.2 Протокола клинического исследования [Приложение 16.1.1]); и
9. быть в состоянии понять и желать соблюдать процедуры и ограничения исследования (в том числе пребывание в исследовательском центре, требования к голоданию и питанию, а также ограничения физической активности, употребления рекреационных наркотиков или алкоголя и лекарственных препаратов) и предоставить письменное информированное согласие в соответствии с институциональными и нормативными руководствами.

Критерии исключения

[00697] Субъектов, которые соответствовали любому из следующих критериев на основании результатов при скрининге и регистрации, исключали из участия в исследовании.

1. Активное участие в исследовании экспериментальной терапии; получение экспериментальной терапии с использованием малой молекулы, отличной от соединения 1, в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже; или получение экспериментальной терапии с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже;
2. наличие синдрома удлиненного интервала QT, двунаправленной тахикардии, других сложных желудочковых аритмий в личном или семейном анамнезе или случаев внезапного летального исхода в семейном анамнезе;
3. наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимых аритмий согласно мнению исследователя, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий, дисфункции синусового узла или клинически значимой блокады сердца. Субъектов с незначительными формами эктопии (например, преждевременными сокращениями предсердий) не обязательно исключали;
4. наличие удлиненного QTcF (>450 мсек);
5. наличие в положении сидя систолического артериального давления (BP) >140 мм рт. ст. и/или диастолического BP >90 мм рт. ст. или систолического BP <90 мм рт. ст. и/или диастолического BP <50 мм рт. ст.;
6. наличие частоты сердечных сокращений в состоянии покоя >100 или <50 уд./мин;
7. наличие температуры тела $>37,6^{\circ}\text{C}$ ($99,68^{\circ}\text{F}$), измеренной перорально, или частоты дыхания <12 или >20 вдохов/минута;
8. наличие постуральной тахикардии (т. е. >30 уд./мин в положении стоя) или ортостатической гипотензии (т. е. падение систолического BP на ≥ 20 мм рт. ст. или диастолического BP на ≥ 10 мм рт. ст. в положении стоя);
9. наличие уровня калия в сыворотке крови $>$ верхнего предела нормы (ULN) диапазона эталонных значений и уровня натрия в сыворотке крови $<$ нижнего предела нормы диапазона эталонных значений;
10. наличие значений уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы или общего билирубина $>1,2 \times \text{ULN}$;
11. наличие положительного результата в отношении антитела к вирусу иммунодефицита человека, антитела к вирусу гепатита С, поверхностного антигена вируса гепатита В или РНК SARS-CoV-2;

12. наличие любых других клинических лабораторных значений, которые, по мнению исследователя, значительно выходили за пределы нормальных значений (на основе диапазона лабораторных нормальных значений);

13. наличие в анамнезе порфирии, миопатии или активного заболевания печени;

14. наличие доказательства или случая любого клинически значимого иммунологического, гематологического, почечного, эндокринного, легочного, желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого, скелетно-мышечного, печеночного, психиатрического, неврологического или аллергического (в том числе клинически значимых или множественных аллергий на лекарственные средства) заболевания; хирургических состояний; рака (за исключением базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы кожи и рака, который разрешился или находился в стадии ремиссии в течение >5 лет до скрининга); или любого состояния, которое, по мнению исследователя, могло исказить процедуры или результаты исследования, повлиять на безопасность субъекта или помешать всасыванию, распределению, метаболизму или выведению исследуемого лекарственного средства (разрешена аппендэктомия, запрещена холецистэктомия);

15. наличие доказательства или случая острого или хронического метаболического ацидоза, в том числе диабетического кетоацидоза;

16. наличие любого предшествующего эпизода(эпизодов) лактоацидоза;

17. наличие результатов рентгенологического сканирования с контрастом в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства;

18. применение любых рецептурных лекарственных препаратов, в том числе лекарственных препаратов для местного применения или безрецептурных лекарственных препаратов (за исключением периодического применения ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таких как ибупрофен или напроксен, согласно вкладышу в упаковке); растительных добавок; пищевых добавок или нутрицевтиков в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже, или нежелание воздерживаться от применения этих лекарственных препаратов путем выписки из исследовательского центра;

Примечание: применение безрецептурных лекарственных препаратов для местного применения могло быть разрешено по согласованию с заказчиком. Кроме того, применение лекарственных препаратов, длительность 5 периодов полувыведения которых превышала 14 дней, должно было обсуждаться с заказчиком и быть им одобрено до включения субъекта в исследование.

19. Применение кортикостероидов (системное или обширное местное применение) в течение 3 месяцев (90 дней) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства;

20. наличие положительного результата теста на наркотики или алкоголь при скрининге или регистрации или алкоголизма или злоупотребления наркотиками в анамнезе в течение 2 лет до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, как определено в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, 4-е издание;

21. привычное употребление ≥ 14 порций алкоголя в неделю;

Примечание: 1 порция алкоголя была эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинты пива (285 мл), 1 стакану крепких спиртных напитков (25 мл) или 1 стакану вина (125 мл).

22. Наличие случая или доказательства употребления запрещенных наркотиков в течение последних 2 лет;

23. наличие хирургических процедур в течение 4 недель до регистрации (за исключением незначительного косметического хирургического вмешательства или незначительных стоматологических процедур) или запланированного планового хирургического вмешательства в течение периода лечения;

24. наличие любого заболевания в течение 4 недель до регистрации, если только исследователь не счел его клинически незначимым;

25. наличие известной аллергии на любой ингредиент соединения 1 или метформина;

26. наличие в анамнезе любой тяжелой аллергической реакции (в том числе на лекарственные средства, продукты питания, укусы насекомых или аллергены окружающей среды);

27. наличие неадекватного венозного доступа;

28. прохождение в настоящее время лечения лекарственным препаратом для снижения веса или предыдущее хирургическое вмешательство для снижения веса (например, хирургическое вмешательство для шунтирования желудка);

29. беременность, грудное вскармливание или планируемая беременность во время исследования; или

30. после изучения медицинского и психиатрического анамнеза, физикального осмотра и лабораторной оценки исследователь счел субъекта непригодным по любой другой причине, которая могла либо подвергнуть субъекта повышенному риску во время участия, либо помешать интерпретации исходов исследования.

Удаление субъектов из терапии или оценки

[00698] Участие субъекта в данном исследовании могло быть прекращено по любой из следующих причин:

- субъект отзывал согласие или просил прекратить участие в исследовании по любой причине;
- возникновение любого медицинского состояния или обстоятельства, которые подвергали субъекта существенному риску и/или не позволяли субъекту соблюдать требования протокола;
- любое SAE, клинически значимое АЕ, значительное отклонение лабораторных показателей от нормы, интеркуррентное заболевание или другое медицинское состояние, которое указывало исследователю на то, что продолжение участия не в лучших интересах субъекта;
- беременность;
- потребность в запрещенном сопутствующем лекарственном препарате (после консультации с заказчиком);
- несоблюдение субъектом требований протокола или процедур, связанных с исследованием; или
- окончание исследования заказчиком или регулирующим органом.

Средства лечения

Вводимые средства лечения

[00699] Каждый субъект получал каждое средство лечения один раз во время исследования. Всех субъектов рандомизировали один раз для получения 1 из следующего в каждом периоде:

- лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг; или
- лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно вводимая с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

[00700] Примечание: метформин вводили через 2 часа после введения однократной дозы соединения 1, составляющей 10 мг.

Идентичность проходящих клинические испытания продуктов

[00701] Таблетки на основе соединения 1 предоставлялись в дозе 5 мг и были упакованы во флаконы из полиэтилена высокой плотности. Таблетки на основе соединения 1 содержали исследуемое лекарственное средство в качестве активного ингредиента и безводную лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, натрий-

кроскармеллозу, коллоидный диоксид кремния и стеарат магния в качестве неактивных ингредиентов.

[00702] Метформин с немедленным высвобождением (500 мг) получали от коммерческого поставщика.

Способ распределения субъектов по группам лечения

[00703] Субъектов случайным образом распределяли на 1 из 2 последовательностей лечения (АВ или ВА) в день 1 периода 1 лечения в соответствии с предварительно созданной схемой рандомизации.

Выбор доз в исследовании

[00704] Данные ранее завершенных исследований SAD и MAD свидетельствуют о том, что в предполагаемых популяциях пациентов ожидаются терапевтические дозы соединения 1, составляющие ≤ 10 мг. Результаты доклинических оценок продемонстрировали, что соединение 1 является ингибитором почечных транспортеров МАТЕ-1 и МАТЕ2-К (независимо от времени). Таким образом, в соответствии с руководством Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) по оценке межлекарственных взаимодействий, в текущем исследовании оценивали однократную дозу соединения 1, составляющую 10 мг, чтобы максимизировать потенциал выявления взаимодействия. См. Министерство здравоохранения и социальных служб США, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, Центр оценки и исследования лекарственных средств (CDER). Клинические исследования взаимодействия лекарственных средств – фермент, представляющий собой цитохром P450, и опосредованные транспортером взаимодействия лекарственных средств – Руководство для промышленности. Январь 2020 года.

[00705] Метформин одобрен для применения в дозах до 2550 мг/сутки, при этом отдельная доза метформина с немедленным высвобождением обычно не превышает 1000 мг. См. глюкофаж (гидрохлорид метформина) [вкладыш в упаковку], Принстон, Нью-Джерси, Bristol-Myers Squibb Company, май 2018 года. Таким образом, в текущем исследовании применяли дозу метформина с немедленным высвобождением, составляющую 1000 мг, чтобы максимизировать потенциал выявления взаимодействия.

[00706] Безопасность и переносимость данных предложенных однократных доз считали приемлемыми для введения здоровым субъектам, участвующим в данном исследовании, с учетом установленных критериев включения/исключения и указанного мониторинга безопасности.

Выбор и время введения дозы для каждого субъекта

[00707] Каждый субъект получал каждое средство лечения один раз во время исследования. Все исследуемые лекарственные средства вводили в 8:00 утра (± 2 часа). Для лечения В дозу соединения 1 вводили за 2 часа (± 2 минуты) до введения дозы метформина, чтобы обеспечить достаточное время для распределения соединения 1 в тканях и максимизировать потенциал выявления взаимодействия. Субъектам требовалось голодать (определялось как запрет на потребление пищи или питья, за исключением воды) в течение как минимум 10 часов до введения метформина в каждом периоде лечения, а затем продолжать голодание в течение как минимум 4 часов после каждого введения метформина. Потребление воды разрешали *ad libitum* за 1 час до и через 1 час после введения соединения 1 и/или метформина. Каждую дозу вводили с примерно 240 мл воды.

Заслепление

[00708] Это было открытое исследование, и процедуры заслепления не требовались.

Предварительная и сопутствующая терапия

Исключенные и ограниченные лекарственные препараты и/или процедуры

[00709] Субъектам не разрешали принимать следующие лекарственные препараты в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже, до выписки из исследовательского центра:

- любые рецептурные лекарственные препараты, в том числе препараты для местного применения;
- безрецептурные лекарственные препараты (за исключением периодического применения ацетаминофена или нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, таких как ибупрофен или напроксен, согласно вкладышу в упаковке);
- травяные добавки;
- пищевые добавки или
- нутрицевтики.

[00710] Применение безрецептурных лекарственных препаратов для местного применения могло быть разрешено по согласованию с заказчиком. Кроме того, применение лекарственных препаратов (за исключением перечисленных выше), длительность 5 периодов полувыведения которых превышала 14 дней, должно было обсуждаться с заказчиком и быть им одобрено до включения субъекта в исследование.

[00711] Субъектам не разрешали применять кортикостероиды (для системного или обширного местного применения) в течение 3 месяцев (90 дней) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства.

[00712] Субъектов, прошедших рентгенологическое сканирование с контрастом в течение 14 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, исключали. Субъектов, завершивших хирургические процедуры в течение 4 недель до регистрации (за исключением незначительного хирургического вмешательства или незначительных стоматологических процедур), или субъектов с запланированными неэкстренными хирургическими вмешательствами в течение периода лечения, исключали.

[00713] Субъектов, которые в настоящее время проходили лечение лекарственным препаратом для снижения веса или перенесли ранее хирургическое вмешательство для снижения веса (например, хирургическое вмешательство для шунтирования желудка), исключали.

[00714] Субъектов, которые активно участвовали в исследовании экспериментальной терапии, получали экспериментальную терапию с использованием малой молекулы, отличной от соединения 1, в течение 30 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже, или получали экспериментальную терапию с использованием крупной молекулы в течение 90 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства или в течение 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что наступает позже, исключали.

Контрацепция

[00715] Субъекты с репродуктивным потенциалом должны были применять 2 признанные с медицинской точки зрения высокоэффективные формы контроля рождаемости.

[00716] Признанные с медицинской точки зрения высокоэффективные способы контроля рождаемости для субъектов мужского пола с партнерами-женщинами с детородным потенциалом следует применять с дня 1 до 90 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, и они включали следующее:

- латексный презерватив со спермицидом;
- применение партнером диафрагмы с интравагинальным спермицидом;
- применение партнером цервикального колпачка со спермицидом;
- применение партнером постоянной внутриматочной спирали (гормональной или негормональной);
- применение партнером имплантированных контрацептивов или
- применение партнером контрацептивов для перорального применения.

[00717] Признанные с медицинской точки зрения высокоэффективные способы контроля рождаемости для субъектов женского пола с партнерами-мужчинами следует

применять в период от дня -14 до 60 дней после введения последней дозы исследуемого лекарственного средства, и они включали следующее:

- диафрагму с интравагинальным спермицидом;
- цервикальный колпачок со спермицидом;
- негормональную постоянную внутриматочную спираль (в течение по меньшей мере 12 недель до скринингового визита) или
- применение партнером латексного презерватива со спермицидом.

Рекомендации по диете и образу жизни

[00718] Субъектам требовалось голодать (определялось как запрет на потребление пищи или питья, за исключением воды) в течение как минимум 10 часов до введения метформина в каждом периоде лечения, а затем продолжать голодание в течение как минимум 4 часов после каждого введения метформина. Потребление воды разрешали *ad libitum* за 1 час до и через 1 час после введения соединения 1 и/или метформина.

[00719] Субъекты должны воздерживаться от употребления алкоголя; продуктов, содержащих кофеин и/или ксантин (т. е. кофе, чая, шоколада и кофеинсодержащих газированных напитков, видов колы, энергетических напитков и т. п.); грейпфрута и продуктов из грейпфрута; карамболя и продуктов из карамболя; севилских апельсинов; мармелада; клюквенного сока; чеснока; мяса, приготовленного на гриле/барбекю; брокколи, брюссельской капусты; зверобоя обыкновенного или любого пищевого вещества, которое может ингибировать или индуцировать CYP или транспортеры лекарственных средств или влиять на свертывание крови; и видов витаминной воды за 1 неделю до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства до выписки из периода 2 лечения.

[00720] Субъекты должны воздерживаться от контактных видов спорта и напряженных физических упражнений за 5 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства до выписки из периода 2 лечения.

Документирование предыдущего и сопутствующего применения лекарственных препаратов

[00721] Все лекарственные средства или добавки, принятые за 28 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства во время последующего телефонного звонка, регистрировали в карте субъекта и соответствующей eCRF.

Соответствие измерений

[00722] В данном исследовании широко используются измерения РК-параметров и безопасности, и они признаны надежными, точными и актуальными.

Фармакокинетические конечные точки

[00723] Для соединения 1 и его первичного метаболита (метаболита соединения 1) определяли в плазме крови следующие РК-параметры:

- C_{\max} , определяемую непосредственно из профиля зависимости концентрация-время;
- T_{\max} , определяемое как первая временная точка с максимальным значением, если максимальное значение имело место в более чем 1 временной точке;
- кажущуюся константу скорости терминального выведения первого порядка, рассчитанную с помощью полулогарифмического графика кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени (λ_z), рассчитанной посредством линейного регрессионного анализа методом наименьших квадратов (LS) с использованием точек в терминальной логарифмической-линейной фазе;
- AUC за время от 0 до 24 часов (AUC_{0-24});
- AUC за время от 0 до 72 часов;
- AUC за время от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\text{inf}}$) (только соединение 1), рассчитанную как AUC за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному измерению концентрации в плазме крови (AUC_{0-t}) + последняя поддающаяся количественному определению концентрация в плазме крови ($C_{\text{last}}/\lambda_z$); и
- процент экстраполированного значения $AUC_{0-\text{inf}}$ ($AUC_{\% \text{extrap}}$) (только соединение 1), представленный как $(1 - AUC_{0-t}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100$.

[00724] Для метформина определяли в плазме крови следующие РК-параметры:

- C_{\max} , определяемую непосредственно из профиля зависимости концентрация-время;
- T_{\max} , определяемое как первая временная точка с максимальным значением, если максимальное значение имело место в более чем 1 временной точке;
- λ_z , рассчитанную посредством линейного регрессионного анализа методом LS с использованием точек в терминальной логарифмической-линейной фазе;
- AUC_{0-24} ;
- AUC_{0-t} ;
- $AUC_{0-\text{inf}}$, рассчитанную как $(AUC_{0-t} + C_{\text{last}}/\lambda_z)$;
- $AUC_{\% \text{extrap}}$, представленную как $(1 - AUC_{0-t}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100$; и
- $t_{1/2}$, рассчитанное как $\ln(2)/\lambda_z$.

[00725] Для метформина определяли в моче следующие РК-параметры:

- совокупное количество метформина, выведенное с мочой (совокупное количество лекарственного средства, выведенное с мочой [Ae]);
- почечный клиренс, рассчитанный как Ae/AUC ; и
- долю дозы, выведенную почками (Fe), рассчитанную как $100 \times Ae/\text{доза}$.

Конечные точки безопасности

[00726] Проводили следующие оценки безопасности:

- АЕ и SAE;
- оценки клинических лабораторных тестов;
- основные показатели жизненно-важных функций, в том числе частота сердечных сокращений, ВР (в том числе ВР в ортостатическом положении при наличии показаний), частота дыхания и температура;
- ЭКГ в 12 отведениях;
- физикальные осмотры; и
- рост, вес и ВМІ.

Демографические и исходные характеристики

[00727] Следующие демографические и исходные характеристики перечисляли и обобщали по последовательности лечения и в целом с описательной статистикой или подсчетом и процентом субъектов для популяции для оценки безопасности и повторяли для всех других групп анализа, если они отличались от популяции для оценки безопасности:

- возраст (лет);
- пол;
- детородный потенциал; F
- этническая принадлежность (испанец или латиноамериканец, не испанец или латиноамериканец, не указано, неизвестно);
- раса (азиат, американский индеец или коренной житель Аляски, чернокожий или афроамериканец, коренной житель Гавайских островов или других островов Тихого океана, белый, другой);
- рост (см);
- вес (кг); и
- ВМІ (кг/м²).

Медицинский и хирургический анамнез

[00728] Во время скрининга собирали медицинский/хирургический анамнез. Медицинский анамнез повторно оценивали при регистрации для периода 1 лечения, чтобы подтвердить соответствие критериям участия, и о любых новых признаках/симптомах сообщали в качестве обновленного медицинского анамнеза. Термины, сообщаемые в медицинском анамнезе, кодировали согласно SOC и PT с использованием MedDRA (версия 23.1). Медицинский анамнез согласно SOC и PT

обобщали по последовательности лечения и также перечисляли в целом для популяции для оценки безопасности.

Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты

[00729] Предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты кодировали с использованием Словаря лекарственных средств ВОЗ (версия: сентябрь 2020G B3). Регистрировали все лекарственные средства или добавки, принятые за 28 дней до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства во время последующего телефонного звонка. Предыдущие лекарственные препараты определяли как таковые лекарственные препараты (как рецептурные, так и безрецептурные), принятые до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства. Лекарственные препараты, принимаемые во время и после введения первой дозы в ходе исследования, определяли как сопутствующие лекарственные препараты.

[00730] Все предыдущие и сопутствующие лекарственные препараты перечисляли и обобщали согласно классификации АТС, РТ и группе лечения для популяции для оценки безопасности.

Воздействие исследуемого лекарственного средства и соблюдение режима лечения

[00731] Данные по введению исследуемого лекарственного средства перечисляли по группам лечения для всех субъектов из популяции для оценки безопасности.

Фармакокинетические анализы

Сбор образцов для определения фармакокинетических параметров

[00732] Образцы крови и мочи собирали для оценки РК-параметров. Все временные точки определения РК-параметров были связаны со временем введения метформина. Однако, следует отметить, что для соединения 1 общая продолжительность отбора образцов для определения РК-параметров после введения дозы метформина была на 2 часа дольше, чем для соответствующего отбора образцов для определения РК-параметров метформина. Фактическую дату и время сбора каждого образца для определения РК-параметров регистрировали и использовали для расчета фактических интервалов отбора образцов относительно соответствующего исследуемого лекарственного средства (соединение 1 или метформин), которые применяли для расчетов РК-параметров.

[00733] Образцы, которые собирали непосредственно перед введением соединения 1 или метформина, а также образец, собранный за -0,5 часа, можно было собирать раньше до вплоть 10 минут. Для сбора других образцов крови для определения РК-параметров были разрешены следующие временные интервалы: ± 1 минута для образцов, собранных в период от -1,5 часа до -1 часа включительно, а также образцов в период от 0,5 часа до 6 часов после введения метформина; ± 2 минуты для образцов, собранных через >6 и ≤ 16

часов после введения метформина; и ± 5 минут для образцов, собранных через >16 часов после введения метформина.

[00734] Фактические моменты времени отбора образцов, которые выходили за пределы временных интервалов отбора образцов, подвергали отдельному рассмотрению, и все из них включали в отдельные и средние профили и параметры периода времени.

Обработка отсутствующих данных или данных ниже нижнего предела количественного определения

[00735] Для данных РК-концентрации, если фактическое время отбора образцов отсутствовало, но было измерено действительное значение концентрации, значение концентрации отмечали, и запланированную временную точку применяли для расчета РК-параметров.

[00736] В случаях отсутствия значений перед введением дозы для каждого периода отсутствующие компоненты принимали равными 0. В остальных случаях недостающие данные не импутировали.

[00737] Для отдельного расчета концентрации и РК-параметров для каждой группы лечения применяли следующие правила:

- если значения на 1 или несколько значений ниже нижнего предела количественного определения (BLQ) наблюдали до достижения первой измеряемой концентрации, то им присваивали значение 0; и
- если значения BLQ возникали между измеряемыми концентрациями в профиле или после достижения последней измеряемой концентрации, то BLQ обрабатывали следующим образом:
 - для всех усеченных значений AUC или AUC из расчетов AUC_{0-t} BLQ присваивали значение 0; и
 - для конечной фазы λ_z и расчетов связанных с ней параметров BLQ не учитывали (значение установлено как отсутствующее).

[00738] Для обобщения концентраций и построения графика средней концентрации за каждый период применяли следующие правила:

- среднюю концентрацию в любой отдельной временной точке рассчитывали только в том случае, если по меньшей мере половина субъектов имела действительные значения (т. е. поддающиеся количественному определению и не отсутствующие) в данной временной точке для каждой группы лечения;
- в тех случаях, когда среднее значение не рассчитывали вследствие несоответствия вышеуказанному критерию, значение устанавливали как отсутствующее; и
- значения BLQ устанавливали на 0.

Фармакокинетические данные по концентрации

[00739] Концентрации в плазме крови соединения 1, его первичного метаболита (метаболит соединения 1) и метформина перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции, подлежащей оценке в отношении PK-параметров. Концентрации в плазме крови соединения 1, метаболита соединения 1 и метформина наносили на график в зависимости от временных точек согласно лечению (среднее значение и отдельное значение). Средние концентрации наносили на график в зависимости от номинальных моментов времени отбора образцов, тогда как отдельные концентрации наносили на график в зависимости от фактических моментов времени отбора образцов.

[00740] Концентрации метформина в моче перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции, подлежащей оценке в отношении PK-параметров. Также были представлены графики A_e в зависимости от временной точки и лечения (отдельное значение и среднее значение).

Фармакокинетические параметры

[00741] PK-параметры в плазме крови и моче определяли с использованием некомпартментных способов, при необходимости. Перечень PK-параметров см. в разделе 0.

[00742] Фактические значения времени сбора применяли при расчетах PK-параметров. Для расчета всех значений AUC применяли способ линейно-логарифмической трапеции (эквивалент опции "линейное увеличение/логарифмическое уменьшение" в WinNonlin). Для оценки кажущейся константы терминального элиминирования первого порядка, λ_z , выполняли линейную регрессию концентрации в логарифмическом масштабе в зависимости от времени с использованием по меньшей мере 3 точек данных. Равномерное взвешивание выбирали для проведения регрессионного анализа для оценки λ_z . Константу λ_z назначали, но отмечали, если произошло 1 из следующих событий:

1. фаза терминального элиминирования не была линейной (как это выглядит в полулогарифмическом масштабе);
2. константа скорости терминального элиминирования характеризовалась положительным наклоном ($\lambda_z > 0$);
3. значение T_{max} было одним из 3 последних точек данных;
4. скорректированный коэффициент регрессии составлял менее 0,8; или
5. значение $AUC_{\%extrap}$ превышало 20%.

[00743] Эти значения λz и параметры, полученные из λz , перечисляли, но исключали из статистического анализа.

[00744] Никаких значений λz , AUC_{0-inf}, AUC%_{extrap} или $t^{1/2}$ не сообщали для случаев, когда не наблюдали приемлемую терминальную логарифмически-линейную фазу в профиле зависимости концентрации от времени.

[00745] РК-параметры не рассчитывали для субъектов с 2 или менее выявляемыми концентрациями в их РК-профиле.

[00746] Параметры перечисляли по отдельным субъектам и обобщали по лечению с использованием описательной статистики для популяции для определения РК-параметров.

Отсутствие оценки границ эффекта межлекарственного взаимодействия

[00747] Логарифмические преобразования РК-параметров метформина анализировали с использованием смешанной модели, включающей термины для последовательности, группы лечения и периода в качестве фиксированных эффектов, а субъект введен в последовательность в качестве случайного эффекта. Соотношения средних геометрических значений и соответствующие 90% доверительные интервалы (CI) представляли для значений C_{\max} , AUC_{0-inf} и AUC_{0-t} после введения отдельно метформина и совместного введения метформина с соединением 1. Если 90% CI соотношения средних геометрических значений находились в пределах 80-125% в случае C_{\max} и AUC, то делали вывод об отсутствии межлекарственного взаимодействия.

[00748] Анализы РК-параметров были основаны на популяции для определения РК-параметров.

Нежелательные явления

[00749] АЕ определяли как любое неблагоприятное медицинское происшествие у субъекта в ходе клинического исследования, которому вводили фармацевтический продукт, которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением. Таким образом, АЕ могло представлять собой любой неблагоприятный и/или непреднамеренный признак (в том числе обнаружение отклонения лабораторных показателей от нормы), симптом или заболевание, временно ассоциированные с применением исследуемого лекарственного средства, независимо от того, связаны они с исследуемым лекарственным средством или нет.

[00750] АЕ кодировали с использованием MedDRA (версия 23.1).

[00751] Исследователь оценил тяжесть (интенсивность) каждого АЕ как легкую, умеренную или тяжелую.

[00752] Связь АЕ с введением исследуемого лекарственного средства оценивали как: нет (отсутствие связи, не связано или маловероятно связано) или да (возможно, вероятно или определенно связано).

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения

[00753] ТЕАЕ определяли как АЕ, возникшее, отсутствовавшее до исследования, или АЕ, тяжесть которого ухудшилась после введения первой дозы любого лекарственного средства в данном исследовании. ТЕАЕ обобщали по SOC и PT MedDRA для каждого лечения и в целом. Количество и процент субъектов, испытывающих ТЕАЕ, и количество ТЕАЕ представляли в виде таблицы. Субъектов, сообщающих о более чем 1 АЕ для данного PT MedDRA, учитывали только один раз для данного термина, используя наиболее серьезный инцидент. Субъектов, сообщающих о более чем 1 типе явления в пределах SOC, учитывали для данного SOC только один раз. Популяцию для оценки безопасности использовали для всех анализов безопасности. По каждой части представляли следующие краткие сведения об АЕ:

- общий обзор ТЕАЕ по лечению и в целом с разбивкой по максимальной степени тяжести АЕ;
- ТЕАЕ согласно SOC и PT по лечению;
- ТЕАЕ согласно SOC, PT и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством или метформином в зависимости от лечения;
- ТЕАЕ согласно SOC, PT и максимальной степени тяжести в зависимости от лечения; и
- ТЕАЕ согласно SOC, PT, максимальной степени тяжести и взаимосвязи с исследуемым лекарственным средством в зависимости от лечения.

[00754] Аналогичным образом, если возможно, обобщали SAE.

[00755] Отдельные перечни подготавливали для SAE, АЕ, приводящих к летальному исходу, и АЕ, приводящих к прекращению участия в исследовании.

Изменения

[00756] Внесенные изменения обобщены ниже:

- было ясно, что субъекты, получающие 1 или несколько доз соединения 1 или метформина, не предназначались для замены;
- было ясно, что процедуры дня -2 (тестирование в отношении SARS-CoV-2) требовались за день до регистрации для обоих периодов лечения;
- добавляли временной интервал ± 2 минуты для введения соединения 1 при лечении В;
- делали следующие дополнения и уточнения в отношении сбора образцов для определения РК-параметров:

- дополнительные образцы собирали в моменты времени -2 часа, -1,5 часа, -1 час, 0,5 часа, 14 часов и 22 часа;
- отмечали, что все временные точки для определения РК-параметров были связаны со временем введения метформина; и
- добавляли временной интервал, позволяющий собрать образцы для определения РК-параметров непосредственно перед введением соединения 1 и/или метформина, а также образец в момент времени -0,5 часа, который подлежал сбору раньше на вплоть до 10 минут.
- Основные показатели жизненно важных функций (в том числе основные показатели жизненно важных функций в ортостатическом положении) добавляли перед введением метформина в день 1 и перед 24-часовым сбором образцов для определения РК-параметров утром в день 2 для лечения А, и перед введением соединения 1 в день 1 и перед 22-часовым сбором образцов для определения РК-параметров в день 2 для лечения В;
- перед введением соединения 1 для лечения В добавляли ЭКГ; и
- пересматривали и обновляли график процедур, чтобы отразить обновления, внесенные в протокол клинического исследования, и предоставить дополнительные разъяснения.

Субъекты исследования

Распределение субъектов

[00757] В таблице 20 обобщено распределение субъектов по последовательности лечения для популяции для оценки безопасности.

[00758] Всего 27 субъектов рандомизировали в 1 из 2 последовательностей лечения: АВ (14 субъектов) или ВА (13 субъектов). Из рандомизированных субъектов 26 субъектов завершили оба периода лечения.

[00759] Один субъект отозвал согласие вследствие чрезвычайной ситуации в семье.

Таблица 20. Распределение субъектов по последовательности лечения – популяция для оценки безопасности

Категория	Последовательность		Всего (N=27), n (%)
	АВ (N=14) n (%)	ВА (N=13), n (%)	
Рандомизированные	14 (100,0)	13 (100,0)	27 (100,0)
Получившие дозу	14 (100,0)	13 (100,0)	27 (100,0)
Завершившие период 1	14 (100,0)	13 (100,0)	27 (100,0)

лечения			
Завершившие период 2 лечения	14 (100,0)	12 (92,3)	26 (96,3)
Завершившие исследование	14 (100,0)	12 (92,3)	26 (96,3)
Досрочно прекратили участие в исследовании	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,7)
Основные причины досрочного прекращения			
Отзыв согласия	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (3,7)
Досрочно прекратили участие в исследовании вследствие пандемии COVID-19	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<p>Примечание 1: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.</p> <p>Примечание 2: проценты рассчитывали, используя в качестве знаменателя количество субъектов в популяции для оценки безопасности в каждой последовательности лечения.</p> <p>Примечание 3: субъект считался рандомизированным в тот момент, когда ему вводили исследуемое лекарственное средство. Если субъекту был присвоен номер для рандомизации, но он прекращал участие до введения дозы, то субъекта считали нерандомизированным, и его номер для рандомизации использовали для следующего доступного субъекта.</p> <p>Примечание 4: популяция для оценки безопасности состояла из всех рандомизированных субъектов, которые получали любое исследуемое лекарственное средство (соединение 1 или метформин).</p> <p>COVID-19 = коронавирусное заболевание 2019 года.</p>			

Демографические и другие исходные характеристики

[00760] В таблице 21 обобщены демографические и исходные характеристики популяции для оценки безопасности.

[00761] Средний возраст субъектов составлял примерно 37 лет, и средний ВМІ составлял примерно 26 кг/м². Примерно половина субъектов были белыми, и половина субъектов были чернокожими или афроамериканцами. Большинство субъектов были

мужчинами и не испанцами или латиноамериканцами. Субъекты из последовательности ВА были в среднем немного старше (средний возраст 41 год) и характеризовались более выраженным преобладанием мужчин, чем участники из последовательности АВ (средний возраст 33 года); однако считается, что эти наблюдаемые различия вероятно не повлияют на интерпретацию данных и выводы.

Таблица 21. Демографические и исходные характеристики – популяция для оценки безопасности

Характеристика, статистика/категория	Последовательность АВ (N=14)	Последовательность ВА (N=13)	Всего (N=27)
Возраст (лет)			
n	14	13	27
Среднее значение (SD)	33,0 (6,21)	40,7 (9,49)	36,7 (8,73)
Пол, n (%)			
Мужчина	8 (57,1)	11 (84,6)	19 (70,4)
Женщина	6 (42,9)	2 (15,4)	8 (29,6)
Детородный потенциал, n (%) [1]			
Да	6 (100,0)	2 (100,0)	8 (100,0)
Раса, n (%)			
Белые	6 (42,9)	9 (69,2)	15 (55,6)
Чернокожие или афроамериканцы	8 (57,1)	4 (30,8)	12 (44,4)
Этническая принадлежность, n (%)			
Испанцы или латиноамериканцы	1 (7,1)	3 (23,1)	4 (14,8)
Не испанцы или не латиноамериканцы	13 (92,9)	10 (76,9)	23 (85,2)
Рост (см)			
n	14	13	27
Среднее значение (SD)	170,29 (7,511)	174,67 (10,253)	172,40 (9,040)
Вес (кг)			
n	14	13	27
Среднее значение (SD)	73,83 (9,979)	78,75 (10,215)	76,20 (10,209)
Индекс массы тела (кг/м²)			

Характеристика, статистика/категория	Последовательность	Последовательность	Всего (N=27)
	АВ (N=14)	ВА (N=13)	
n	14	13	27
Среднее значение (SD)	25,38 (2,495)	25,82 (2,560)	25,59 (2,487)

Примечание 1: $\% = 100 \times n/N$.

Примечание 2: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

Примечание 3: исходный уровень определяли как показания или измерения, полученные до введения дозы в день 1 периода 1 лечения. Если показания в день 1 перед введением дозы отсутствовали, то последнее показание перед первым введением дозы устанавливали в качестве исходного уровня.

1. Проценты рассчитывали на основании количества женщин.

SD = стандартное отклонение.

Фармакокинетические результаты

Фармакокинетические анализы

[00762] Биоаналитические отчеты по соединению 1 и метформину в образцах плазмы крови человека и по метформину в образцах мочи человека см. в Приложении 16.1.13.

Фармакокинетика метформина в плазме крови в присутствии и в отсутствие соединения 1

[00763] **Ошибка! Источник ссылки не найден.** 5 показаны графики средних (\pm SD) концентраций метформина в плазме крови через 24 часа после введения дозы в линейном и полулогарифмическом масштабах для популяции для определения PK-параметров.

[00764] Кривые зависимости концентрации в плазме крови от времени для метформина были практически идентичными в присутствии и в отсутствие соединения 1.

[00765] В таблице 22 обобщены PK-параметры в плазме крови для метформина для популяции, подлежащей оценке в отношении PK-параметров.

[00766] PK-параметры метформина в плазме крови соответствовали ожидаемым, исходя из вкладыша в упаковке метформина с немедленным высвобождением. См. глюкофаж (метформина гидрохлорид) [вкладыш в упаковку]. Принстон, Нью-Джерси. Bristol-Myers Squibb Company. Май 2018 года.

Таблица 22. Обобщенные данные по PK-параметрам в плазме крови для метформина – популяция, подлежащая оценке в отношении PK-параметров

PK-параметр	Статистический показатель	Лечение А	Лечение В
C_{\max} (нг/мл)	n	26	27
	Среднее значение (SD)	1765,4 (344,4)	1793,1 (503,9)
T_{\max} (ч)	n	26	27
	Медианное значение (мин., макс.)	2,0 (1,0, 4,0)	2,0 (1,0, 3,5)
λ_z (1/ч)	n	25	26
	Среднее значение (SD)	0,052 (0,016)	0,043 (0,020)
$t_{1/2}$ (ч)	n	26	27
	Среднее значение (SD)	5,5 (1,0)	6,2 (1,4)

	n	26	27
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	Среднее значение (SD)	10552,3 (1770,0)	10388,9 (2912,8)
	n	26	27
AUC _{0-t} (ч*нг/мл)	Среднее значение (SD)	11158,8 (1810,5)	11043,6 (2898,8)
	n	25	26
AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	Среднее значение (SD)	11224,8 (1849,8)	11319,2 (2905,1)
	n	25	26
AUC _{%extrap} (%)	Среднее значение (SD)	0,9 (1,5)	2,6 (4,2)

Примечание 1: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой (R)-соединения 1, составляющей 10 мг.

Примечание 2: $t_{1/2}$ метформина рассчитывали с использованием значений только до номинальной 24-часовой временной точки после введения дозы. Все другие параметры метформина рассчитывали с использованием полного профиля от 0 до 72 часов.

λ_z представляет собой кажущуюся константу скорости терминального элиминирования первого порядка, рассчитанную на основании полулогарифмического графика кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; AUC_{%extrap} представляет собой экстраполированный процент площади под кривой концентрация-время за время от 0 до бесконечности; AUC₀₋₂₄ представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до 24 часов; AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до бесконечности; AUC_{0-t} представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному измерению концентрации в плазме крови; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови; макс. представляет собой максимум; мин. представляет собой минимум; PK представляет собой фармакокинетику (фармакокинетические параметры); SD представляет собой стандартное отклонение; $t_{1/2}$ представляет собой период полувыведения в

терминальной фазе; T_{\max} представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови.

[00767] В таблице 23 обобщен анализ РК-параметров в плазме крови для метформина для популяции, подлежащей оценке в отношении РК-параметров.

[00768] Отношения геометрических средних значений, определенных по методу LS, для лечения В:лечения А для всех из C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$ и AUC_{0-t} аппроксимировали к 100%, при этом значения 90% CI попадают в диапазон приемлемости от 80% до 125%, что указывает на то, что соединение 1 не влияло на системное воздействие метформина.

Таблица 23. Анализ РК-параметров в плазме крови для метформина – популяция, подлежащая оценке в отношении РК-параметров

РК-параметр	Лечение А		Лечение В		Соотношение геом. средних значений, определенных по методу LS (В/А), (%)	90% CI для соотношения [2] (%)
	n	Геом. среднее значение, определенное по методу LS [1]	n	Геом. среднее значение, определенное по методу LS [1]		
C_{\max} (нг/мл)	26	1732,80	26	1712,68	98,84	(91,33, 106,96)
$AUC_{0-\infty}$ (ч*нг/мл)	24	11084,83	24	11103,06	100,16	(94,41, 106,27)
AUC_{0-t} (ч*нг/мл)	26	11040,29	26	10683,45	96,77	(90,72, 103,21)

Примечание 1: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением (эталонное лечение), составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг (тестируемое лечение).

Примечание 2: логарифмические преобразования РК-параметров метформина анализировали с использованием смешанной модели, включающей термины для последовательности, группы лечения и периода в качестве фиксированных эффектов, а субъект введен в последовательность в качестве случайного эффекта. Чтобы включить субъекта в анализ данного параметра, требовалось, чтобы у него был поддающийся вычислению РК-параметр в обоих видах лечения.

1. Геом. средние значения, определенные по методу LS, представляют собой средние значения, определенные по методу LS, из смешанной модели, представленные после обратного преобразования в первоначальный масштаб.
2. 90% CI представляли после обратного преобразования в первоначальный масштаб. AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до бесконечности; AUC_{0-t} представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до времени достижения последней поддающейся количественному определению концентрации в плазме крови; CI представляет собой доверительный интервал; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови; геом. представляет собой геометрический; LS представляет собой метод наименьших квадратов; РК представляет собой фармакокинетику (фармакокинетические параметры).

Фармакокинетика метформина в моче в присутствии и в отсутствие соединения 1

[00769] На фигуре 16 и фигуре 17 показаны графики среднего значения ($\pm SD$) A_e метформина при лечении через соответственно 24 и 72 часа после введения дозы в линейном масштабе для популяции для определения РК-параметров.

[00770] В соответствии с тем, что можно было бы ожидать на основании вкладыша в упаковку метформина с немедленным высвобождением, примерно 30% дозы метформина выводится с мочой, и большая часть выведения имела место в течение первых 24 часов после введения дозы. См. глюкофаж (метформина гидрохлорид) [вкладыш в упаковку]. Принстон, Нью-Джерси. Bristol-Myers Squibb Company. Май 2018 года. Графики совокупного выведения метформина с мочой были качественно и количественно схожи в присутствии и в отсутствие соединения 1. Несмотря на некоторую вариабельность среди индивидуумов и между ними, не было выявлено устойчивых тенденций на индивидуальной основе, позволяющих предположить, что выделение метформина с мочой снижается под действием соединения 1.

[00771] В таблице 24 обобщены значения F_e для метформина для популяции, подлежащей оценке в отношении РК-параметров.

[00772] Введение соединения 1 за 2 часа до введения дозы метформина не приводило к снижению почечного клиренса метформина.

Таблица 24. Обобщенные данные по РК-параметрам в моче для метформина – популяция, подлежащая оценке в отношении РК-параметров

РК-параметр	Статистический показатель	Лечение А	Лечение В
-------------	---------------------------	-----------	-----------

Fe ₀₋₃ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	11,76 (33,0)	10,47 (36,6)
Fe ₀₋₆ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	21,50 (27,2)	19,06 (32,4)
Fe ₀₋₉ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	25,40 (28,1)	23,11 (33,8)
Fe ₀₋₁₂ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	27,42 (26,2)	25,07 (32,5)
Fe ₀₋₁₈ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	29,11 (25,6)	26,52 (31,3)
Fe ₀₋₂₄ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	29,82 (25,1)	27,21 (30,6)
Fe ₀₋₃₀ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	30,21 (24,9)	27,62 (30,3)
Fe ₀₋₃₆ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	30,50 (24,7)	27,87 (30,0)
Fe ₀₋₄₈ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	30,90 (24,5)	28,25 (29,4)
Fe ₀₋₇₂ (%)	n	26	27
	Среднее значение (CV%)	31,23 (24,2)	28,72 (28,9)
Примечание 1: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина			

с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

CV представляет собой коэффициент вариации; Fe представляет собой долю дозы, выведенную почками; Fe₀₋₃ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 3 часов; Fe₀₋₆ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 6 часов; Fe₀₋₉ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 9 часов; Fe₀₋₁₂ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 12 часов; Fe₀₋₁₈ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 18 часов; Fe₀₋₂₄ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 24 часов; Fe₀₋₃₀ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 30 часов; Fe₀₋₃₆ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 36 часов; Fe₀₋₄₈ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 48 часов; Fe₀₋₇₂ представляет собой совокупную долю, выведенную за период времени от 0 до 72 часов; РК представляет собой фармакокинетику (фармакокинетические параметры).

Фармакокинетика соединения 1 в плазме крови

[00773] На фигуре 18 показаны графики средних (\pm SD) концентраций соединения 1 в плазме крови через 24 часа после введения дозы при лечении в линейном и полулогарифмическом масштабах для популяции для определения РК-параметров.

[00774] В таблице 25 обобщены РК-параметры в плазме крови для соединения 1 для популяции, подлежащей оценке в отношении РК-параметров.

[00775] РК-параметры соединения 1 в плазме крови соответствовали тем, которые наблюдались в предыдущих исследованиях.

Таблица 25. Обобщенные данные по РК-параметрам в плазме крови для соединения 1 – популяция, подлежащая оценке в отношении РК-параметров

РК-параметр	Статистический показатель	Лечение В
C _{max} (нг/мл)	n	27
	Среднее значение (SD)	118,9 (25,6)
T _{max} (ч)	n	27
	Медианное значение (мин., макс.)	1,3 (1,0, 4,0)

λ_z (1/ч)	n	20
	Среднее значение (SD)	0,033 (0,008)
AUC ₀₋₂₄ (ч*нг/мл)	n	27
	Среднее значение (SD)	1663,0 (303,4)
AUC ₀₋₇₂ (ч*нг/мл)	n	27
	Среднее значение (SD)	2872,7 (707,0)
AUC _{0-inf} (ч*нг/мл)	n	20
	Среднее значение (SD)	3025,0 (811,3)
AUC _{%extrap} (%)	n	20
	Среднее значение (SD)	9,9 (5,2)

Примечание 1: лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно вводимая с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.

λ_z представляет собой кажущуюся константу скорости терминального элиминирования первого порядка, рассчитанную на основании полулогарифмического графика кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени; AUC_{%extrap} представляет собой экстраполированный процент площади под кривой концентрация-время за время от 0 до бесконечности; AUC₀₋₂₄ представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до 24 часов; AUC₀₋₇₂ представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до 72 часов; AUC_{0-inf} представляет собой площадь под кривой концентрация-время за время от 0 до бесконечности; C_{max} представляет собой максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови; макс. представляет собой максимум; мин. представляет собой минимум; PK представляет собой фармакокинетику (фармакокинетические параметры); SD представляет собой стандартное отклонение; T_{max} представляет собой время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме крови.

Выводы по фармакокинетическим параметрам

[00776] Отношения геометрических средних значений, определенных по методу LS, для лечения В:лечения А для всех из C_{max}, AUC_{0-inf} и AUC_{0-t} метформина в плазме крови аппроксимировали к 100%, при этом значения 90% CI попадают в диапазон приемлемости от 80% до 125%, что указывает на то, что соединение 1 не влияло на системное воздействие метформина.

[00777] В соответствии с результатами, полученными в случае плазмы крови, графики совокупного выведения метформина с мочой были качественно и количественно

схожи в присутствии и в отсутствие соединения 1, что указывает на то, что соединение 1 не приводило к снижению почечного клиренса метформина.

Нежелательные явления

Краткие обобщенные данные по нежелательным явлениям

[00778] Не наблюдалось летальных исходов, SAE или прекращения участия вследствие ТЕАЕ. В целом 7 субъектов испытали в целом 15 ТЕАЕ: 5 (19,2%) субъектов испытали в целом 6 ТЕАЕ после введения только метформина (лечение А), и 6 (22,2%) субъектов испытали в целом 9 ТЕАЕ после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В). Четыре субъекта испытали ТЕАЕ после обоих видов лечения. Все ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, были легкой степени тяжести, и ни один из субъектов не испытывал ТЕАЕ средней или тяжелой степени. См. таблицу 26.

Таблица 26. Обзор ТЕАЕ – популяция для оценки безопасности

	Лечение А (N=26), n (%), e	Лечение В (N=27), n (%), e	Всего (N=27), n (%), e
Любые ТЕАЕ	5 (19,2) 6	6 (22,2) 9	7 (25,9) 15
Любые ТЕАЕ максимальной степени тяжести			
Легкая степень	5 (19,2) 6	6 (22,2) 9	7 (25,9) 15
Умеренная степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Тяжелая степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕАЕ, связанные с соединением 1	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕАЕ, связанные с метформином	4 (15,4) 5	6 (22,2) 7	6 (22,2) 12
Любые ТЕАЕ, связанные с соединением 1, максимальной степени тяжести			
Легкая степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Умеренная степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Тяжелая степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0

	0	0	0
Любые ТЕАЕ, связанные с метформином, максимальной степени тяжести			
Легкая степень	4 (15,4) 5	6 (22,2) 7	6 (22,2) 12
Умеренная степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Тяжелая степень	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕАЕ, приводящие к отмене приема исследуемого лекарственного средства	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕАЕ, связанные с соединением 1, приводящие к отмене приема исследуемого лекарственного средства	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕА, связанные с метформином, приводящие к отмене приема исследуемого лекарственного средства	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
Любые ТЕАЕ, приводящие к летальному исходу	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0	0 (0,0) 0
<p>Примечание 1: $\% = 100 \times n/N$.</p> <p>Примечание 2: количество явлений не было представлено в обобщениях по максимальной степени тяжести.</p> <p>Примечание 3: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.</p> <p>ТЕАЕ определяли как АЕ, возникшее, отсутствовавшее до исследования, или АЕ, тяжесть которого ухудшилась после введения первой дозы любого лекарственного средства в данном исследовании. Субъектов, сообщающих о более чем 1 АЕ, учитывали только один раз, используя наиболее серьезный инцидент. АЕ кодировали с использованием MedDRA версии 23.1.</p> <p>АЕ представляет собой нежелательное явление; e представляет собой количество явлений; MedDRA представляет собой Медицинский словарь для регуляторной деятельности; ТЕАЕ представляет собой нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.</p>			

Анализ нежелательных явлений

Все нежелательные явления

[00779] В таблице 27 обобщены ТЕАЕ согласно SOC и РТ для популяции для оценки безопасности.

[00780] Наиболее распространенным SOC среди ТЕАЕ были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Всего 5 (18,5%) субъектов испытывали диарею: 3 (11,5%) субъекта после введения метформина отдельно (лечение А) и 4 (14,8%) субъекта после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В). Два субъекта после обоих видов лечения испытывали диарею. Один (3,7%) субъект испытывал боль в верхней части живота после обоих видов лечения, 1 (3,7%) субъект испытывал метеоризм после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В), и 1 (3,7%) субъект испытывал тошноту после введения метформина отдельно (лечение А).

[00781] Все остальные ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, наблюдались у 1 субъекта: постуральное головокружение, предобморочное состояние, боль в месте прокола сосуда и ожоги первой степени.

Таблица 27. ТЕАЕ по классу систем органов и предпочтительному термину — популяция для оценки безопасности

Класс систем органов Предпочтительный термин	Лечение А (N=26), n (%)	Лечение В (N=27), n (%)	Всего (N=27), n (%)
Субъекты с любыми ТЕАЕ	5 (19,2)	6 (22,2)	7 (25,9)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	4 (15,4)	5 (18,5)	6 (22,2)
Диарея	3 (11,5)	4 (14,8)	5 (18,5)
Боль в верхней части живота	1 (3,8)	1 (3,7)	1 (3,7)
Метеоризм	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Тошнота	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
Нарушения со стороны нервной системы	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (7,4)
Постуральное головокружение	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Предобморочное состояние	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Общие нарушения и состояния, связанные с местом введения	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Боль в месте прокола сосуда	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)

Повреждение, отравление и осложнения после проведения процедур	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
Ожоги первой степени	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
<p>Примечание 1: % = $100 \times n/N$.</p> <p>Примечание 2: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.</p> <p>Примечание 3: ТЕАЕ определяли как АЕ, возникшее, отсутствовавшее до исследования, или АЕ, тяжесть которого ухудшилась после введения первой дозы любого лекарственного средства в данном исследовании.</p> <p>Субъектов, сообщающих о более чем 1 АЕ для данного предпочтительного термина MedDRA, учитывали только один раз для данного термина, используя наиболее серьезный инцидент. Субъектов, сообщающих о более чем 1 типе явления в пределах класса систем органов, учитывали для данного класса систем органов только один раз. АЕ кодировали с использованием MedDRA версии 23.1.</p> <p>АЕ представляет собой нежелательное явление; MedDRA представляет собой Медицинский словарь для регуляторной деятельности; ТЕАЕ представляет собой нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.</p> <p>Источник: таблица 14.3.1.2.1 после текста.</p>			

Нежелательные явления, связанные с лекарственным средством

[00782] В таблице 28 обобщены ТЕАЕ, связанные с метформином, согласно SOC и PT для популяции для оценки безопасности.

[00783] В целом, 6 (22,2%) субъектов испытывали ТЕАЕ, которые считались связанными с метформином: 4 (15,4%) субъекта после введения метформина отдельно (лечение А) и 6 (22,2%) субъектов после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В). Четыре субъекта испытали ТЕАЕ, связанные с метформином, после обоих видов лечения. Всего 6 (22,2%) субъектов испытывали нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые были наиболее частым SOC среди ТЕАЕ, связанных с метформином (как и следовало ожидать при однократной высокой дозе метформина). Пять (18,5%) субъектов испытывали диарею: 3 (11,5%) субъекта после введения метформина отдельно (лечение А) и 4 (14,8%) субъекта после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В). Два субъекта после обоих видов лечения испытывали диарею. Один (3,7%) субъект испытывал боль в верхней части живота после обоих видов лечения, 1 (3,7%) субъект испытывал метеоризм после совместного введения

метформина и соединения 1 (лечение В), и 1 (3,7%) субъект испытывал тошноту после введения метформина отдельно (лечение А). Один (3,7%) субъект также испытывал нарушение со стороны нервной системы в виде постурального головокружения после совместного введения метформина и соединения 1 (лечение В).

Таблица 28. Связанные с метформином ТЕАЕ по классу систем органов и предпочтительному термину – популяция для оценки безопасности

Класс систем органов Предпочтительный термин	Лечение А (N=26), n (%)	Лечение В (N=27), n (%)	Всего (N=27), n (%)
Субъекты с любыми ТЕАЕ, связанными с метформином	4 (15,4)	6 (22,2)	6 (22,2)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	4 (15,4)	5 (18,5)	6 (22,2)
Диарея	3 (11,5)	4 (14,8)	5 (18,5)
Боль в верхней части живота	1 (3,8)	1 (3,7)	1 (3,7)
Метеоризм	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Тошнота	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
Нарушения со стороны нервной системы	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
Постуральное головокружение	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)
<p>Примечание 1: $\% = 100 \times n/N$.</p> <p>Примечание 2: количество явлений не было представлено в обобщениях по максимальной степени тяжести.</p> <p>Примечание 3: лечение А: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг. Лечение В: однократная доза метформина с немедленным высвобождением, составляющая 1000 мг, совместно с дозой соединения 1, составляющей 10 мг.</p> <p>Примечание 4: ТЕАЕ определяли как АЕ, возникшее, отсутствовавшее до исследования, или АЕ, тяжесть которого ухудшилась после введения первой дозы любого лекарственного средства в данном исследовании.</p> <p>Субъектов, сообщающих о более чем 1 АЕ для данного предпочтительного термина MedDRA, учитывали только один раз для данного термина, используя инцидент с наибольшей степенью тяжести. Субъектов, сообщающих о более чем 1 типе явления в пределах класса систем органов, учитывали для данного класса систем органов только один раз. АЕ кодировали с использованием MedDRA версии 23.1.</p>			

АЕ представляет собой нежелательное явление; MedDRA представляет собой Медицинский словарь для регуляторной деятельности; ТЕАЕ представляет собой нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

[00784] Ни у одного субъекта не наблюдалось каких-либо ТЕАЕ, связанных с соединением 1.

Выводы в отношении безопасности

[00785] Не наблюдалось летальных исходов, SAE или прекращения лечения вследствие ТЕАЕ и не наблюдалось заметного увеличения частоты АЕ при совместном введении метформина и соединения 1 по сравнению с метформином отдельно. Все ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, были умеренными по степени тяжести. Наиболее частые ТЕАЕ были связаны с желудочно-кишечным трактом, как и следовало ожидать при приеме однократной высокой дозы метформина. Не было никаких тенденций или клинически значимых изменений в лабораторных параметрах или результатах физикального осмотра. Не наблюдалось клинически значимых изменений основных показателей жизненно важных функций или результатов ЭКГ в 12 отведениях, в том числе значимых изменений QTcF.

[00786] Результаты по безопасности текущего исследования указывают на то, что метформин хорошо переносился при введении отдельно или через 2 часа после введения однократной дозы соединения 1, составляющей 10 мг. Не наблюдалось летальных исходов, SAE или прекращения лечения вследствие ТЕАЕ и не наблюдалось заметного увеличения частоты АЕ при совместном введении метформина и соединения 1 по сравнению с метформином отдельно. Все ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, были умеренными по степени тяжести. Наиболее частые ТЕАЕ были связаны с желудочно-кишечным трактом, как и следовало ожидать при приеме однократной высокой дозы метформина. Не было никаких тенденций или клинически значимых изменений в лабораторных параметрах или результатах физикального осмотра. Не наблюдалось клинически значимых изменений основных показателей жизненно важных функций или результатов ЭКГ в 12 отведениях, в том числе значимых изменений QTcF.

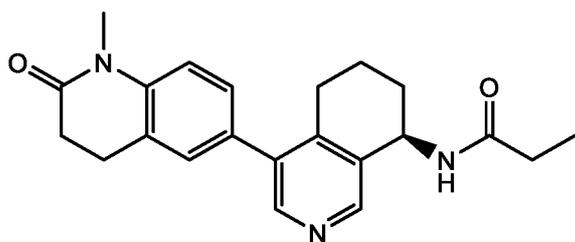
Общие выводы

[00787] Метформин хорошо переносился при введении отдельно или через 2 часа после введения дозы соединения 1. Соединение 1 не приводило к увеличению концентраций метформина в плазме крови или снижению почечного клиренса метформина по сравнению с введением метформина отдельно. На основании результатов

данного исследования коррективная доза метформина не считается необходимой при совместном введении метформина и соединения 1.

Аспекты

Aspect 1. Способ лечения гипертензии или первичного альдостеронизма у человека, характеризующегося средним значением кровяного давления в положении сидя, составляющим 130/80 мм рт. ст. или больше, включающий введение человеку 0,5-10 мг/сутки (R)-соединения 1:



(R)-соединение 1.

Aspect 2. Способ по аспекту 1, где человек находится на стабильном фоновом гипертензивном режиме до введения (R)-соединения 1.

Aspect 3. Способ по аспекту 2, где стабильный фоновый гипертензивный режим включает 3 или больше антигипертензивных средств.

Aspect 4. Способ по аспекту 3, где одно из антигипертензивных средств представляет собой диуретик.

Aspect 5. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению систолического кровяного давления в положении сидя (SBP) по сравнению с исходным уровнем через 4 недели лечения.

Aspect 6. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению систолического кровяного давления в положении сидя (SBP) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения.

Aspect 7. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению диастолического кровяного давления в положении сидя (DBP) по сравнению с исходным уровнем через 4 недели лечения.

Aspect 8. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению диастолического кровяного давления в положении сидя (DBP) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения.

Aspect 9. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к тому, что кровяное давление (BP) в положении сидя составляет меньше 130/80 мм рт. ст. через 4 недели лечения.

Aspect 10. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 приводит к тому, что кровяное давление (BP) в положении сидя составляет меньше 130/80 мм рт. ст. через 12 недель лечения.

Aspect 11. Способ по любому из предыдущих аспектов, включающий введение человеку приблизительно 0,5 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 12. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 1 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 13. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 2 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 14. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 3 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 15. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 4 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 16. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 5 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 17. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 6 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 18. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 7 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 19. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 8 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 20. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 9 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 21. Способ по любому из аспектов 1-10, включающий введение человеку приблизительно 10 мг/сутки (R)-соединения 1.

Aspect 22. Способ по любому из предыдущих аспектов, где количество (R)-соединения 1 вводят человеку в виде однократной дозы.

Aspect 23. Способ по любому из предыдущих аспектов, где количество (R)-соединения 1 вводят человеку в виде разделенной дозы, например, в виде двух доз, трех доз или четырех доз.

Aspect 24. Способ по любому из предыдущих аспектов, где (R)-соединение вводят человеку в состоянии натощак.

Aspect 25. Способ по любому из предыдущих аспектов, где введение (R)-соединения 1 не приводит к клинически значимому нежелательному явлению у человека.

Aspect 26. Способ по любому из предыдущих аспектов, где возраст человека составляет по меньшей мере 18 лет.

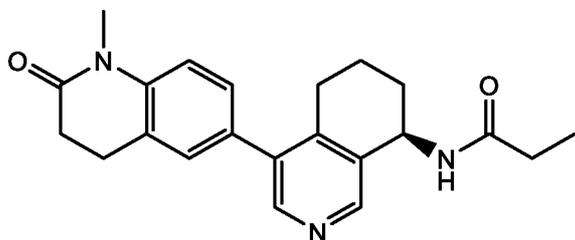
Aspect 27. Способ по любому из предыдущих аспектов, где лечат гипертензию.

Aspect 28. Способ по любому из предыдущих аспектов, где лечат первичный альдостеронизм.

Aspect 29. Фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 0,5 до приблизительно 10 мг (R)-соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Формула изобретения

1. Способ лечения гипертензии или первичного альдостеронизма у человека, характеризующегося средним значением кровяного давления в положении сидя, составляющим 130/80 мм рт. ст. или больше, включающий введение человеку 0,1-10 мг/сутки (R)-соединения 1:



(R)-соединение 1.

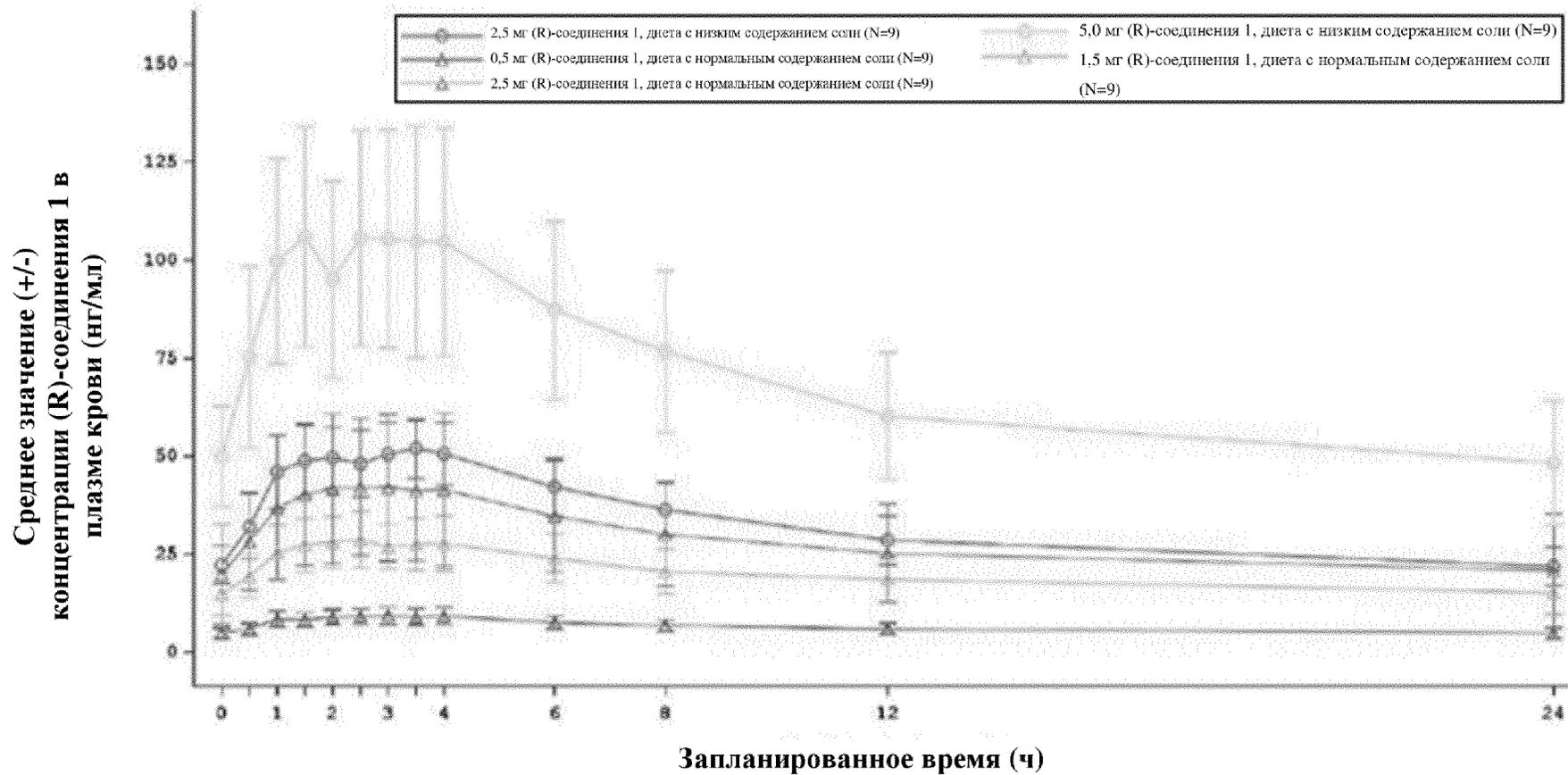
2. Способ по п. 1, где человек находится на стабильном фоновом гипертензивном режиме до введения (R)-соединения 1.
3. Способ по п. 2, где стабильный фоновый гипертензивный режим включает 3 или больше антигипертензивных средств.
4. Способ по п. 3, где одно из антигипертензивных средств представляет собой диуретик.
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению систолического кровяного давления в положении сидя (SBP) по сравнению с исходным уровнем через 4 недели лечения.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению систолического кровяного давления в положении сидя (SBP) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению диастолического кровяного давления в положении сидя (DBP) по сравнению с исходным уровнем через 4 недели лечения.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к среднему снижению диастолического кровяного давления в положении сидя (DBP) по сравнению с исходным уровнем через 12 недель лечения.
9. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к тому, что кровяное давление (BP) в положении сидя составляет меньше 130/80 мм рт. ст. через 4 недели лечения.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 приводит к тому, что кровяное давление (BP) в положении сидя составляет меньше 130/80 мм рт. ст. через 12 недель лечения.

11. Способ по любому из предыдущих пунктов, включающий введение человеку приблизительно 0,5 мг/сутки (R)-соединения 1.
12. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 1 мг/сутки (R)-соединения 1.
13. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 2 мг/сутки (R)-соединения 1.
14. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 3 мг/сутки (R)-соединения 1.
15. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 4 мг/сутки (R)-соединения 1.
16. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 5 мг/сутки (R)-соединения 1.
17. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 6 мг/сутки (R)-соединения 1.
18. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 7 мг/сутки (R)-соединения 1.
19. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 8 мг/сутки (R)-соединения 1.
20. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 9 мг/сутки (R)-соединения 1.
21. Способ по любому из пп. 1-10, включающий введение человеку приблизительно 10 мг/сутки (R)-соединения 1.
22. Способ по любому из предыдущих пунктов, где количество (R)-соединения 1 вводят человеку в виде однократной дозы.
23. Способ по любому из предыдущих пунктов, где количество (R)-соединения 1 вводят человеку в виде разделенной дозы, например, в виде двух доз, трех доз или четырех доз.
24. Способ по любому из предыдущих пунктов, где (R)-соединение вводят человеку в состоянии натощак.
25. Способ по любому из предыдущих пунктов, где введение (R)-соединения 1 не приводит к клинически значимому нежелательному явлению у человека.
26. Способ по любому из предыдущих пунктов, где возраст человека составляет по меньшей мере 18 лет.
27. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечат гипертензию.
28. Способ по любому из предыдущих пунктов, где лечат первичный альдостеронизм.

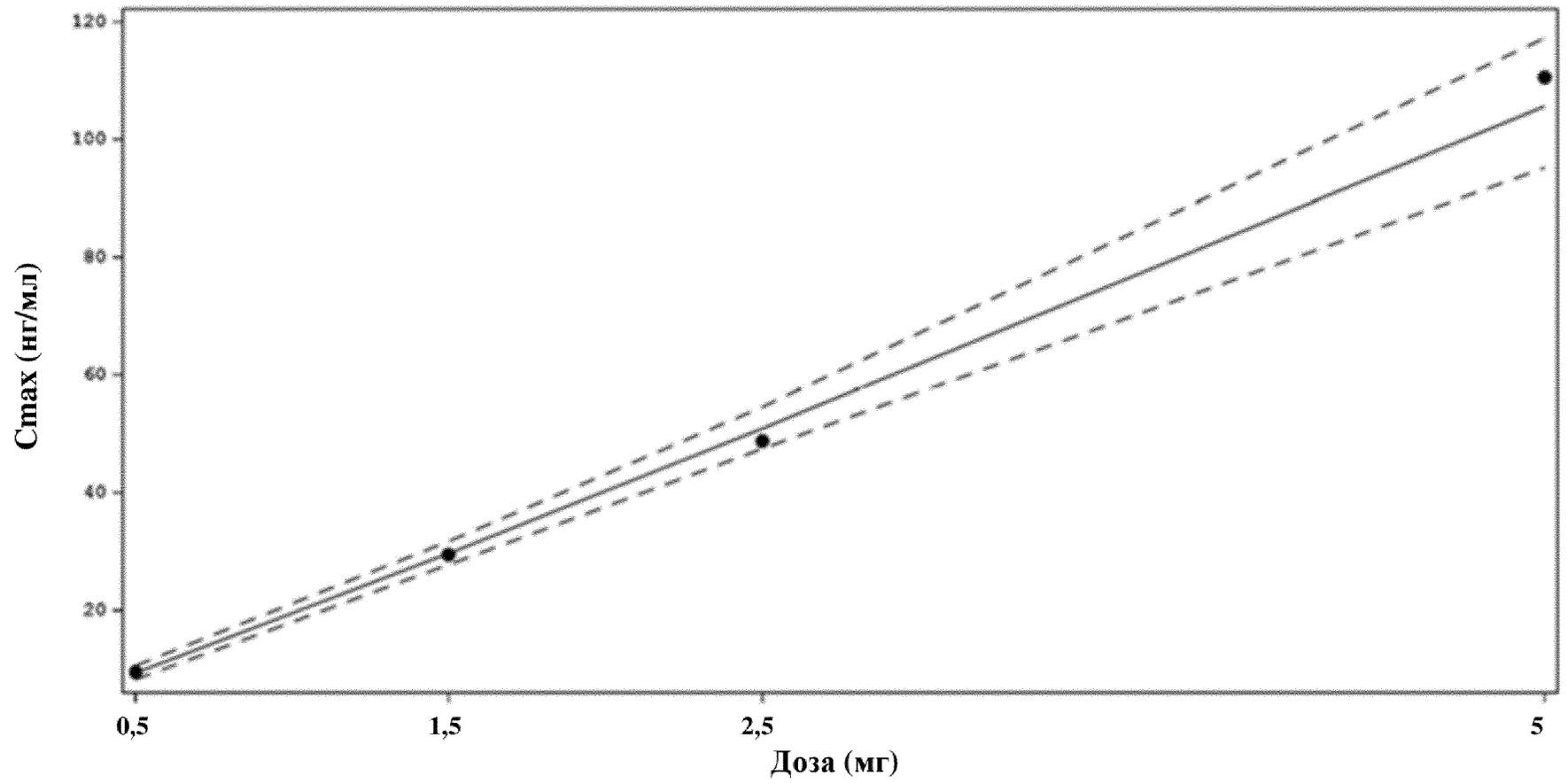
29. Фармацевтическая композиция, содержащая от приблизительно 0,1 до приблизительно 20 мг соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, содержащая от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг (R)-соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

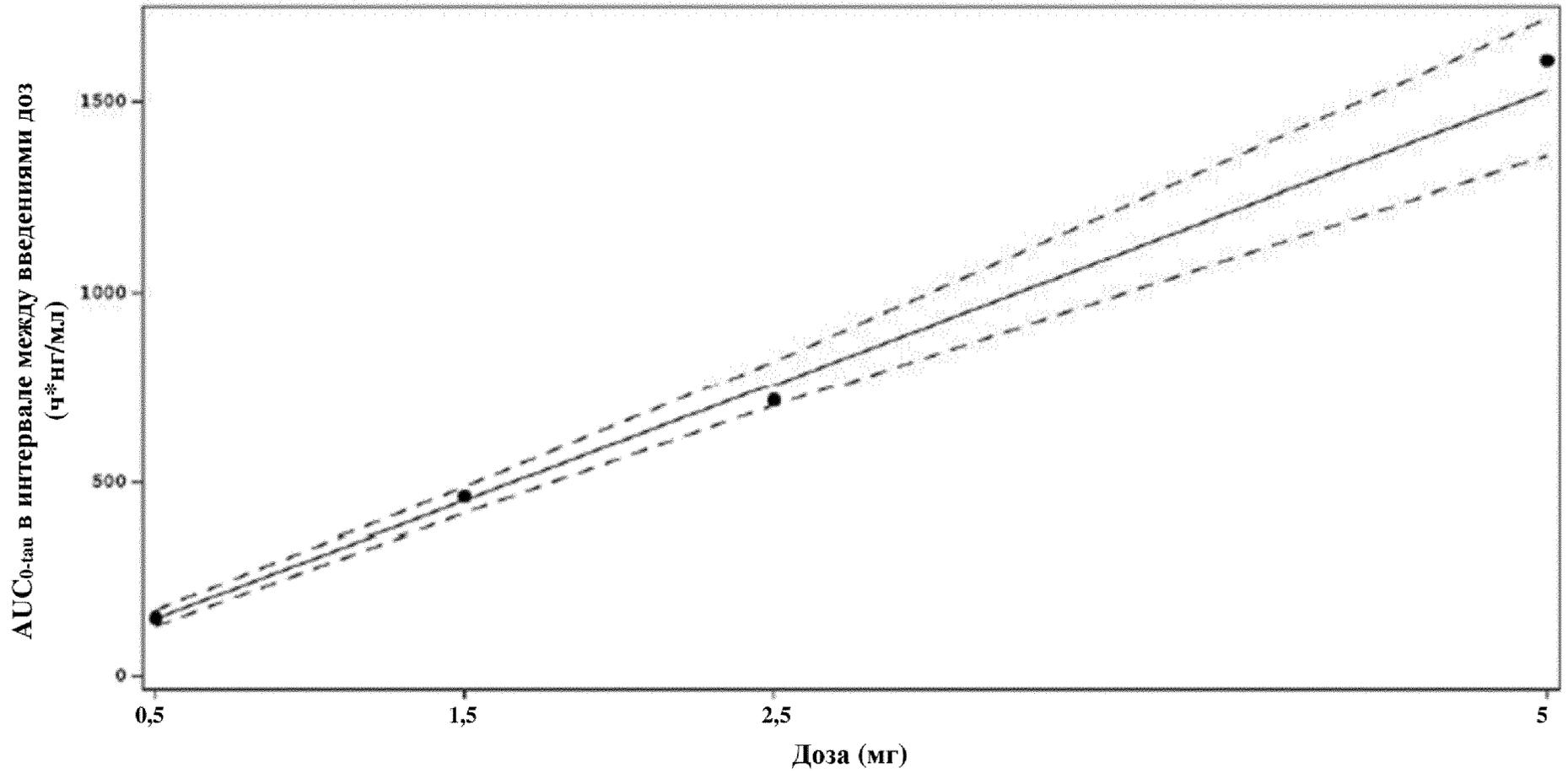
Фигура 1.



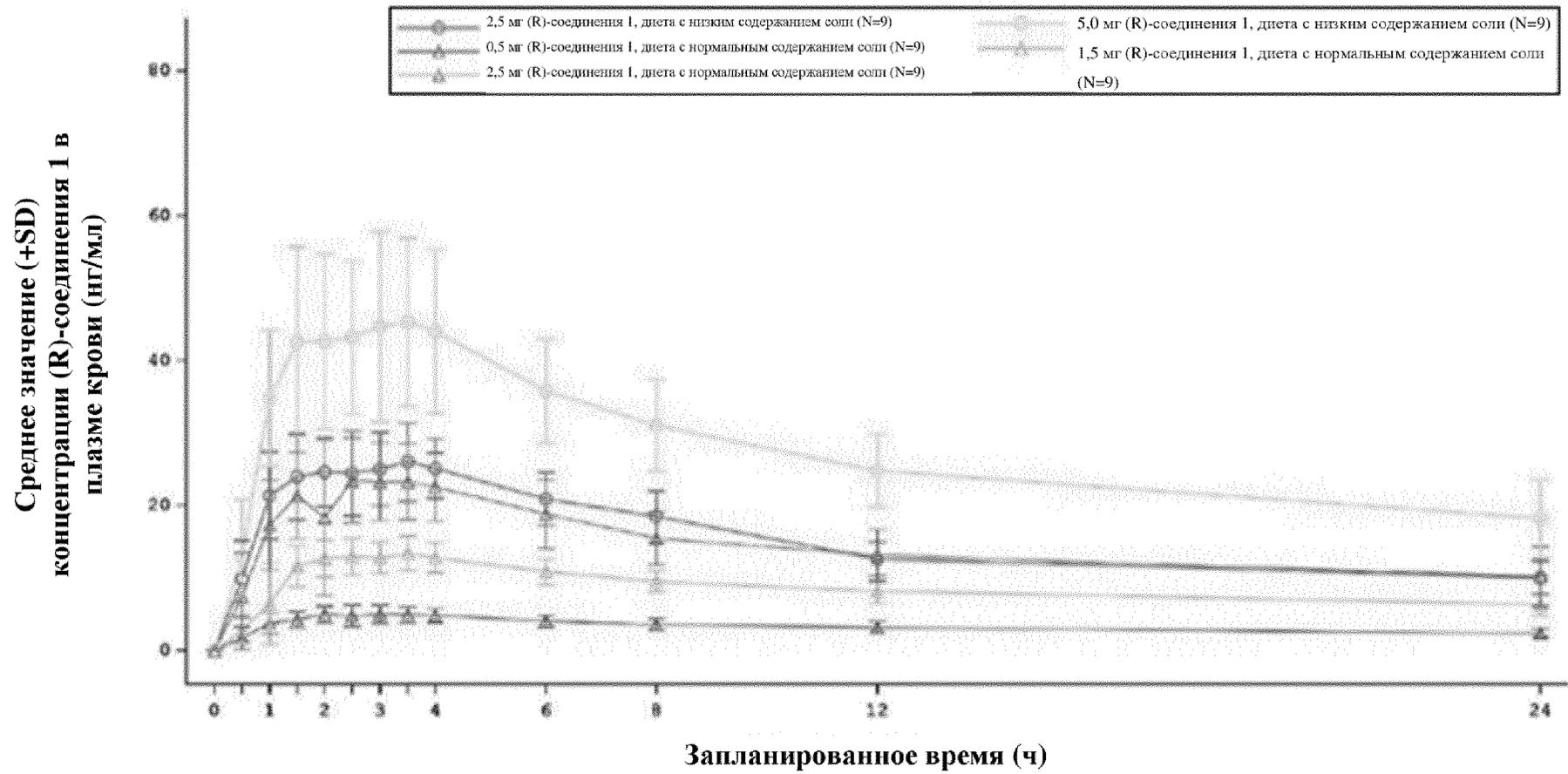
Фигура 2.



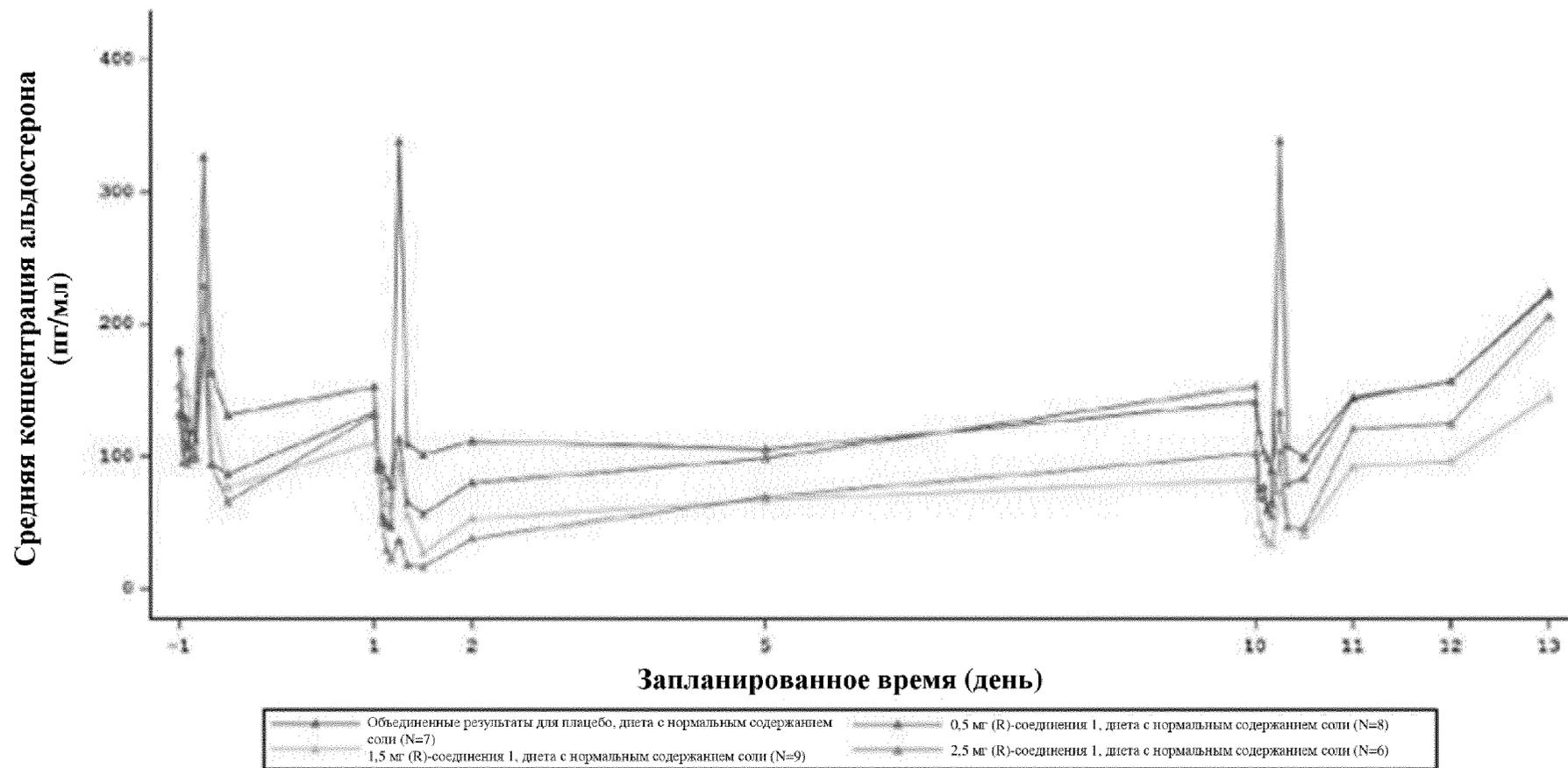
Фигура 3.



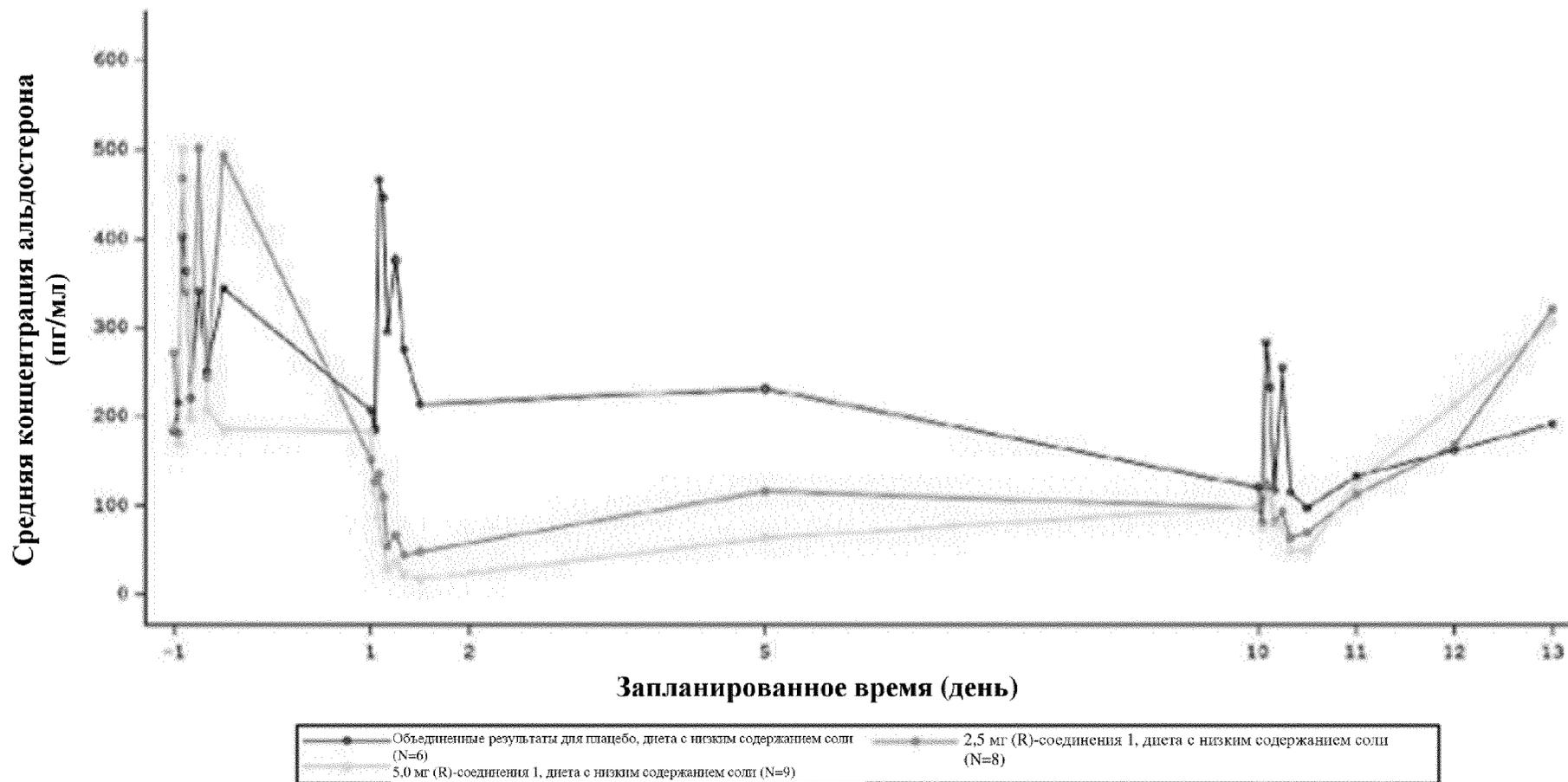
Фигура 4.



Фигура 5.

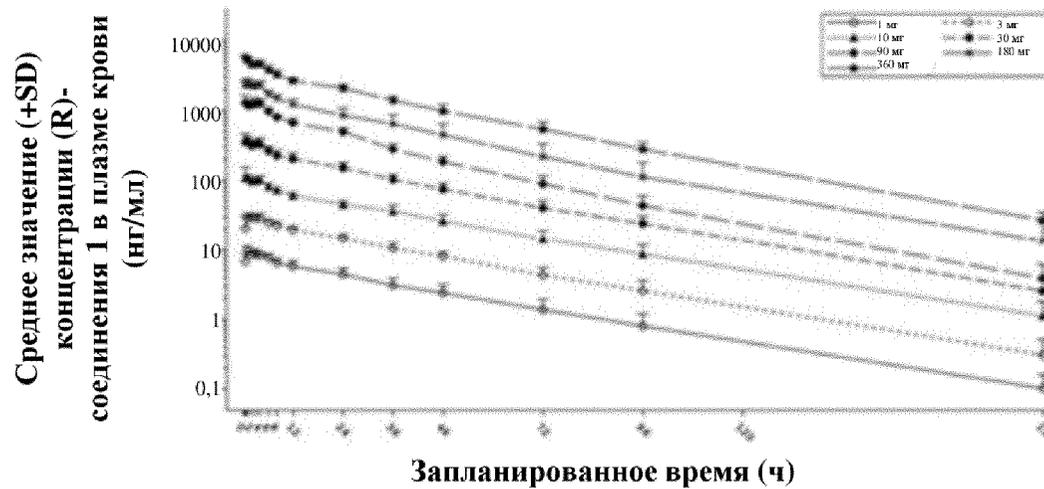


Фигура 6.

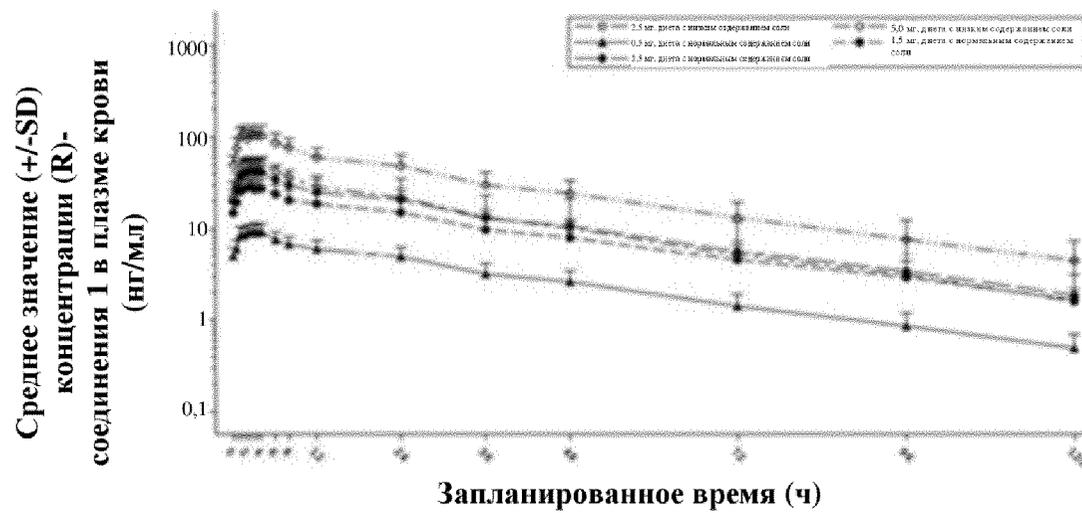


Фигура 7.

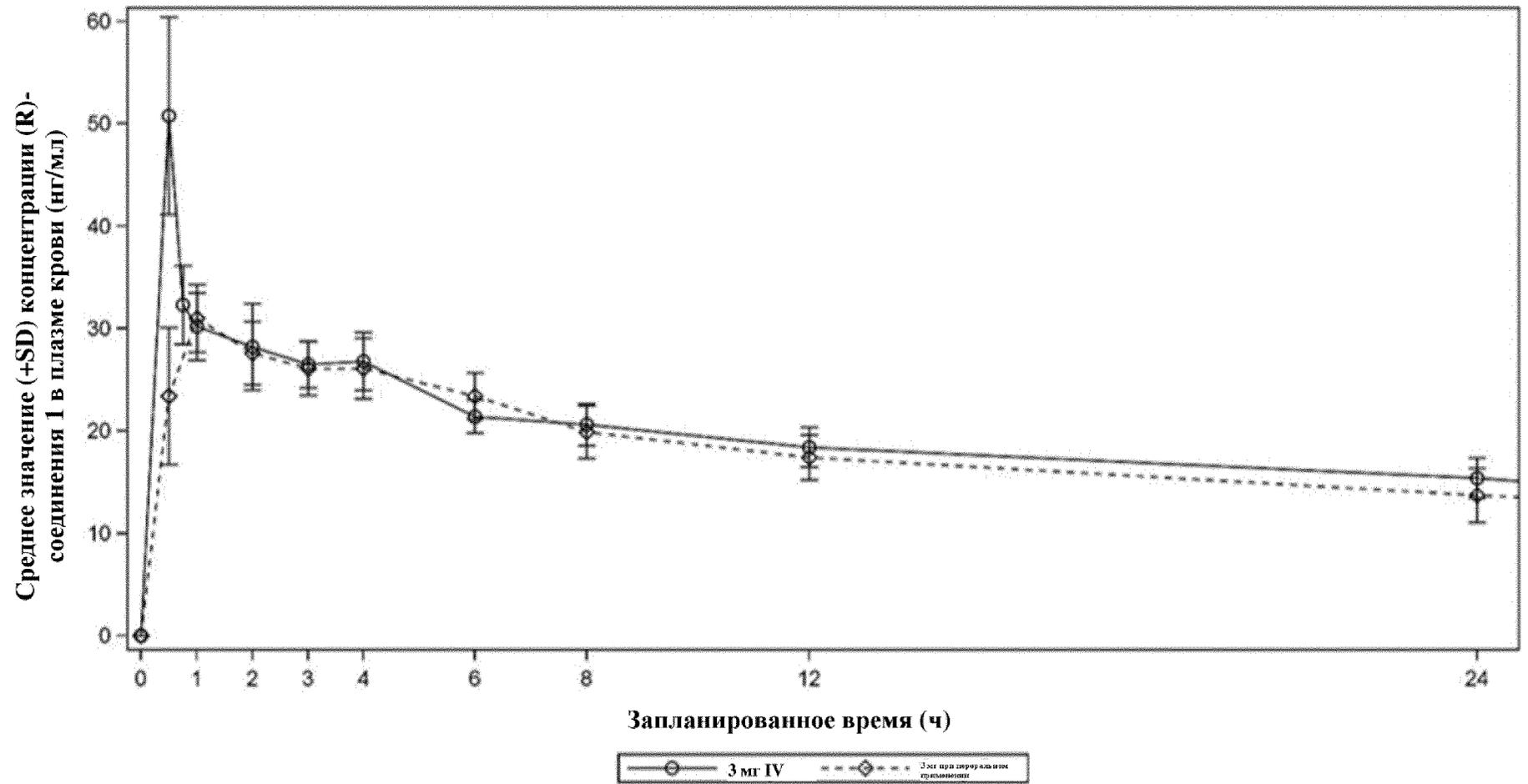
(a)



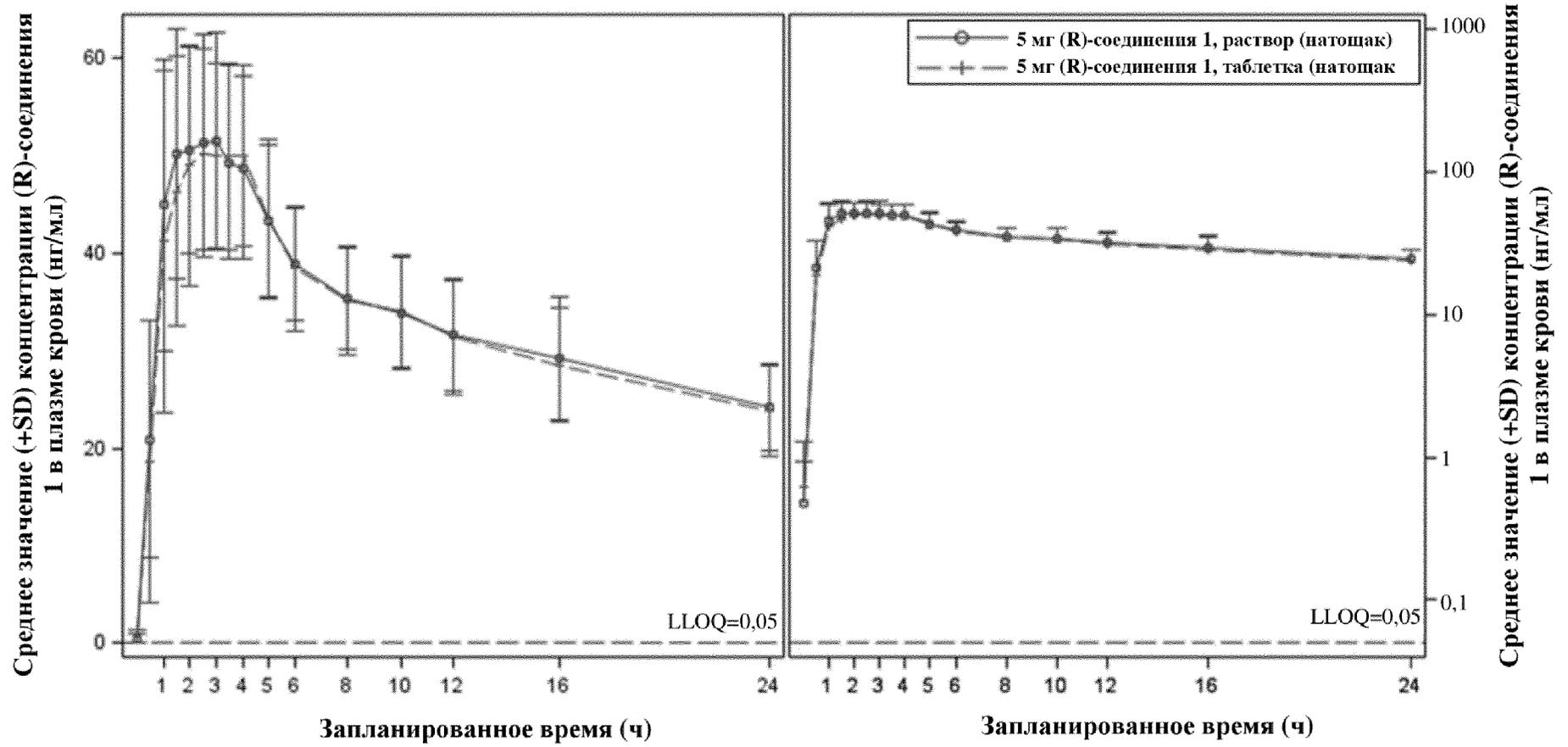
(b)



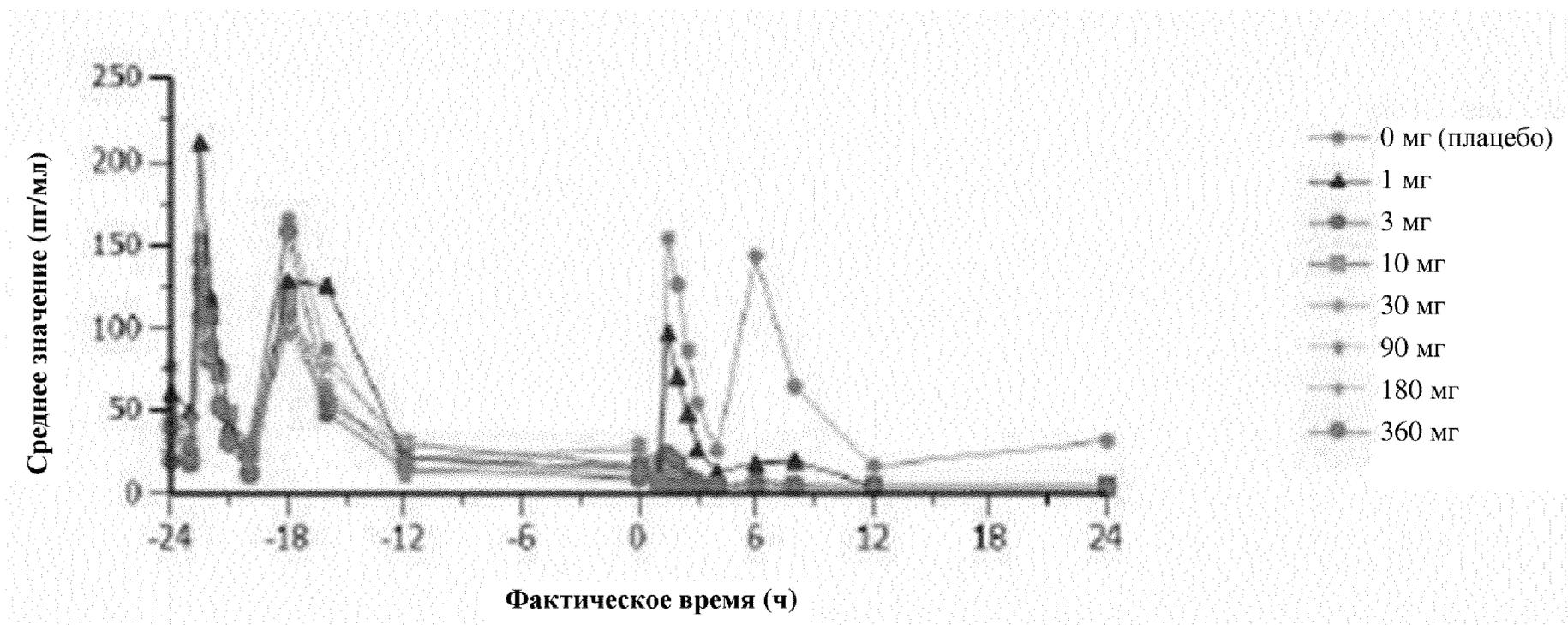
Фигура 8.



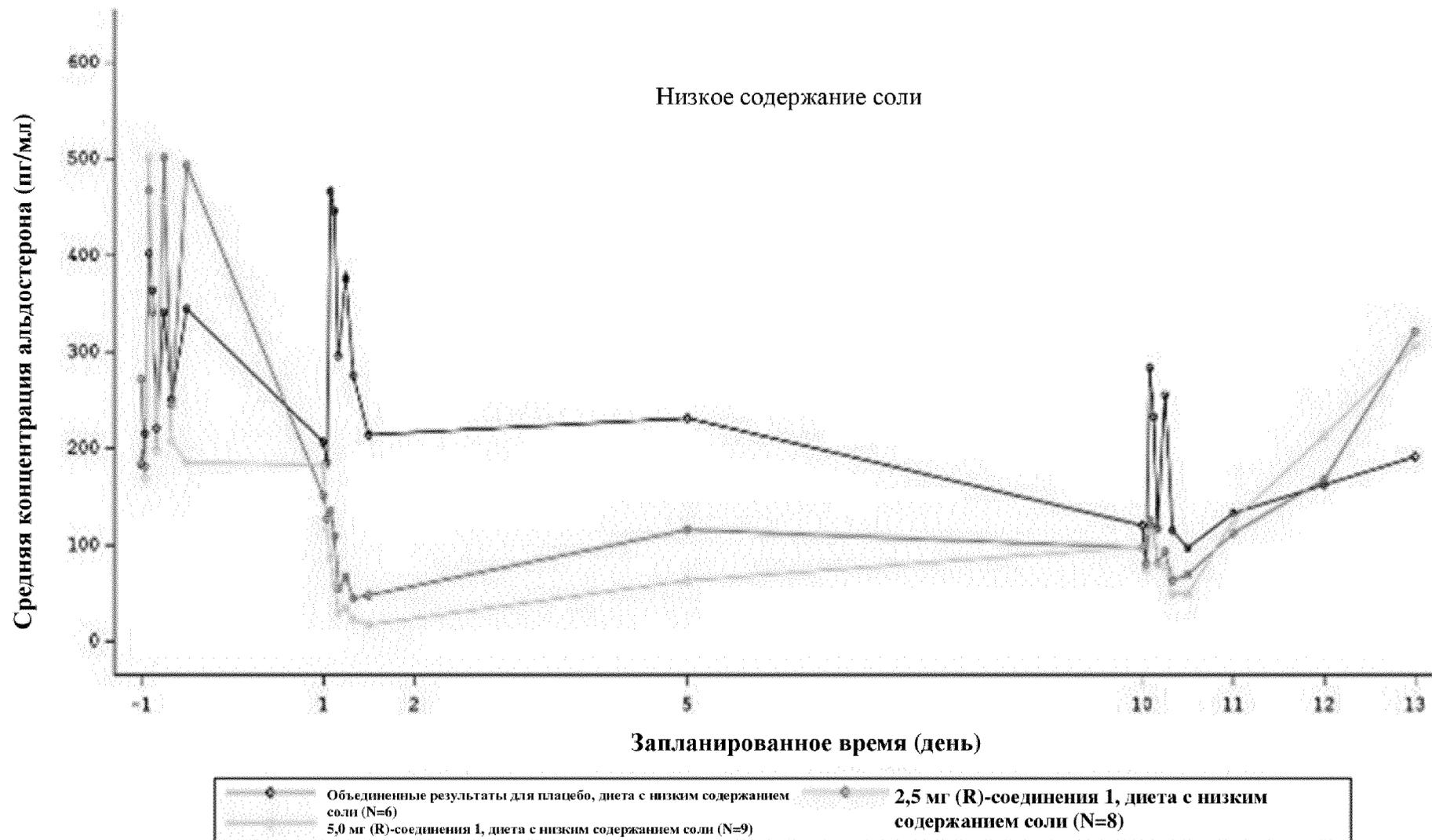
Фигура 9.



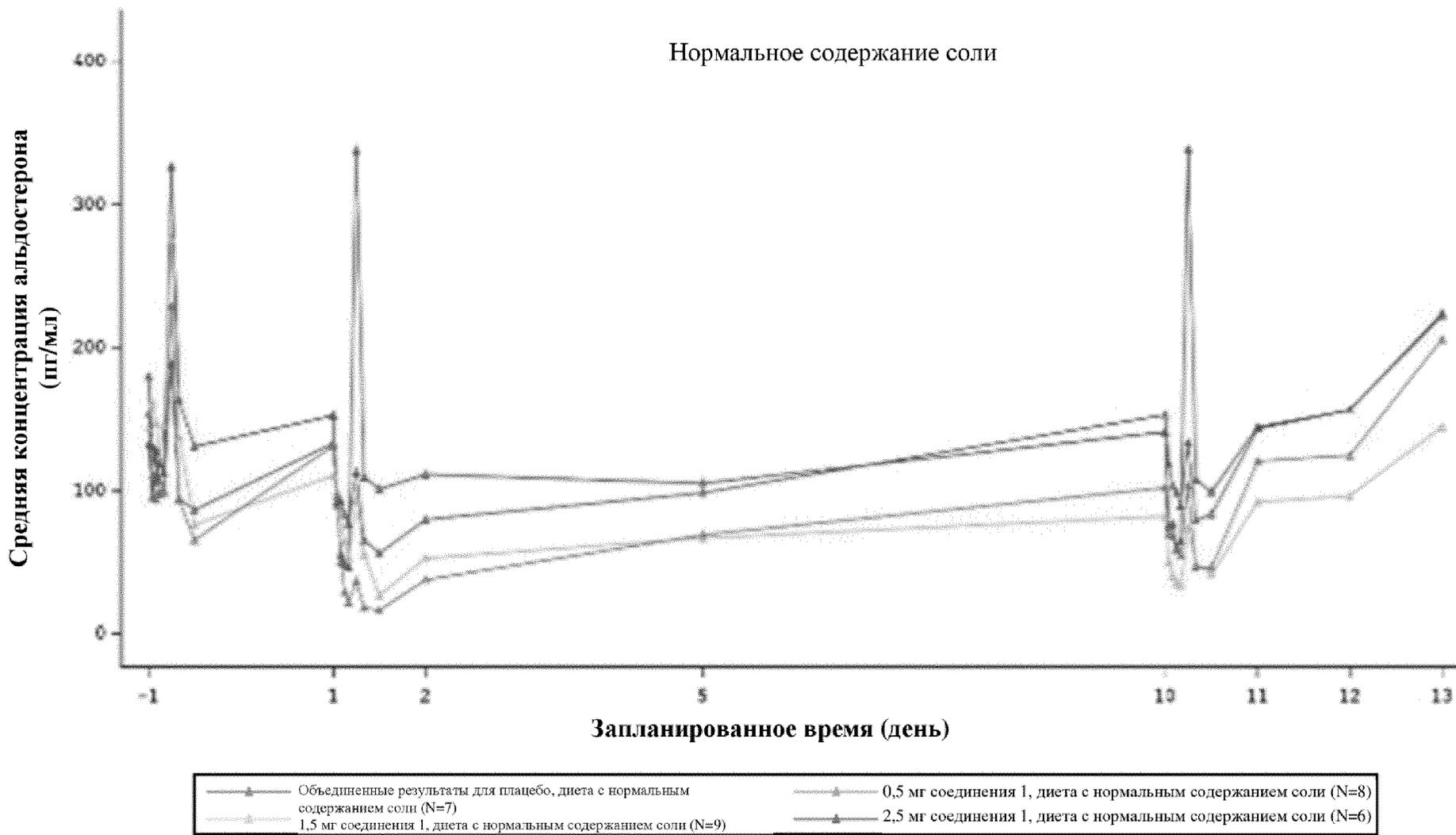
Фигура 10.



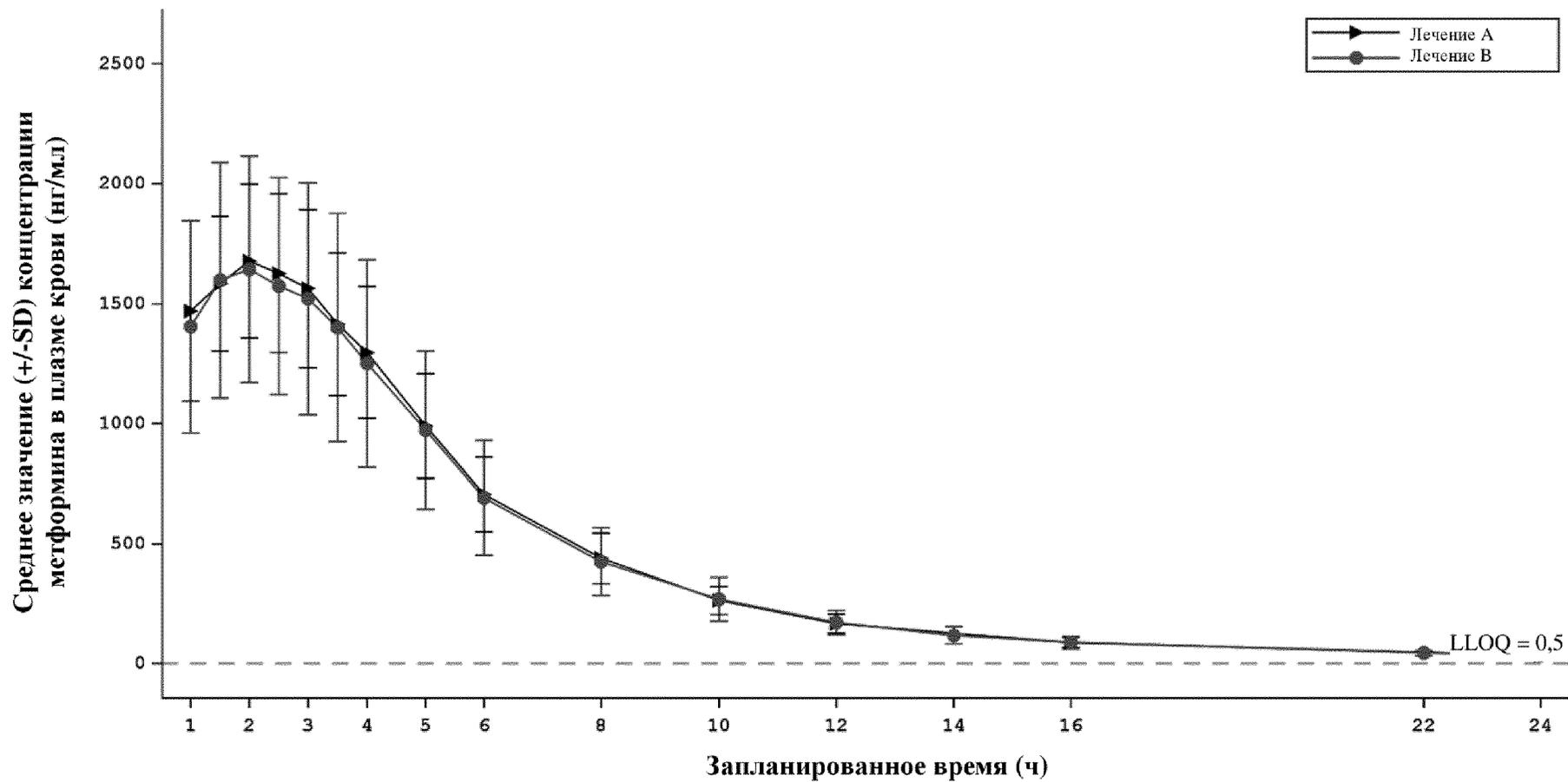
Фигура 11.



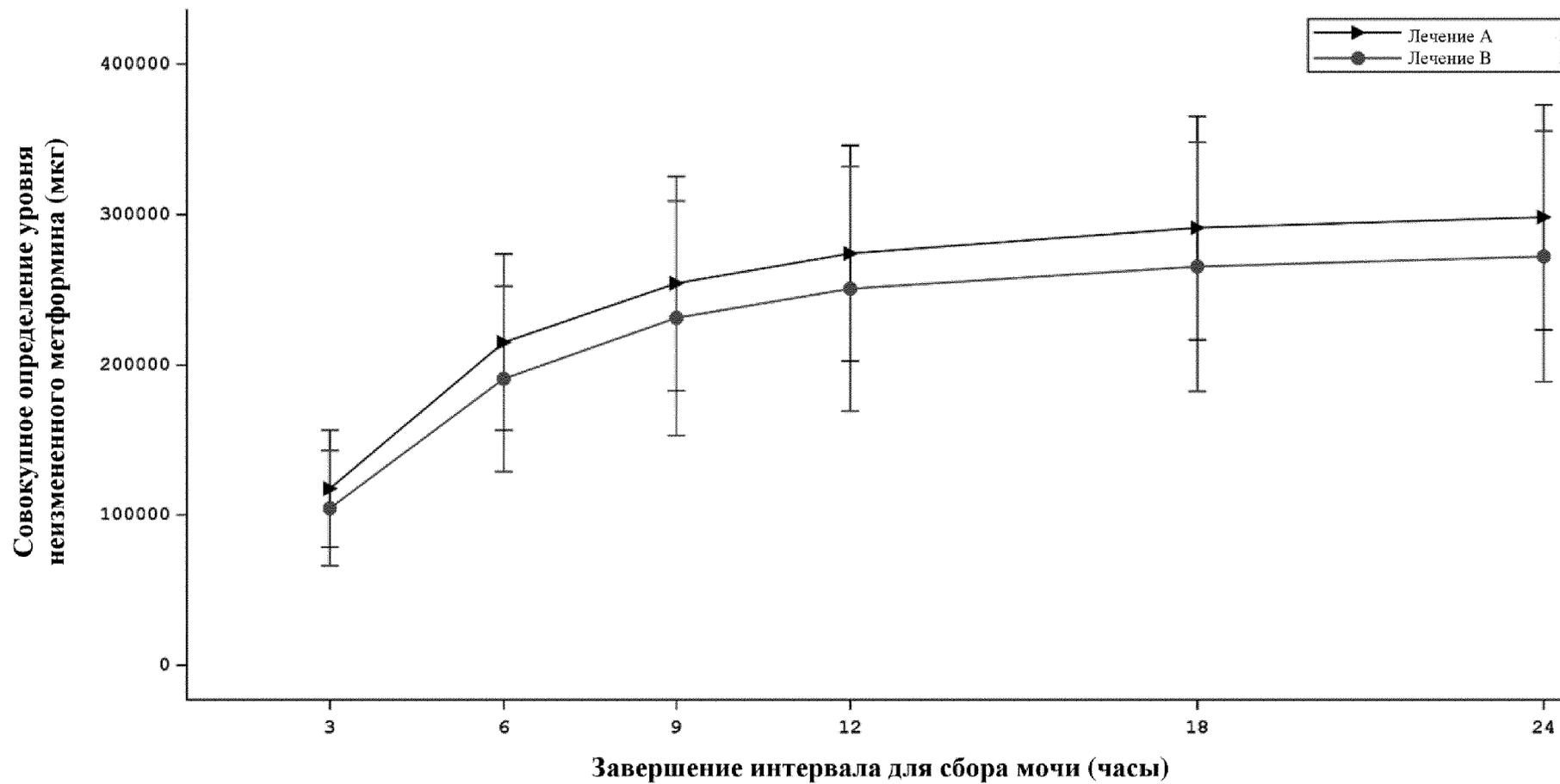
Фигура 12.



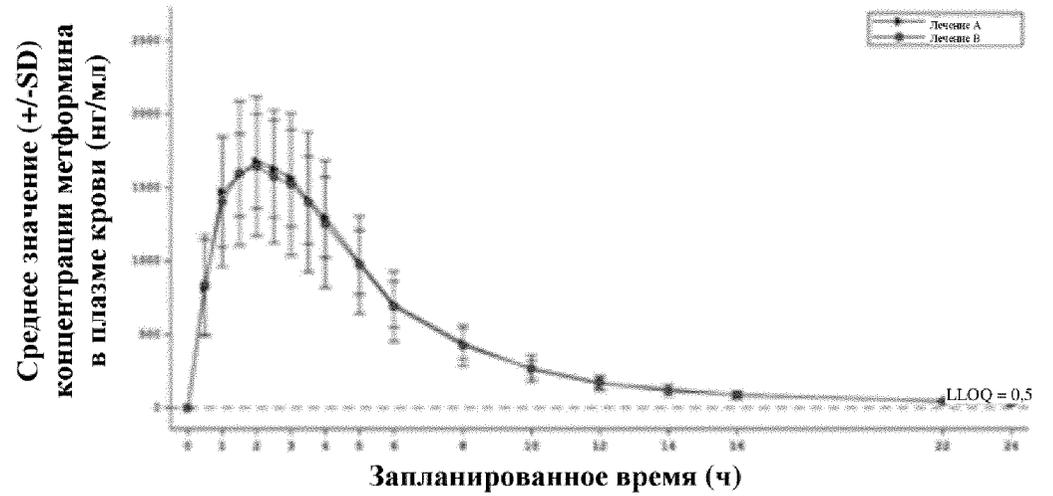
Фигура 13.



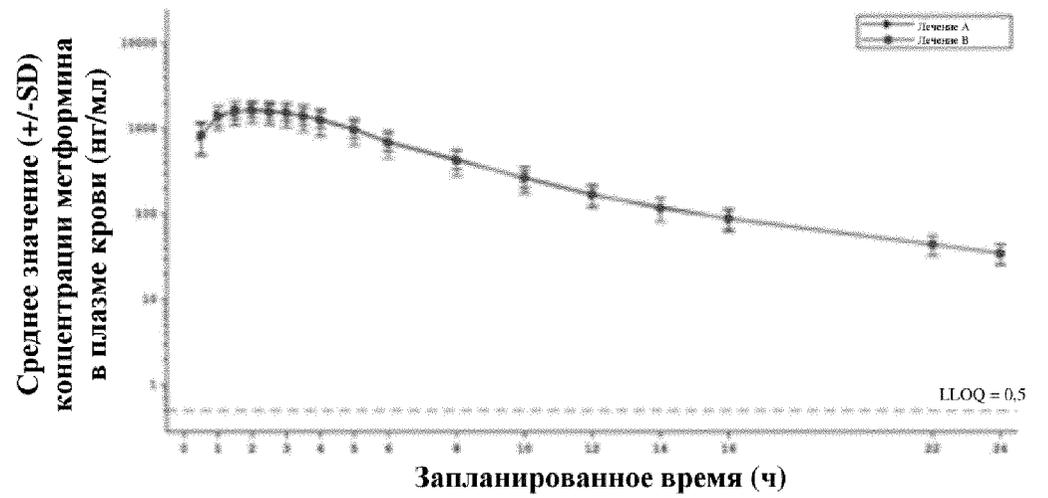
Фигура 14.



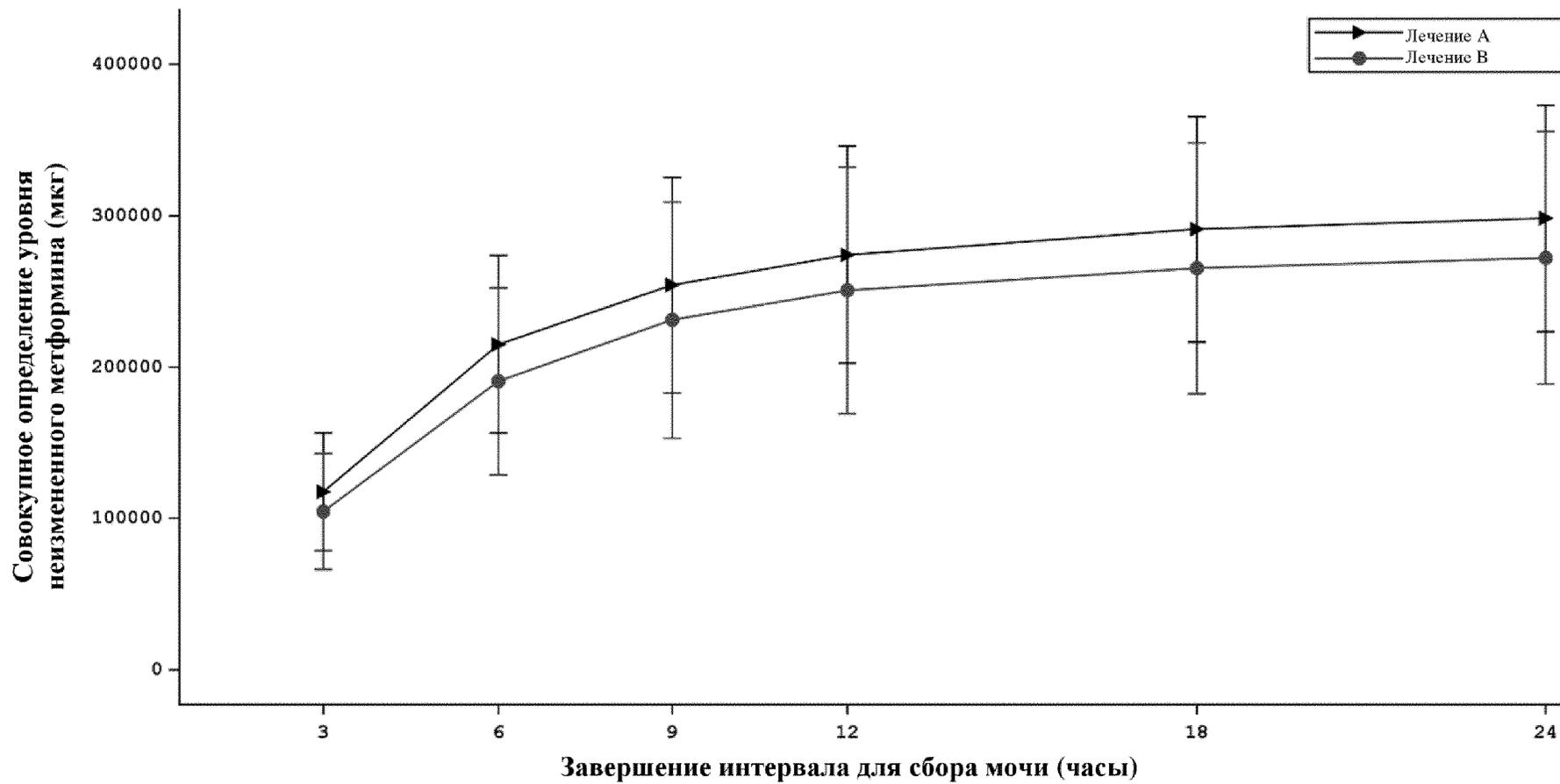
Фигура 15.
Линейный масштаб



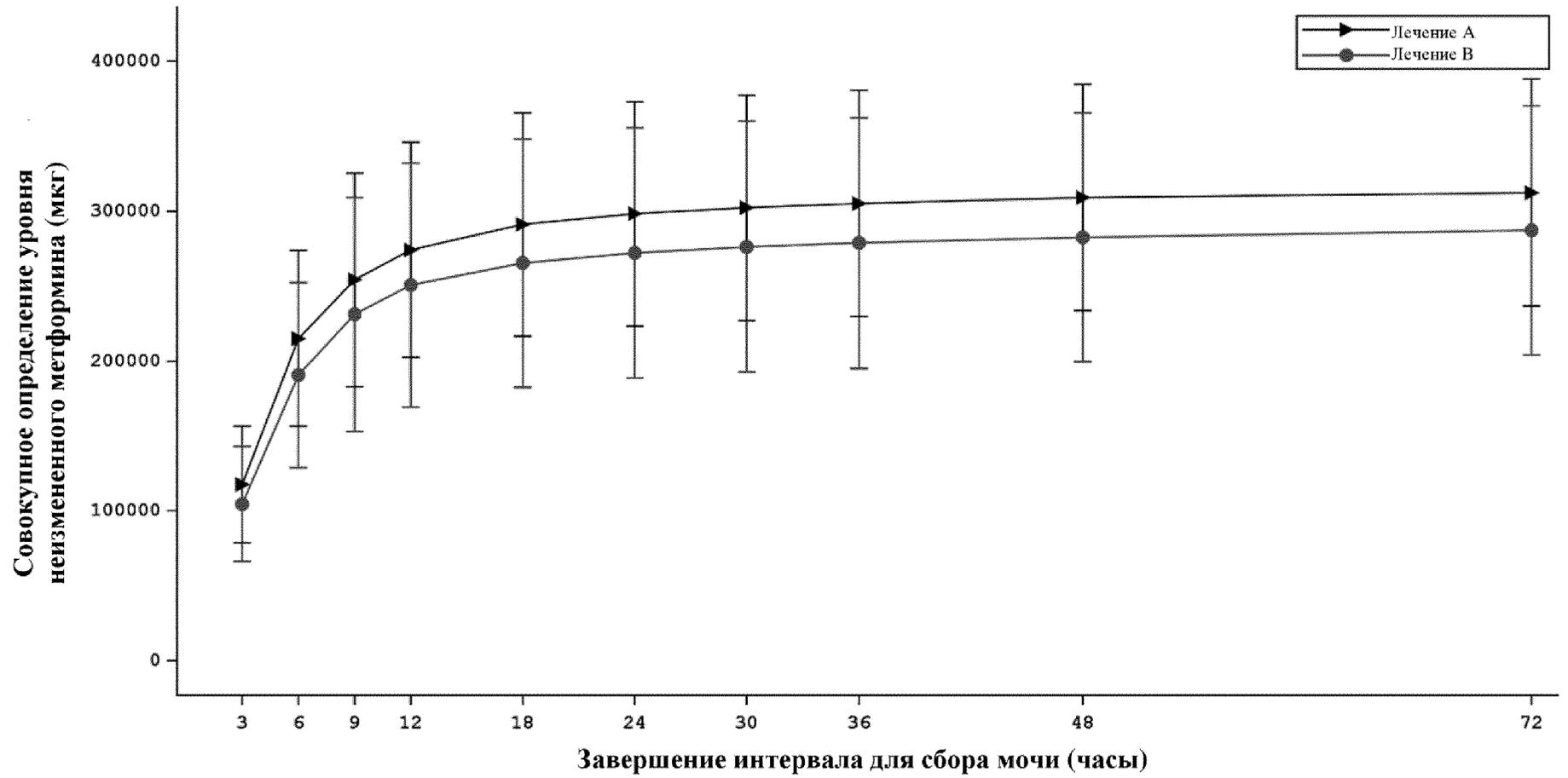
Полулогарифмический масштаб



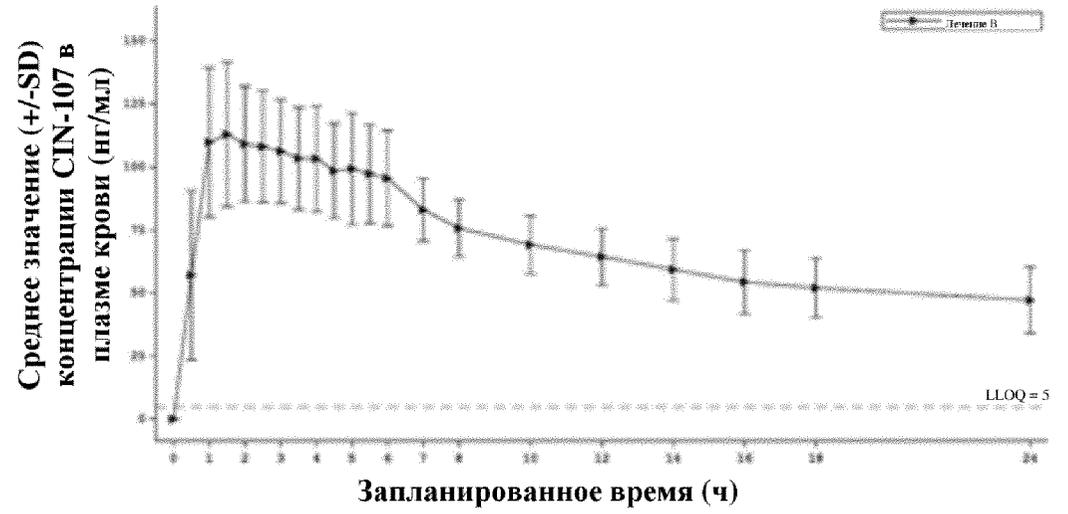
Фигура 16.



Фигура 17.



Фигура 18.
Линейный масштаб



Полулогарифмический масштаб

