

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992690** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.05.14

(22) Дата подачи заявки
2018.06.06

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ВИБЕГРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

(31) **62/515,996; 62/635,146; 62/637,961**

(32) **2017.06.06; 2018.02.26; 2018.03.02**

(33) **US**

(86) **PCT/IB2018/054069**

(87) **WO 2018/224989 2018.12.13**

(71) Заявитель:

ЮРОВЭНТ САЕНСИС ГМБХ (CN)

(72) Изобретатель:

Писителли Стивен К., Мадд Пол (US)

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, вибегрона в количестве от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг (например, приблизительно 75 мг) в сутки. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции в виде единичной лекарственной формы, содержащей от приблизительно 60 до приблизительно 90 мг (например, приблизительно 75 мг) вибегрона для перорального введения.

201992690
A1

201992690

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ВИБЕГРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

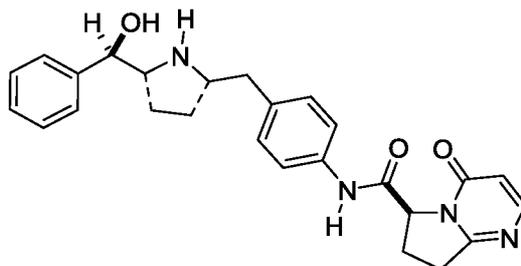
- [0001] Гиперактивный мочевой пузырь (ОАВ) представляет собой хроническое и иногда изнуряющее состояние нижних мочевых путей. Функция нижних мочевых путей заключается в накоплении и периодическом выделении мочи. Для этого необходимо согласование рефлексов накопления и мочеиспускания, которые включают различные афферентные и эфферентные нервные пути, что приводит к модуляции центральных и периферических нейроэффлекторных механизмов и, как следствие, к скоординированной регуляции симпатического и парасимпатического компонентов автономной нервной системы, а также соматических моторных путей. Это проксимально регулирует сократительное состояние мочевого пузыря (детрузора), гладких мышц мочеиспускательного канала и поперечнополосатых мышц сфинктера уретры.
- [0002] Гиперактивный мочевой пузырь, с патофизиологической точки зрения, связывали с гиперактивностью детрузора. ОАВ характеризуется симптомами императивных позывов к мочеиспусканию, с или без императивного недержания мочи, и, как правило, ассоциирован с частым мочеиспусканием и ноктурией. Распространенность ОАВ в Соединенных Штатах и Европе оценивается в 16-17% среди женщин и мужчин в возрасте старше 18 лет. Гиперактивный мочевой пузырь чаще всего классифицируется как идиопатический, но также может быть вторичным по отношению к неврологическому состоянию, обструкции выходного отверстия мочевого пузыря и другим причинам.
- [0003] В настоящее время преобладающим классом лекарственных средств, применяемых для лечения ОАВ, являются антимускариновые средства. Клиническое применение антимускариновых средств ограничено малой эффективностью и плохой переносимостью из-за побочных эффектов,

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

связанных с механизмом действия препаратов, включая сухость во рту, запоры и возможность неблагоприятных эффектов со стороны ЦНС (например, когнитивных нарушений). Большой процент пациентов, прервавших терапию, наблюдался как для толтеролина, так и для оксибутинина, двух часто назначаемых антимускариновых средств, как в клинических испытаниях, так и в реальных условиях.

[0004] Активация бета-3-адренергических рецепторов (β_3 -AR) является эффективным способом расслабления детрузора в нормальных и патогенных состояниях. Функциональные данные, подтверждающие важную роль β_3 -AR в накоплении мочи, получены в исследованиях *in vivo*. Агонисты β_3 -AR продемонстрировали эффективность в облегчении симптомов ОАВ. На сегодняшний день только один агонист β_3 -AR, мирабегрон (Astellas Pharma Global Development, Inc), получил разрешение на продажу в США и Японии для лечения ОАВ. Мирабегрон активирует β_3 -AR в детрузорной мышце в мочевом пузыре, что приводит к расслаблению мышц и увеличению емкости мочевого пузыря. Уменьшение частоты мочеиспускания, недержания мочи и эпизодов императивных позывов к мочеиспусканию, а также увеличение среднего объема мочеиспускания за мочеиспускание наблюдались при использовании мирабегрона.

[0005] Вибегрон, (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2-ил]метил]фенил]-4-оксо-7,8-дигидро-6H-пирроло[1,2-a]пиримидин-6-карбоксамид, является сильным и высокоселективным агонистом бета-3-адренергических рецепторов (β_3 -AR), демонстрирующим более чем 9000-кратную селективность в отношении активации β_3 -AR по сравнению с β_2 -AR и β_1 -AR в клеточных анализах *in vitro*. См. Edmondson *et al.*, J. Med. Chem. 59:609-623 (2016).



ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

- [0006]** Вибегрон раскрыт как агонист β_3 -AR в патентах США № 8399480 и 8247415. Способы синтеза для получения вибегрона раскрыты в публикациях США № US 2017/0145014, US 2015/0087832, US 2016/0176884 и US 2014/0242645. Все цитируемые публикации включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- [0007]** На фигуре 1 изображено наложение плотности распределения воздействия с помощью вибегрона в количестве 100 мг и 75 мг, рассчитанное для специальных групп населения.
- [0008]** На фигуре 2 изображена химическая структура метаболитов вибегрона.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- [0009]** Настоящее изобретение предусматривает способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, вибегрона в количестве от 60 мг до 90 мг в сутки.
- [0010]** Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию в виде единичной лекарственной формы, содержащую от 60 мг до 90 мг вибегрона, где композиция в виде единичной лекарственной формы подходит для перорального введения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

- [0011]** Для того чтобы настоящее изобретение могло быть более легко понято, сначала даны определения отдельных терминов. Как используется в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены в заявке.
- [0012]** В данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают объекты во множественном числе, если из контекста прямо не следует иное. Формы единственного числа, а также термины "один или

несколько" и "по меньшей мере один" могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо. В определенных аспектах формы единственного числа означают "одиночный". В других аспектах формы единственного числа включают "два или более" или "множество".

- [0013]** Кроме того, использование "и/или" в данном документе следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без него. Таким образом, термин "и/или", используемый в данном документе во фразе, такой как "А и/или В", предполагает включение "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С", предполагает охват каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).
- [0014]** Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области, к которой относится настоящее изобретение.
- [0015]** Термин "приблизительно", используемый в связи с числовым значением в описании и формуле изобретения, обозначает интервал точности, знакомый и приемлемый для специалиста в данной области. Такой интервал точности составляет $\pm 10\%$.
- [0016]** Термин "гиперактивный мочевой пузырь" обычно относится к клиническому синдрому, характеризующемуся императивными позывами к мочеиспусканию, с ургентным недержанием мочи или без него, необязательно связанным с частым мочеиспусканием и ноктурией.
- [0017]** Термин "императивное недержание мочи" (UUI) при использовании в данном документе означает непроизвольное недержание мочи, сопровождающееся сильной, внезапной потребностью в мочеиспускании, и может использоваться взаимозаменяемо с терминами "ургентное недержание мочи" или "императивное недержание". UUI отличается от стрессового недержания мочи, которое представляет собой непроизвольное недержание мочи при напряжении или физических нагрузках (например, при занятиях спортом), а также при чихании или кашле.

- [0018] Используемый в данном документе термин "нарушение" означает острое или хроническое снижение функции. Например, почечная недостаточность относится к состоянию здоровья, при котором почки не могут поддерживать свою нормальную функцию, вследствие чего в крови накапливаются продукты жизнедеятельности и метаболиты.
- [0019] Используемый в данном документе термин "императивный позыв к мочеиспусканию" означает внезапная непреодолимая необходимость испустить мочу, которую трудно задержать.
- [0020] Используемый в данном документе термин "частое мочеиспускание" относится к необходимости частого опорожнения мочевого пузыря.
- [0021] Используемый в данном документе термин "свободное основание" относится к собственно основному химическому соединению, не в форме соли. Например, свободное основание вибегрона относится к (6S)-N-[4-[[[(2S,5R)-5-[(R)-гидрокси(фенил)метил]пирролидин-2-ил]метил]фенил]-4-оксо-7,8-дигидро-6H-пиррол[1,2-а]пиримидин-6-карбоксамиду.
- [0022] Используемый в данном документе термин "мокрый OAB" означает гиперактивный мочевой пузырь, определяемый частым мочеиспусканием и императивными позывами к мочеиспусканию, с недержанием мочи.
- [0023] Используемый в данном документе термин "сухой OAB" означает гиперактивный мочевой пузырь, определяемый частым мочеиспусканием и императивными позывами к мочеиспусканию, без недержания мочи.
- [0024] Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает те соли соединений, которые безопасны и эффективны для применения у субъектов и которые обладают необходимой биологической активностью.
- [0025] Фармацевтически приемлемые соли основного соединения могут представлять собой соли органических или неорганических кислот. В некоторых вариантах осуществления органические и неорганические кислоты включают без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту, лимонную кислоту, малеиновую кислоту, миндальную кислоту, янтарную кислоту и метансульфоновую кислоту. См. в целом *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

- [0026] Используемый в данном документе термин " C_{\max} " относится к максимальной концентрации лекарственного средства в плазме крови после его введения.
- [0027] Используемый в данном документе термин " T_{\max} " относится ко времени после введения лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация в плазме крови.
- [0028] Используемый в данном документе термин "AUC" относится к площади под кривой графика зависимости концентрации в плазме крови от времени после введения лекарственного средства.
- [0029] Термин "равновесное состояние" означает, что количество лекарственного средства, попадающего в систему, приблизительно равно количеству лекарственного средства, покидающего систему. Таким образом, в "равновесном состоянии" организм пациента выводит лекарство примерно с той же скоростью, с которой лекарство становится доступным для системы кровотока пациента через абсорбцию в кровоток.
- [0030] Термин "период лечения" означает период времени, в течение которого лекарственное средство вводится субъекту. Например, период лечения может составлять от приблизительно 2 недель до приблизительно 2 лет. В некоторых вариантах осуществления период лечения может составлять приблизительно 2, приблизительно 4, приблизительно 6, приблизительно 8, приблизительно 10, приблизительно 12, приблизительно 14, приблизительно 16, приблизительно 18, приблизительно 20, приблизительно 24, приблизительно 52, приблизительно 76 или приблизительно 104 недели. Эффективность препарата можно оценить путем измерения определенных параметров и расчета изменений по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения. Параметры эффективности включают без ограничения мочеиспускание, эпизоды ургентного недержания мочи, эпизоды полного недержания мочи и эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию.

Способы лечения

- [0031] Настоящее изобретение относится к способу лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающему пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, дозы вибегрона, таким образом, чтобы желаемая эффективность сохранялась, в

то время как нежелательные побочные эффекты сводились к минимуму.

Неожиданно, что побочные эффекты, связанные с повышенным C_{max} , могут быть непропорционально уменьшены путем выбора дозировки вибегрона.

- [0032]** Настоящее изобретение предусматривает способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в лечении, вибегрона в количестве от 50 мг до 100 мг в сутки.
- [0033]** Настоящее изобретение также предусматривает способ увеличения расслабления гладких мышц мочевого пузыря, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, вибегрона в количестве от 50 мг до 100 мг в сутки.
- [0034]** В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет от приблизительно 55 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 65 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 85 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 95 мг до приблизительно 100 мг.
- [0035]** В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет от приблизительно 50 мг до приблизительно 95 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 85 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 65 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 60 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 55 мг.
- [0036]** В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 65 мг до приблизительно 85 мг или от приблизительно 70 мг до приблизительно 80 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет от 60 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг или от 70 мг до 80 мг.

- [0037] В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг или приблизительно 95 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет приблизительно 75 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, составляет 75 мг.
- [0038] В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, не составляет приблизительно 50 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, не составляет приблизительно 100 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, не составляет 50 мг. В некоторых вариантах осуществления количество вибегрона, вводимого в сутки, не составляет 100 мг.
- [0039] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет симптомы императивного недержания мочи, императивных позывов к мочеиспусканию и частого мочеиспускания.
- [0040] В некоторых вариантах осуществления субъект имеет один или несколько симптомов императивного недержания мочи (или ургентного недержания мочи), императивных позывов к мочеиспусканию, частого мочеиспускания и ноктурии.
- [0041] В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек или животное. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.
- [0042] В некоторых вариантах осуществления субъект старше 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект младше приблизительно 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект в возрасте от приблизительно 6 до приблизительно 18 лет, от приблизительно 6 до приблизительно 12 лет или от приблизительно 12 до приблизительно 18 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше приблизительно 20 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше приблизительно 25 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше приблизительно 30 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше приблизительно 35 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 40 лет. В некоторых вариантах осуществления

субъект старше 45 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 50 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 55 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 60 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 65 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 70 лет. В некоторых вариантах осуществления субъект старше 75 лет.

- [0043]** В некоторых вариантах осуществления способ включает измельчение фармацевтической композиции в виде единичной лекарственной формы, содержащей вибегрон, перед введением субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъекту перорально вводят измельченную фармацевтическую единичную дозу, содержащую вибегрон.
- [0044]** В некоторых вариантах осуществления субъект страдает почечной недостаточностью или подвержен риску развития почечной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления субъект страдает легкой почечной недостаточностью, умеренной почечной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью.
- [0045]** В некоторых вариантах осуществления субъект был подвержен предварительной терапии ОАВ. В некоторых вариантах осуществления субъект не был подвержен предварительной терапии ОАВ.
- [0046]** В некоторых вариантах осуществления субъект страдает почечной недостаточностью и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки.
- [0047]** В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят со вторым фармацевтическим средством, включая, например, любое, указанное в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят одновременно со вторым фармацевтическим средством. В некоторых вариантах осуществления вибегрон и второе фармацевтическое средство вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят до и/или после второго фармацевтического средства. Варианты осуществления, описанные ниже, включают такие последовательные введения.
- [0048]** В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора цитохрома P450, такого как ингибитор CYP3A, и с лекарственными средствами, которые

являются субстратами следующих CYP: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4.

- [0049]** В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора Р-гликопротеина.
- [0050]** Ингибиторы CYP3A/Р-гликопротеина включают без ограничения амиодарон, карведилол, кларитромицин, дронедазон, итраконазол, лапатиниб, лопинавир и ритонавир, пропafenон, хинидин, ранолазин, ритонавир, саквинавир и ритонавир, теллапревир, типранавир и ритонавир, верапамил, куркумин, циклоспорин А, элтромбопаг, атазанавир и ритонавир, кларитромицин, циклоспорин, эритромицин, гемфиброзил, лопинавир и ритонавир, рифампицин (например, однократная доза), симепревир, п-аминогипуриновая кислота (РАН)(b), пробенецид, терифлуномид, циметидин, долутегравир, изавуконазол, ранолазин, триметоприм и вандетаниб.
- [0051]** В некоторых вариантах осуществления субъект одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию антагониста мускаринового рецептора.
- [0052]** Антагонисты мускариновых рецепторов включают без ограничения скополамин, атропин, гидроксизин, ипратропий, тропикамид, пирензепин, дифенгидрамин, доксиламин, дименгидринат, дицикломин, флавоксат, оксибутинин, тиотропий, циклопентолат, атропин метилнитрат, тригексифенидил/тригексифенидил, толтеродин, солифенацин, дарифенацин, бензатропин, мебеверин, проциклидин и аклидиния бромид.
- [0053]** В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию антагониста мускариновых рецепторов.
- [0054]** В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора CYP3A.
- [0055]** В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он одновременно получает, принимает или иным образом подвергается воздействию ингибитора Р-гликопротеина.

- [0056] В некоторых вариантах осуществления субъект не получает, принимает или иным образом не подвергается одновременно воздействию ингибитора бета-блокатора.
- [0057] В некоторых вариантах осуществления субъект не получает, принимает или иным образом не подвергается одновременно воздействию амлодипина.
- [0058] В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят вместе с пищей, в течение 60 минут после приема пищи или в течение 2 часов после приема пищи.
- [0059] В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят вне приема пищи или перед приемом пищи. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят более чем за два часа до приема пищи. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят независимо от того, принимал субъект пищу или нет.
- [0060] В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления вибегрон вводят один раз в сутки.
- [0061] Изменения по сравнению с исходным уровнем кровяного давления (BP) и частоты сердечных сокращений (HR) у субъектов, принимающих вибегрон, существенно не отличаются от таковых у субъектов, принимающих плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления (SBP) по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), и среднее максимальное изменение составляет менее 2,0 мм рт. ст., менее 1,9 мм рт. ст., менее 1,8 мм рт. ст., менее 1,7 мм рт. ст., менее 1,6 мм рт. ст., менее 1,5 мм рт. ст., менее 1,4 мм рт. ст., менее 1,3 мм рт. ст., менее 1,2 мм рт. ст., менее 1,1 мм рт. ст., менее 1,0 мм рт. ст., менее 0,9 мм рт. ст., менее 0,8 мм рт. ст., менее 0,7 мм рт. ст., менее 0,6 мм рт. ст. или менее 0,5 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.
- [0062] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее

максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0063] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0064] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0065] В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления (DBP) по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), и среднее максимальное изменение составляет менее 2,0 мм рт. ст., менее 1,9 мм рт. ст., менее 1,8 мм рт. ст., менее 1,7 мм рт. ст., менее 1,6 мм рт. ст., менее 1,5 мм рт. ст., менее 1,4 мм рт. ст., менее 1,3 мм рт. ст., менее 1,2 мм рт. ст., менее 1,1 мм рт. ст., менее 1,0 мм рт. ст., менее 0,9 мм рт. ст., менее

0,8 мм рт. ст., менее 0,7 мм рт. ст., менее 0,6 мм рт. ст. или менее 0,5 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0066] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0067] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

[0068] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 2 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.

- [0069] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо, и среднее максимальное изменение SBP по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.
- [0070] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо, и среднее максимальное изменение SBP по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с субъектом, принимающим плацебо.
- [0071] В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления (SBP) по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), которое составляет менее 10 мм рт. ст., менее 9,5 мм рт. ст., менее 9 мм рт. ст., менее 8,5 мм рт. ст., менее 8 мм рт. ст., менее 7,5 мм рт. ст., менее 7 мм рт. ст., менее 6,5 мм рт. ст., менее 6 мм рт. ст., менее 5,5 мм рт. ст. или менее 5 мм рт. ст.
- [0072] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 10 мм рт. ст.
- [0073] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 10 мм рт. ст.

- [0074] В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение SBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 10 мм рт. ст.
- [0075] В некоторых вариантах осуществления субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления (DBP) от исходного уровня в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), которое составляет менее 7 мм рт. ст., менее 6,5 мм рт. ст., менее 6 мм рт. ст., менее 5,5 мм рт. ст., менее 5 мм рт. ст., менее 4,5 мм рт. ст., менее 4 мм рт. ст., менее 3,5 мм рт. ст., менее 3 мм рт. ст., менее 2,5 мм рт. ст. или менее 2 мм рт. ст.
- [0076] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 7 мм рт. ст.
- [0077] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего числа мочеиспусканий за 24 часа, где изменение является большим, чем у субъекта, принимающего плацебо. Отличие от плацебо составляет от приблизительно -0,4 до приблизительно -1,5, например, от приблизительно -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или находится в диапазоне между любыми двумя из предыдущих значений.
- [0078] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и субъект испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего числа мочеиспусканий за 24 часа, составляющее от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5, например, приблизительно -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4 или -2,5, или находящееся в диапазоне между любыми двумя из предыдущих значений.

- [0079]** В некоторых вариантах осуществления у субъекта наблюдается в среднем ≥ 1 эпизода ургентного недержания мочи (UUI) в сутки до начала лечения, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и он испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего числа эпизодов UUI, где изменение является большим, чем у субъекта, принимающего плацебо. Отличие от плацебо составляет от приблизительно -0,2 до приблизительно -1,5, например, от приблизительно -0,2, -0,3, -0,4, -0,5, -0,6, -0,7, -0,8, -0,9, -1,0, -1,1, -1,2, -1,3, -1,4 или -1,5, или находится в диапазоне между любыми двумя из предыдущих значений.
- [0080]** В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и субъект испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) среднего числа эпизодов UUI, составляющее от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5, например, приблизительно -1,3, -1,4, -1,5, -1,6, -1,7, -1,8, -1,9, -2,0, -2,1, -2,2, -2,3, -2,4 или -2,5, или находящееся в диапазоне между любыми двумя из предыдущих значений.
- [0081]** В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и он испытывает изменение объема мочеиспускания (мл) на каждое мочеиспускание, где изменение является большим, чем у субъекта, принимающего плацебо. Отличие от плацебо составляет от приблизительно 20 мл до приблизительно 35 мл, например, от приблизительно 20 мл, 21 мл, 22 мл, 23 мл, 24 мл, 25 мл, 26 мл, 27 мл, 28 мл, 29 мл, 30 мл, 31 мл, 32 мл, 33 мл, 34 мл или 35 мл, или находится в диапазоне между любыми двумя из предыдущих значений.
- [0082]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизода ургентного недержания мочи (UUI) в сутки до начала лечения, и ему вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и он испытывает по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 85% снижение среднего числа ежедневных эпизодов UUI в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель).

- [0083]** В некоторых вариантах осуществления субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизода императивных позывов к мочеиспусканию в сутки до начала лечения, и он получает приблизительно 75 мг вибегрона в сутки и испытывает по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70% или по меньшей мере 75% снижение среднего числа ежедневных эпизодов императивных позывов к мочеиспусканию в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель).
- [0084]** В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 7 мм рт. ст.
- [0085]** В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 7 мм рт. ст.
- [0086]** В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 45 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 7 мм рт. ст., и среднее максимальное изменение SBP по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) составляет менее 10 мм рт. ст.
- [0087]** В некоторых вариантах осуществления субъекту старше 65 лет вводят приблизительно 75 мг вибегрона один раз в сутки, и среднее максимальное изменение DBP, которое испытывает субъект по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель), составляет менее 7 мм рт. ст., и среднее максимальное изменение SBP по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения (например, 8 недель или 12 недель) составляет менее 10 мм рт. ст.

[0088] В некоторых вариантах осуществления начало действия вибегрона наблюдается приблизительно через 4 недели. В некоторых вариантах осуществления начало действия вибегрона наблюдается приблизительно через 3 недели. В некоторых вариантах осуществления начало действия вибегрона наблюдается приблизительно через 2 недели. "Начало действия", как используется в данном документе, относится к продолжительности времени, которое требуется для того, чтобы эффекты лекарственного средства стали заметными при введении.

[0089] Фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы
Настоящее изобретение предусматривает фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы, содержащие дозу вибегрона, раскрытую в данном документе, где композиция в виде единичной лекарственной формы подходит для перорального введения. Специалисты в данной области понимают, что лекарственные формы для перорального применения включают, например, такие формы, как жидкие составы, таблетки, капсулы и желатиновые капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции в виде единичной лекарственной формы представляют собой твердые лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы. В некоторых вариантах осуществления композиции в виде единичной лекарственной формы представляют собой таблетки.

[0090] Фармацевтически приемлемые наполнители представляют собой наполнители, общепризнанные безопасными, такие как лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, карбонат кальция, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, коллоидный диоксид кремния, маннит, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы, раскрытая в данном документе, содержит разбавитель, разрыхлитель, связующее и смазывающее вещество. См. в целом Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing, Easton PA (2000), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[0091] В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы, раскрытая в данном документе, содержит маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу и стеарат магния.

- [0092] Лекарственные формы для перорального применения могут быть получены с помощью стандартных фармацевтических методик производства. Такие методики включают, например, влажное гранулирование, мокрый помол, сушку в псевдосжиженном слое, сухой помол, смазку, таблетирование и нанесение водной пленки.
- [0093] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 100 мг вибегрона.
- [0094] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат от приблизительно 55 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 60 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 65 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 70 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 75 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 80 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 85 мг до приблизительно 100 мг, от приблизительно 90 мг до приблизительно 100 мг или от приблизительно 95 мг до приблизительно 100 мг вибегрона.
- [0095] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат от приблизительно 50 мг до приблизительно 95 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 85 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 80 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 75 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 70 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 65 мг, от приблизительно 50 мг до приблизительно 60 мг или от приблизительно 50 мг до приблизительно 55 мг вибегрона.
- [0096] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг, от приблизительно 65 мг до приблизительно 85 мг или от приблизительно 70 мг до приблизительно 80 мг вибегрона. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему

изобретению содержат от 60 мг до 90 мг, от 65 мг до 85 мг или от 70 мг до 80 мг вибегрона.

[0097] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 85 мг, приблизительно 90 мг или приблизительно 95 мг вибегрона. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат приблизительно 75 мг вибегрона. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению содержат 75 мг вибегрона.

[0098] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению могут быть измельчены. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции в виде единичной лекарственной формы по настоящему изобретению измельчают перед пероральным введением.

Анализы *in vitro*

[0099] Вибегрон протестировали в нескольких анализах *in vitro* для определения его агонистической активности в отношении β 3-AR человека, его селективности по сравнению с другими подтипами β -AR человека и его активности в отношении β 3-AR других видов.

[00100] Активность вибегрона измеряли в функциональном анализе, измеряющем увеличение клеточной активности аденилатциклазы в клетках яичника китайского хомяка (CHO), стабильно экспрессирующих β 3-AR человека. Измеряли степень активации по сравнению с доказанным полным агонистом (изопротеренолом) вместе с EC50 соединения.

[00101] Вибегрон является сильным и селективным агонистом β 3-AR, с EC50 1,1 нМ и активацией 84% по сравнению с изопротеренолом. Небольшое смещение в сыворотке крови наблюдается в присутствии 40% сыворотки крови человека

(EC50 = 1,7 нМ, 102% активации), что согласуется с низким уровнем связывания этого соединения с белками плазмы крови (49% не связано у человека).

[00102] Кроме того, селективность вибегрона в отношении β 3-AR по сравнению с подтипами β 1- и β 2-AR была определена путем тестирования в клетках CHO, экспрессирующих либо β 1-AR, либо β 2-AR. Вибегрон является высокоселективным в отношении β 3-AR по сравнению с β 1- и β 2-AR, демонстрируя более чем 9000-кратную селективность активации β 3-AR по сравнению с β 1-AR или β 2-AR в функциональном клеточном анализе *in vitro*.

[00103] IC50 вибегрона определяли в стандартном анализе конкурентного связывания с использованием мембран, полученных из клеток, экспрессирующих рекомбинантные β 1, β 2 или β 3-AR. Вибегрон обладает IC50 β 3-AR, равной 193 нМ (86 нг/мл), для конкуренции с меченым радиоактивным изотопом неспецифическим β -AR антагонистом 125I-CYP в анализе связывания на фильтрах. Относительный дефицит аффинности связывания по сравнению с сильной агонистической активностью *in vitro* вибегрона в отношении β 3-AR человека связан с относительной способностью соединения конкурировать за несвязанные рецепторы по сравнению со связанными, оба параметра можно было бы измерить с помощью анализа связывания антагонистов. Кроме того, соединение не связывается ни с β 1-AR, ни с β 2-AR, как продемонстрировано в анализах конкурентного связывания, подтверждая, что соединение не является ни агонистом, ни антагонистом этих рецепторов.

Абсорбция, распределение, метаболизм и выведение

[00104] Вибегрон достигает максимальных концентраций в плазме крови (C_{max}) примерно через 1-3 часа после перорального введения у здоровых добровольцев. Средние значения C_{max} и AUC увеличиваются более чем пропорционально дозе до 400 мг. Равновесные концентрации были достигнуты в течение 7 дней после ежедневного однократного введения дозы вибегрона. Соотношения средних геометрических значений накопления AUC в равновесном состоянии составляли ~ 2 у молодых мужчин и ~ 2,8 у пожилых субъектов (мужчин и женщин). Воздействия вибегрона на молодых мужчин японского происхождения были умеренно увеличены (< 2 раза) после введения однократной дозы по сравнению с воздействиями на молодых мужчин, не являющихся японцами.

- [00105] Введение многократных пероральных доз 150 мг вибегрона с едой здоровым женщинам среднего и пожилого возраста приводило к средним значениям AUC₀₋₂₄ и C_{max} ~42% и 59% в день 1 и ~20% и 43% в день 14 по сравнению с такой же дозой натошак.
- [00106] В двухэтапном открытом однократном исследовании для изучения фармакокинетики вибегрона у пациентов с печеночной недостаточностью, кажущийся объем распределения (V_d/F) вибегрона составлял примерно 9120 л. Вибегрон связан (приблизительно 49%) с белками плазмы крови человека.
- [00107] Вибегрон выводится различными путями, включая выделение с мочой, выделение с желчью и печеночный метаболизм. Хотя CYP3A4 является преобладающим CYP, ответственным за метаболизм *in vitro*, метаболизм, по-видимому, играет лишь незначительную роль в выведении вибегрона. В исследовании баланса масс у здоровых людей большая часть извлеченной дозы была выведена в виде неизмененного вибегрона. Среднее суммарное выведение радиоактивных изотопов с экскрементами составляло 79%, при этом приблизительно 59% и 20% дозы выводилось в кале и моче соответственно.
- [00108] Было обнаружено, что большая часть дозы вибегрона была выведена в виде неизмененного исходного лекарственного средства. Семь второстепенных метаболитов были обнаружены в моче и кале, шесть из которых (M1, M3, M4, M6, M11 и M17) были окислительными метаболитами (см. фигуру 2). Метаболит M7 представляет собой O-глюкуронидный конъюгат вибегрона. Концентрация радиоактивного изотопа, обеспеченная [¹⁴C]вибегроном, в плазме крови имела среднее значение C_{max} 0,3 мкМ и T_{max} 2,5 часа. Радиоактивные профили образцов плазмы крови через 2 и 4 часа показали, что ~78% и ~73% радиоактивности плазмы крови соответственно приходилось на неизменный вибегрон, а O-глюкуронид (M7) был преобладающим циркулирующим метаболитом (~12-14% от общего количества связанных с препаратом материалов). Два дополнительных второстепенных окислительных метаболита M4 (4-6%) и M17 (6-7%) были также обнаружены в плазме крови человека. Радиоактивность в образцах плазмы крови в другие моменты времени через 4 ч. после введения дозы была слишком низкой для профилирования. Потенциал накопления циркулирующих метаболитов в плазме крови не оценивался из-за

недостатка данных из более поздних моментов времени, которые позволили бы оценить период полураспада.

[00109] Вибегрон имеет конечный $t_{1/2}$, равный 59-94 часов у субъектов, представляющих собой молодых и пожилых людей. В равновесном состоянии средний почечный клиренс (CLR) у молодых мужчин варьировался от 150 до 187 мл/мин. на всех уровнях дозы, тогда как CLR у субъектов, представляющих собой пожилых людей (мужчин и женщин), был немного меньше при 127 мл/мин. Наблюдалась тенденция увеличения доли дозы, выделяемой в равновесном состоянии (fe_{0-24} ч., ss), с увеличением дозы, что отражает увеличение биодоступности при увеличении дозы. Fe_{0-24} ч., ss была аналогична у молодых мужчин и пожилых людей: ~14% при дозе 100 и 150 мг у молодых мужчин и ~17% при дозе 100 мг у субъектов, представляющих собой пожилых людей. Средние значения fe_{0-24} ч. и CL_R у молодых субъектов-японцев были аналогичны тем, которые наблюдались у субъектов, не являющихся японцами.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Таблетированная лекарственная форма вибегрона

[00110] Состав таблеток вибегрона (50 мг, 75 мг и 100 мг) показан в таблице 1.

Таблица 1 Составы таблеток вибегрона

Компоненты	Функция	Дозировка		
		50 мг	75 мг	100 мг
<u>Сердцевина таблетки</u>		мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
МК4618	Активный	50,00	75,00	100,0
Маннит	Разбавитель	20,75	31,125	41,50
Микрокристаллическая целлюлоза	Разбавитель	20,75	31,125	41,50
Кроскармеллоза натрия	Разрыхлитель	3,000	4,500	6,000
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующее	4,500	6,75	9,000
Стеарат магния	Смазывающее вещество	1,000	1,500	2,000
Очищенная вода ¹	Растворитель	(35,00- 45,00)	(52,5-67,5)	(70,00- 90,00)
Общий вес сердцевины		100,0	150,0	200,00
<u>Суспензия для пленочного покрытия</u>				
Очищенная вода ¹	Растворитель	(45,00)	(67,50)	(90,00)
OPADRY II Green (39K110004)	Краситель	5,000	7,500	10,00
Всего		105,0	157,5	210,0

1-Удалено во время обработки

Пример 2

Фармакокинетические данные*2.1 Фармакокинетика после однократной дозы*

- [00111] Фармакокинетику после однократного приема вибегрона исследовали в двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях фазы 1 с применением однократных возрастающих пероральных доз. Все субъекты были здоровыми взрослыми. Краткое описание результатов представлено в таблице 2. После однократного перорального дозирования вибегрона в диапазоне от 2 до 600 мг среднее t_{\max} наступало между 0,8 и 3 часами после введения дозы. $t_{1/2}$ конечной элиминации составлял в среднем от 43 до 75 часов для всех доз от 10 до 600 мг у субъектов, представляющих собой здоровых молодых мужчин. Системные воздействия были больше, чем пропорциональными дозе, до 600 мг.
- [00112] Воздействия вибегрона на молодых мужчин японского происхождения были умеренно увеличены по сравнению с воздействиями на молодых мужчин, не являющихся японцами. Соотношения средних геометрических значений (GMR; японцы/не японцы) для $AUC_{0-\text{беск}}$ вибегрона и соответствующих 90% CI снижались с увеличением дозы с 1,75 (1,38, 2,23) при 10 мг до 1,17 (0,99, 1,40) при 300 мг. GMR (японцы/не японцы) и 90% CI для C_{\max} вибегрона, по-видимому, не зависели от дозы и составляли 1,75 (1,35, 2,26), объединенные во всех дозах. Медианные значения T_{\max} (от 1 до 3 часов) и средние гармонические оценки кажущегося конечного $t_{1/2}$ (от 58 до 71 часа) у субъектов-японцев были аналогичны таковым у субъектов, не являющихся японцами. Подобно субъектам, не являющимся японцами, $AUC_{0-\text{беск}}$ и C_{\max} у субъектов-японцев увеличивались больше, чем пропорционально дозе, до 300 мг.
- [00113] Фармакокинетика после однократной дозы 50 мг вибегрона у пожилых мужчин и женщин, не являющихся японцами, также представлена в таблице 2. У субъектов, представляющих собой пожилых мужчин и женщин, средние значения $AUC_{0-\text{беск}}$ и C_{\max} после введения 50 мг вибегрона были на ~70% и 60% выше соответственно по сравнению с соответствующими значениями у молодых

мужчин после введения 50 мг. T_{\max} было аналогичным с таковым, наблюдаемым у молодых мужчин (медиана $T_{\max} = 1,0$ часа), в то время как кажущийся конечный $t_{1/2}$ был немного длиннее у пожилых субъектов по сравнению с молодыми (среднее гармоническое $t_{1/2} = 92$ по сравнению с 52 часами). Воздействие вибегрона на пожилых женщин было несколько выше, чем у пожилых мужчин.

Таблица 2 Краткое описание выбранных фармакокинетических параметров вибегрона в плазме крови после одной дозы

Доза (мг) ^a	N	AUC _{0-беск.} (нг·ч./мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^b (ч.)	t _{1/2} ^c (ч.)
2	3 ^d	-- ^e	0,80 ± 0,33	0,28 ± 0,02	3,0 (1,0-3,0) ^c	-- ^e
5	6	-- ^e	8,31 ± 4,80	0,79 ± 0,30	1,0 (0,5-6,0)	-- ^e
10	6	70,7 ± 34,9	30,0 ± 12,6	4,76 ± 4,58	2,5 (1,0-6,0)	43,2 ± 13,0
10 (японцы)	6	98,7 ± 27,3	31,0 ± 9,33	3,34 ± 1,97	1,0 (1,0-4,0)	57,6 ± 39,0
20	6	121 ± 48,9	40,0 ± 21,1	5,25 ± 4,25	0,8 (0,5-6,0)	64,2 ± 12,6
50	6	551 ± 262	219 ± 123	31,7 ± 35,0	2,0 (0,5-6,0)	52,0 ± 7,8
50 (японцы)	6	885 ± 241	385 ± 136	62,2 ± 20,4	3,0 (0,5-3,0)	64,4 ± 8,7
50 (пожилые мужчины и женщины)	12	951 ± 300	314 ± 119	50,2 ± 23,6	1,0 (0,5-3,0)	92,1 ± 15,9
100	6	1890 ± 698	845 ± 401	142 ± 108	2,0 (1,0-4,0)	72,8 ± 10,8
100 (японцы)	6	1770 ± 418	920 ± 300	190 ± 123	2,5 (0,5-4,0)	57,6 ± 12,0
150	6	2270 ± 911	1050 ± 551	195 ± 185	1,0 (1,0-6,0)	60,5 ± 10,5
200	18	3630 ± 1110	1740 ± 748	274 ± 138	1,0 (1,0-4,0)	75,3 ± 9,1

Доза (мг) ^a	N	AUC _{0-беск.} (нг·ч./мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{max} ^b (ч.)	t _{1/2} ^c (ч.)
200 (японцы)	6	5200 ± 791	3090 ± 569	516 ± 200	2,0 (0,5-4,0)	58,4 ± 9,0
300	6	7380 ± 1410	4427 ± 996	618 ± 231	2,5 (2,0-3,0)	63,4 ± 3,0
300 (японцы)	6	6270 ± 1570	4050 ± 1240	733 ± 210	2,0 (1,0-4,0)	59,7 ± 9,2
450	6	9157 ± 1850	5510 ± 1440	645 ± 165	3,0 (0,5-6,0)	60,0 ± 9,4
600	5	15500 ± 3450	10900 ± 2770	1330 ± 529	3,0 (2,0-6,0)	60,5 ± 5,2

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

- Введение дозы здоровым молодым мужчинам, если не указано иное
- Медиана (минимум-максимум)
- Среднее гармоническое ± Псевдо SD
- Только 3 из 6 субъектов имели какие-либо концентрации выше предела количественного определения при дозе 2 мг. Сводная статистика для C_{max}, T_{max} и AUC₀₋₂₄ основана только на данных от этих субъектов.
- Длительность отбора проб была слишком короткой для 2 и 5 мг, что исключало точное определение кажущегося конечного t_{1/2} и AUC_{0-беск.}

2.2 Фармакокинетика после многократных доз

[00114] Фармакокинетику после многократных доз вибегрона исследовали у здоровых молодых мужчин, мужчин и женщин среднего возраста и пожилых мужчин и женщин, не являющихся японцами, а также у здоровых молодых мужчин и пожилых мужчин и женщин японского происхождения в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы 1 с применением многократных возрастающих доз. Субъекты, не являющиеся японцами, получали многократные дозы от 25 до 400 мг в течение 7-28 дней, тогда как субъекты-японцы получали многократные дозы от 50 до 200

мг в течение 14 дней. Фармакокинетические результаты после 14 дней введения дозы обобщены в таблице 3.

[00115] В среднем, у женщин, как правило, наблюдается на 50% более высокий уровень воздействия (AUC) по сравнению с мужчинами, независимо от возраста. Значения AUC и C_{max} в равновесном состоянии после доз QD 100 мг вибегрона у пожилых людей были приблизительно в 1,7 раза и в 1,3 раза выше соответственно по сравнению с молодыми мужчинами.

[00116] Соотношения GM накопления C_{max} и AUC для субъектов-японцев составили 1,78 и 1,84 при уровне дозы 200 мг. В среднем воздействия в равновесном состоянии у молодых мужчин японского происхождения были на 30% выше, чем у молодых мужчин, не являющихся японцами; различия в воздействии были статистически значимыми. GMR (японцы/не японцы) и соответствующие 90% CI AUC и C_{max} вибегрона, объединенные в разных дозах, составили 1,27 (1,09, 1,48) и 1,33 (1,06, 1,67) соответственно.

[00117] В среднем воздействие в равновесном состоянии в день 14 у субъектов, представляющих собой пожилых мужчин и женщин японского происхождения, было на 35% выше, чем у субъектов, представляющих собой пожилых мужчин и женщин, не являющихся японцами; различия в воздействии были статистически значимыми. GMR дня 14 (японцы/не японцы) и соответствующие 90% CI AUC₀₋₂₄ и C_{max} вибегрона для пожилых людей составили 1,35 (1,09, 1,68) и 1,82 (1,32, 2,51) соответственно.

Таблица 3 Краткое описание выбранных фармакокинетических параметров вибегрона в плазме после многократных доз

Доза (мг) ^a	N	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	C_{max} (нг/мл)	C_{min} (нг/мл)	T_{max} ^b (ч.)	$t_{1/2}$ ^c (ч.)
25	6	164 ± 25,9	15,6 ± 6,93	5,07 ± 0,711	1,0 (0,5- 2,0)	94,0 ± 9,60
50	6	507 ± 176	41,5 ± 12,3	15,2 ± 5,07	2,5 (0,5- 6,0)	77,2 ± 8,9
50 (японцы)	5	613 ± 296	56,9 ± 34,2	16,5 ± 6,05	3,0 (0,5- 3,0)	69,4 ± 6,6

100	6	1280 ± 529	169 ± 80,9	31,9 ± 11,5	1,0 (0,5-4,0)	79,7 ± 11,5
100 (японцы)	6	1710 ± 542	180 ± 111	41,0 ± 11,0	2,0 (2,0-4,0)	56,8 ± 19,2
100 (пожилые мужчины и женщины)	12	2230 ± 671	224 ± 92,0	54,2 ± 15,3	1,0 (0,5-6,0)	88,4 ± 10,7
100 (пожилые японцы)	12	2920 ± 693	393 ± 165	57,3 ± 12,2	1,5 (0,5-4,0)	75,1 ± 3,9
150	6	2285 ± 1140	305 ± 215	54,2 ± 16,6	1,5 (0,5-4,0)	79,2 ± 9,2
150 (мужчины среднего возраста)	9	2170 ± 452	293 ± 67,1	46,2 ± 8,50	1,0 (0,5-3,0)	72,7 ± 16,1 ^d
150 (женщины среднего возраста)	9	3180 ± 925	246 ± 139	62,7 ± 12,4	2,0 (1,0-4,0)	83,1 ± 17,2
200	6	3200 ± 1120	313 ± 168	61,8 ± 12,4	2,0 (1,0-3,0)	64,7 ± 6,5
200 (японцы)	6	4370 ± 618	631 ± 154	62,2 ± 9,07	1,0 (0,5-6,0)	59,5 ± 1,9
300	18	6980 ± 1040	733 ± 164	128 ± 23,6	2,0 (2,0-3,0)	61,7 ± 7,3
400	6	10500 ± 2140	1400 ± 257	189 ± 54,7	1,5 (1,0-3,0)	58,9 ± 5,9

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

- a. Введение дозы здоровым молодым мужчинам, если не указано иное
- b. Медиана (минимум-максимум)
- c. Среднее гармоническое \pm Псевдо SD
- d. $t_{1/2}$ определяется после 28 дней введения дозы

2.3 Биодоступность и биоэквивалентность

[00118] Пять исследований фазы 1 были проведены с использованием состава в виде капсулы вибегрона, в то время как в семи исследованиях фазы 1 и одном исследовании фазы 2b использовались таблетки. В открытом рандомизированном перекрестном РК-исследовании в двух периодах у субъектов, представляющих собой здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет, сравнивали фармакокинетику после однократной дозы составов в виде капсулы (1 x 150 мг капсулы) и составов в виде таблетки (3 x 50 мг таблетки) вибегрона.

[00119] Состав в виде таблетки обеспечивал сопоставимые составу в виде капсулы воздействия, как показано в таблице 4. T_{max} и кажущийся конечный $t_{1/2}$ также были аналогичными у двух композиций.

Таблица 4 Краткое описание влияния состава на фармакокинетику 150 мг вибегрона у здоровых субъектов, представляющих собой мужчин

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое, рассчитанное по методу наименьших квадратов (95% CI)		GMR	90% CI
	Капсула ^a	Таблетка ^b		
$AUC_{0-\infty}$ (нг ч./мл)	2840 (2512, 3220)	2660 (2350, 3010)	0,94	(0,87, 1,00)
C_{max} (нг/мл)	237 (190, 295)	213 (172, 264)	0,90	(0,75, 1,08)

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

GMR = соотношение средних геометрических значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, таблетки к капсуле

- a. 1 x 150 мг капсула вибегрона
- b. 3 x 50 мг таблетки вибегрона

[00120] Открытое однократное рандомизированное двухпериодное, двухступенчатое, перекрестное исследование фазы 1 с двумя схемами лечения оценило относительную биоэквивалентность двух типов таблеток с немного отличающимся составом: таблетка с покрытием, растворимым в воде (тест) и таблетка с покрытием, не растворимым в воде (сравнение).

Таблица 5 Краткое описание эффекта состава на фармакокинетику 50 мг вибегрона у здоровых мужчин

Фармакокинетический параметр	Среднее геометрическое, рассчитанное по методу наименьших квадратов (95% CI)			
	Таблетка для сравнения ^a	Тестируемая таблетка ^b	GMR (%)	90% CI
AUC _{0-беск.} (нг ч./мл)	671 (529, 853)	671 (547, 827)	100,2	(91,6, 109,5)
C _{max} (нг/мл)	38,0 (27,8, 52,1)	41,0 (30,0, 56,1)	107,7	(87,4, 132,7)

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

GMR = соотношение средних геометрических значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, таблетки фазы 3 к таблетке фазы 2.

- a. Таблетка с покрытием, не растворимым в воде (PMF1)
- b. Таблетка с покрытием, растворимым в воде (PMFII)

2.4 Влияние еды на абсорбцию при пероральном приеме

[00121] Влияние еды на фармакокинетику после однократной дозы вибегрона 50 мг оценивали у здоровых молодых мужчин неазиатского и японского происхождения в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях фазы 1 с применением однократных возрастающих доз, в то время как эффект еды на фармакокинетику после

многократных доз вибегрона 150 мг у женщин среднего возраста оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 1 с применением многократных возрастающих доз. Краткое описание фармакокинетических результатов приведено в таблице 6.

[00122] Введение 50 мг вибегрона с пищей с высоким содержанием жира молодым мужчинам, не являющимся японцами, привело к снижению AUC_{0-беск.} и C_{max} на 46% и 67% соответственно и задержке T_{max} на ~1 час по сравнению с введением натощак. Введение 50 мг вибегрона со стандартным японским завтраком молодым мужчинам японского происхождения привело к снижению AUC_{0-беск.} и C_{max} на 37% и 52% соответственно, что примерно аналогично результатам у мужчин, не являющихся японцами, которым вводили такую же дозу с пищей с высоким содержанием жира.

[00123] Введение многократных пероральных доз 150 мг вибегрона с пищей здоровым женщинам среднего возраста приводило к средним значениям AUC_{0-24 ч.} и C_{max} 20% и 47% соответственно в день 14 по сравнению с такой же дозой натощак. Наблюдалась задержка T_{max} в равновесном состоянии после приема пищи по сравнению с приемом натощак (6,0 по сравнению с 2,0 часами).

Таблица 6 Краткое описание эффекта еды на фармакокинетические параметры вибегрона после введения однократной и многократной дозы после приема пищи и натощак здоровым субъектам мужского пола японского и неапонского происхождения, а также здоровым субъектам женского пола среднего возраста, не являющимся японцами.

Однократная доза (мг) у молодых мужчин		Фармакокинетические параметры ^a			
		N	AUC _{0-беск.} (нг·ч./мл)	AUC ₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	C _{max} (нг/мл)
50					
(не японцы, после приема пищи)	6	316 ± 127	90,7 ± 22,9	7,6 ± 2,27	3,0 (2,0 - 6,0)
50					
(не японцы,	6	551 ± 262	219 ± 123	31,7 ± 35,0	2,0 (0,5-6,0)

натошак)					
50					
(японцы, после приема пищи)	6	605 ± 222	226 ± 112	36,2 ± 33,3	1,5 (0,5-3,0)
50					
(японцы, натошак)	5	885 ± 241	385 ± 136	62,2 ± 20,4	3,0 (0,5-3,0)
Многократная доза (мг) у женщин среднего возраста, не являющихся японцами		Фармакокинетические параметры^{a,c}			
	N	AUC₀₋₂₄ (нг·ч./мл)	C_{max} (нг/мл)	C_{мин.} (нг/мл)	T_{max}^b (ч.)
150					
(после приема пищи)	6	2540 ± 334	185 ± 32,3	65,3 ± 7,87	6,0 (3,0 - 6,0)
150					
(натошак)	9	3180 ± 925	346 ± 139	62,7 ± 12,4	2,0 (1,0 - 4,0)

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

- Геометрическое среднее (CV%)
- Медиана (минимум-максимум)
- Фармакокинетические параметры, полученные в день 14 введения дозы вибегрона

2.5 Фармакокинетика в популяции с целевым заболеванием

[00124] Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое и контролируемое по действующему препарату двухэтапное исследование в фазе 2b в параллельных группах у пациентов с ОАВ, в котором измеряли только редкие минимальные концентрации вибегрона (C_{мин.}); средняя (± SD) C_{мин.} вибегрона в количестве 50 мг и 100 мг QD составляла 27,4 (± 18,3) нг/мл и 73,6 (± 65,5) нг/мл соответственно. Средняя (± SD) C_{мин.} вибегрона в количестве 50 мг у здоровых молодых мужчин составляла 15,2 (± 5,07) нг/мл. Средние (± SD)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

значения $C_{\text{мин}}$ вибегрона в количестве 100 мг варьировались от 31,9 ($\pm 11,5$) у здоровых молодых мужчин до 54,2 ($\pm 15,3$) у здоровых пожилых людей.

Пример 3

Фармакокинетика в особых группах населения

3.1 Влияние возраста

[00125] Воздействия вибегрона оценивали у молодых (от 18 до 45 лет), среднего возраста (от 46 до 64 лет) и пожилых (от 65 до 85 лет) мужчин и женщин. Хотя воздействие было аналогичным у мужчин среднего возраста по сравнению с молодыми мужчинами, концентрация в плазме крови была выше у пожилых субъектов по сравнению с субъектами среднего и молодого возраста. После однократной дозы 50 мг, показатели $AUC_{0-\text{беск}}$ и C_{max} вибегрона были выше на 70% и 60% соответственно у пожилых субъектов по сравнению с молодыми субъектами. $t_{1/2}$ выведения был более длительной у субъектов, представляющих собой пожилых людей, при 92 часах по сравнению с 52 часами у субъектов, представляющих собой молодых людей, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением однократных возрастающих доз. Значения $AUC_{0-24 \text{ ч}}$ и C_{max} вибегрона в равновесном состоянии были соответственно в $\sim 1,7$ раза и в $\sim 1,3$ раза выше у пожилых мужчин по сравнению с молодыми мужчинами в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением многократных возрастающих доз. Кроме того, соотношения средних геометрических значений накопления AUC в равновесном состоянии составляли ~ 2 у молодых мужчин и $\sim 2,8$ у пожилых. У пожилых японцев AUC_{0-24} и C_{max} были увеличены на $\sim 35\%$ и 82% соответственно по сравнению с пожилыми субъектами, не являющимися японцами.

3.2 Влияние пола

[00126] Влияние пола на воздействие вибегрона в равновесном состоянии после приема дозы 100 или 150 мг было оценено в рандомизированном двойном

слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением многократных возрастающих доз. Концентрации вибегрона в плазме крови были аналогичными у мужчин среднего возраста по сравнению с молодыми мужчинами; тем не менее, воздействия были немного выше у женщин среднего возраста по сравнению с мужчинами среднего возраста (~1,5 раза выше AUC в равновесном состоянии у женщин среднего возраста), что также наблюдалось при сравнении воздействий у пожилых женщин с таковыми у пожилых мужчин.

3.3 Влияние почечной недостаточности

[00127] Фармакокинетика после однократной дозы вибегрона в количестве 100 мг у 24 пациентов с нарушениями функции почек (8 тяжелых, 8 умеренных и 8 легких) сравнивалась с 8 здоровыми контрольными субъектами в открытом исследовании фармакокинетики после однократной дозы. Краткое описание фармакокинетических параметров и статистическое сравнение между пациентами с различной степенью почечной недостаточности и их здоровыми сравниваемыми субъектами представлены в таблице 7.

[00128] AUC_{0-беск.} вибегрона у пациентов с легкой (eGFR от ≥ 60 до < 90 мл/мин./1,73 м²), умеренной (eGFR от ≥ 30 до < 60 мл/мин./1,73 м²) и тяжелой (eGFR < 30 мл/мин./1,73 м², но не на диализе) почечной недостаточностью была на 49%, 106% и 83% выше соответственно по сравнению со здоровыми сравниваемыми контрольными субъектами. C_{max} вибегрона у пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью была на 96%, 68% и 42% выше соответственно по сравнению со здоровыми сравниваемыми контрольными субъектами. Таким образом, увеличение степени почечной недостаточности было связано с увеличением AUC_{0-беск.} вибегрона без четкой тенденции, наблюдаемой в отношении C_{max}. Снижение почечной функции было связано с более низким клиренсом. Связь между клиренсом и почечной функцией моделировали с помощью линейной регрессии. На основании наклона регрессии было обнаружено, что CL/F увеличивается на ~0,8% на один мл/мин./1,73 м² увеличения eGFR. Исходя из этой линейной зависимости, соотношение CL/F для легкой, средней и тяжелой групп населения по сравнению со здоровыми субъектами прогнозировали равным 0,81, 0,64 и 0,50

соответственно. Соответствующие прогнозируемые отношения для AUC составляли 1,24, 1,57 и 2,00. Моделирование взаимосвязи между CL/F и клиренсом креатинина дало аналогичные результаты. Почечный клиренс (CLR) и доля дозы, выделяемой с мочой в течение 48-часового интервала сбора (fe[мочи]_{48 ч.}), снижались с увеличением степени почечной недостаточности. Пациенты с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью имели снижение CLR на 39%, 65% и 82% соответственно по сравнению со здоровыми сравниваемыми контрольными субъектами. Fe[мочи]_{48 ч.} было сопоставима у пациентов с легкой почечной недостаточностью (8,5%) и здоровых сравниваемых контролируемых субъектов (7,9%) и составляло 5,5% и 2,1% у пациентов со средней и тяжелой почечной недостаточностью соответственно.

Таблица 7 Краткое описание фармакокинетических параметров вибегрона в количестве 100 мг у пациентов с тяжелой, умеренной и легкой почечной недостаточностью и здоровых сравниваемых контрольных субъектов

		Среднее геометрическое, рассчитанное по методу наименьших квадратов (95% CI)			
Фармакокинетический параметр	N	Тяжелая почечная недостаточность	Умеренная почечная недостаточность	Легкая почечная недостаточность	Здоровые сравниваемые контрольные субъекты
		степень	степень	степень	степень
AUC _{0-беск.} (нг ч./мл)	8	2820 (2200, 3610)	3170 (2500, 4030)	2290 (1800, 2920)	1540 (1180, 2010)
C _{max} (нг/мл)	8	152 (103, 225)	180 (123-262)	210 (144, 308)	107 (70,8, 162)
CL/F (л/ч.)	8	35,5 (27,68, 45,53)	31,5 (24,80, 40,06)	43,6 (34,23, 55,61)	64,9 (49,87, 84,47)
T _{max} ^a (ч.)	8	0,5 (0,5-4,0)	1,3 (0,5-3,0)	1,0 (0,5-3,0)	1,5 (0,5-4,0)

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

Кажущийся конечный $t_{1/2}$ ^b (ч.)	8	131 (10,0)	108 (21,0)	96,2 (11,5)	98,8 (13,9)
CL_R ^b (л/ч.)	8	1,9 (30,9)	3,6 (34,5)	6,3 (31,1) ^c	10,4 (20,2)
Fe[мочи]48 ч. ^b (%)	8	2,1 (57,6)	5,5 (53,2)	8,5 (43,9) ^c	7,9 (43,0)
Сравнение	GMR (90% CI)				
		AUC_{0-беск.}	C_{max}	CL/F	
Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью/здоровые сравниваемые контрольные субъекты		1,83 (1,36, 2,46)	1,42 (0,89, 2,27)	0,55 (0,41, 0,74)	
Пациенты с умеренной почечной недостаточностью/здоровые сравниваемые контрольные субъекты		2,06 (1,55, 2,74)	1,68 (1,07, 2,63)	0,49 (0,36, 0,65)	
Пациенты с легкой почечной недостаточностью/здоровые сравниваемые контрольные субъекты		1,49 (1,11, 2,00)	1,96 (1,23, 3,13)	0,67 (0,50, 0,90)	

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

CI = доверительный интервал, GMR = соотношение средних геометрических значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, между группами лечения

- a. Медиана (минимум-максимум)
- b. Среднее геометрическое (процент геометрического коэффициента вариации)
- c. N=7

3.4 Влияние печеночной недостаточности

[00129] Фармакокинетику после однократной приема вибегрона в количестве 100 мг оценивали у 8 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (балл по шкале Чайлда-Пью от 7 до 9) и у 8 здоровых субъектов, сравниваемых по возрасту, полу и ВМІ в двухэтапном открытом исследовании фазы I фармакокинетики после однократной дозы. Статистическое сравнение фармакокинетических параметров вибегрона представлено в таблице 8. GMR

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

AUC_{0-беск.} и C_{max} (90% CI) для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и здоровых контрольных субъектов составили 1,27 (0,96, 1,67) и 1,35 (0,88, 2,06) соответственно, что свидетельствует о том, что умеренная печеночная недостаточность не оказала клинически значимого эффекта на воздействие вибегрона.

Таблица 8 Краткое описание фармакокинетических параметров вибегрона в количестве 100 мг у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и здоровых сравниваемых контрольных субъектов

Фармакокинетический параметр	N	Среднее геометрическое, рассчитанное по методу наименьших квадратов (95% CI)			90% CI
		Умеренная печеночная недостаточность	Здоровые сравниваемые контрольные субъекты	GMR	
AUC _{0-беск.} (нг ч./мл)	8	1820 (1440, 2300)	1440 (1140, 1810)	1,27	(0,96, 1,67)
C _{max} (нг/мл)	8	168 (118, 240)	125 (87,6, 178)	1,35	(0,88, 2,06)
T _{max} ^a (ч.)	8	1,0 (0,5-3,0)	1,5 (0,5-4,0)		
Кажущийся конечный t _{1/2} ^b (ч.)	8	94,5 (8,88%)	92,5 (9,37%)		
CL/F ^b (л/ч.)	8	56,0 (31,2%)	68,3 (36,0%)		
Vz/F ^b (л/ч.)	8	7640 (33,3%)	9120 (30,7%)		

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

CI = доверительный интервал; GMR = соотношение средних геометрических значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, между группами лечения

a. Медиана (минимум-максимум)

b. Среднее геометрическое (процент геометрического коэффициента вариации)

3.5 Исследования лекарственных взаимодействий

- [00130]** Было проведено четыре исследования лекарственных взаимодействий, оценивающих вибегрон в комбинации с шестью соединениями. В таблице 9 кратко описан эффект кетоконазола, дилтиазема или толтеродина на фармакокинетику вибегрона. В таблице 10 кратко описан эффект вибегрона на фармакокинетику дигоксина, этинилэстрадиола, левоноргестрела или толтеродина.
- [00131]** Многократные дозы сильного ингибитора CYP3A4/P-гр, кетоконазола 200 мг и умеренного ингибитора CYP3A4/P-гр, дилтиазема 240 мг оценивали в сочетании с однократной дозой вибегрона 100 мг. GM AUC_{0-беск.} и C_{max} вибегрона увеличивались в 2,08 раза и в 2,22 раза соответственно в присутствии нескольких доз кетоконазола 200 мг. GM AUC_{0-беск.} и C_{max} вибегрона увеличивались на 63% и 68% соответственно в присутствии нескольких доз дилтиазема 240 мг или 180 мг. GM t_{1/2} составляло 75, 75,4 и 80,2 часа соответственно при введении вибегрона отдельно, с дилтиаземом или с кетоконазолом соответственно. Такое отсутствие увеличения t_{1/2} вибегрона в присутствии кетоконазола или дилтиазема свидетельствует о том, что взаимодействие происходило преимущественно в фазе поглощения. Однако ожидается, что эти взаимодействия не являются клинически значимыми. Толтеродин ER в количестве 4 мг не оказывал влияния на фармакокинетику вибегрона.
- [00132]** Многократные дозы вибегрона оценивали в сочетании с субстратом р-гр, дигоксином. 90% CI для GMR AUC_{0-беск.} дигоксина при совместном введении с вибегроном содержался в пределах диапазона биоэквивалентности 80-125%, что свидетельствует о том, что вибегрон не влияет на фармакокинетику дигоксина в клинически значимой степени. Фармакокинетика этинилэстрадиола (EE) и левоноргестрела (LNG), двух распространенных компонентов оральных контрацептивов, не изменялась при многократных дозах вибегрона. 90% CI для GMR (EE/LNG + вибегрон к EE/LNG отдельно) AUC и C_{max} EE содержались в пределах 0,8-1,25. Хотя LNG AUC и C_{max} увеличились на 18–21% в присутствии многократных доз вибегрона, эти увеличения не считались клинически значимыми. Никакого клинически значимого фармакокинетического

взаимодействия не происходит, при введении вибегрона в количестве 100 мг или 150 мг совместно с толтероидом ER в количестве 4 мг.

Таблица 9 Изменение фармакокинетических параметров вибегрона в присутствии совместно вводимых лекарственных препаратов (Conmed)

Conmed	Доза препарата Conmed (мг)	Доза вибегрона (мг)	n	Среднее геометрическое (95% CI)		Соотношение (с/без продукта conmed) фармакокинетических параметров вибегрона; Нет эффекта = 1,00		
				Вибегрон отдельно	Препарат Conmed + вибегрон	GMR	(90% CI)	
Кетоконазол	200 мг каждые 12 часов	Однократная доза 100 мг	10	AUC	1370 (788, 2380)	2850 (2100, 3870)	2,08	(1,66, 2,61)
				C _{max}	113 (53,1, 241)	251 (167, 379)		
Дилтиазем ER	240 мг QD	Однократная доза 100 мг	12	AUC	1330 (1130, 1570)	2170 (1990, 2480)	1,63	(1,44, 1,85)
				C _{max}	99,8 (73,8, 135)	167 (129-217)		
Толтеродин ER	4 мг QD	100 мг QD	24	AUC	1662 (1382, 2000)	1791 ^a (1533, 2094)	1,08	(0,94, 1,23)
				C _{max}	158 (111, 224)	163 ^a (127, 209)		
		150 мг QD	23	AUC	2783 (2409, 3218)	3102 ^a (2787, 3463)	1,12	(0,98, 1,27)
				C _{max}	269 (210, 344)	304 ^a (260, 357)		

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

а. N=12

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

Таблица 10 Лекарственные взаимодействия: изменение фармакокинетических параметров совместного вводимого препарата (Conmed) в присутствии вибегрона

Conmed	Доза препарата Conmed (мг)	Доза вибегрона (мг)	n		Среднее геометрическое (95% CI) для препарата Conmed		Соотношение (с/без вибегрона) фармакокинетических параметров препарата Conmed; Нет эффекта = 1,00	
					Препарат Conmed отдельно	Препарат Conmed + вибегрон	GM R	(90% CI)
Дигоксин	Однократная доза 0,25 мг	100 мг QD	18	AU C	16600 (14600, 19200)	1840 ^a (16200, 21000)	1,11	(1,03, 1,19)
				C _{max}	1160 (965, 1400)	1410 (1170, 1700)	1,21	(1,09, 1,35)
Оральный контрацептив	Однократная доза EE 0,03 мг	100 мг QD	18	AU C	810 (713, 920)	838 (734, 958)	1,04	(1,00, 1,07)
				C _{max}	71,9 (62,3, 82,9)	68,8 (60,5, 78,3)	0,96	(0,90, 1,02)
	Однократная доза LNG 0,15 мг			AU C	31000 (26800, 35900)	37600 (32300, 43700)	1,21	(1,13, 1,30)
				C _{max}	2070 (1770, 2420)	2440 (2100, 2840)	1,18	(1,09, 1,27)

Толтерод ин ER	4 мг QD	100 мг QD	12	AU	28,37	30,66	1,08	(0,97, 1,21)
				C	(15,03, 53,56)	(16,24, 57,89)		
	150 мг QD	AU	13,25 ^a	10,80	1,23	(1,11, 1,35)		
		C _{max}	(1,32, 3,96)	(1,48, 4,45)				
				AU	13,25 ^a	10,80	1,23	(1,11, 1,35)
				C _{max}	(0,66, 2,39)	(0,48, 1,75)		

GMR = соотношение средних геометрических значений; CI = доверительный интервал;

EE = этинилэстрадиол; LNG = левоноргестрел

Данные по концентрации, переведенные из молярных в нг/мл (молекулярная масса вибегрона = 444,5)

a. N=17

b. N=11

3.6 Влияние на удлинение интервала QT

[00133] Влияние вибегрона на интервал QTc оценивали в исследовании с применением однократных пероральных доз. Пятьдесят два здоровых субъекта получали однократную дозу вибегрона 400 мг, однократную дозу вибегрона 200 мг, однократную дозу моксифлоксацина 400 мг и однократную дозу плацебо, соответствующего вибегрону.

[00134] Доза 400 мг вибегрона привела к максимальному различию средних LS (90% CI) от плацебо при QTcF 4,60 (2,71, 6,48) мс через 1 час после введения дозы. Аналогичный результат был отмечен в QTcF после однократной дозы 200 мг, где максимальное различие средних LS (90% CI) от плацебо составляло 4,98 (3,07, 6,88) мс через 1 час после введения дозы. Верхние пределы 90% CI всех различий средних значений располагались ниже целевой отметки 10 мс. (Таблица 11). Статистически значимое влияние моксифлоксацина на QTcF не наблюдалось.

[00135] GM (CV%) C_{max} и AUC_{0-23,5 ч.}, достигнутые после однократной дозы 200 мг, составляли 366 (50,4) нг/мл и 2270 (37,3) нг·ч./мл соответственно. C_{max}

вибегрона была в 1,63 раза выше значения, полученного у субъектов, представляющих собой пожилых людей, получавших многократные дозы 100 мг в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом чередующемся (панели А и В) многопериодном исследовании фазы 1 с применением однократных возрастающих доз, в то время как AUC была аналогична. GM (CV%) C_{max} и AUC_{0-23,5 ч.}, достигнутые после однократной дозы 400 мг, составляли 1020 (39,9) нг/мл и 6450 (34,0) нг·ч./мл соответственно. Эти значения C_{max} и AUC_{0-23,5 ч.} в 4,55 раза и в 2,89 раза превышают значения, полученные у субъектов, представляющих собой пожилых людей, получающих многократные дозы вибегрона 100 мг.

[00136] Целевые PK-воздействия были достигнуты при дозах 200 мг и 400 мг. Значения C_{max} и AUC_{0-24 ч.} в равновесном состоянии, достигнутые у субъектов, представляющих собой пожилых женщин, при максимальной клинической дозе 100 мг, составили 278 нг/мл и 2620 нг·ч./мл соответственно.

Таблица 11 Статистическое сравнение изменения QTcF по сравнению с исходным уровнем отличия по сравнению с плацебо (вибегрон - плацебо) в зависимости от лечения и момента времени относительно введения дозы 400 мг вибегрона, дозы 200 мг вибегрона и однократной дозы плацебо к вибегрону

Часы	Однократная доза вибегрона 400 мг (мс)			Однократная доза вибегрона 200 мг (мс)			Однократная доза плацебо к вибегрону (мс)		
	N	Средн ее значе ние LS	95% CI	N	Средн ее значе ние LS	95% CI	N	Средн ее значе ние LS	95% CI
0,5 часа	52	2,37	(0,66, 4,07)	50	1,90	(0,16, 3,63)	50	-1,00	(-2,74, 0,73)
1 час	52	4,49	(2,78, 6,19)	50	4,87	(3,13, 6,60)	50	-0,11	(-1,84, 1,63)
2 часа	52	0,73	(-0,97, 2,43)	50	2,06	(0,32, 3,79)	50	-0,08	(-1,81, 1,65)
3 часа	52	-0,30	(-2,00, 1,41)	50	1,14	(-0,59, 2,88)	50	0,74	(-0,99, 2,47)
4 часа	52	-2,53	(-4,23, -0,82)	50	-0,40	(-2,14, 1,33)	50	0,43	(-1,30, 2,17)
6 часов	52	-8,33	(-10,03, -6,62)	50	-6,89	(-8,63, -5,16)	50	-5,63	(-7,37, -3,90)
8 часов	52	-11,60	(-13,30, -9,89)	50	-9,59	(-11,33, -7,86)	50	-8,36	(-10,09, -6,62)
10 часов	52	-10,29	(-11,99, -8,58)	50	-8,82	(-10,56, -7,09)	50	-6,15	(-7,89, -4,42)
12 часов	52	-7,10	(-8,80, -5,39)	50	-6,82	(-8,56, -5,09)	50	-3,10	(-4,83, -1,37)
23,5 часа	52	-2,87	(-4,57, -1,17)	50	-2,15	(-3,88, -0,41)	50	-2,53	(-4,26, -0,79)

Часы	Отличие от однократной дозы плацебо по сравнению с дозой 400 мг вибегрона (мс)		Отличие от однократной дозы плацебо по сравнению с дозой 200 мг вибегрона (мс)	
	Различие для среднего значения LS	90% CI ^a	Различие для среднего значения LS	90% CI ^a
0,5 часа	3,37	(1,49, 5,25)	2,90	(1,00, 4,80)
1 час	4,60	(2,71, 6,48)	4,98	(3,07, 6,88)
2 часа	0,81	(-1,07, 2,69)	2,14	(0,23, 4,04)
3 часа	-1,04	(-2,92, 0,85)	0,40	(-1,50, 2,30)
4 часа	-2,96	(-4,84, -1,08)	-0,83	(-2,73, 1,07)
6 часов	-2,70	(-4,58, -0,81)	-1,26	(-3,16, 0,64)
8 часов	-3,24	(-5,12, -1,36)	-1,24	(-3,14, 0,66)
10 часов	-4,14	(-6,02, -2,25)	-2,67	(-4,57, -0,77)
12 часов	-4,00	(-5,88, -2,11)	-3,72	(-5,63, -1,82)
23,5 часа	-0,34	(-2,22, 1,54)	0,38	(-1,52, 2,28)

Сокращения: среднее значение LS, средние значения, полученные методом наименьших квадратов, CI, доверительный интервал

400 мг вибегрона: однократная доза вибегрона 400 мг (8 таблеток по 50 мг).

200 мг вибегрона: однократная доза вибегрона 200 мг (4 таблетки по 50 мг вибегрона + 4 таблетки плацебо, соответствующего вибегрону).

Плацебо: однократная доза плацебо, соответствующего вибегрону (8 таблеток плацебо, соответствующего вибегрону).

Результаты QTcF на исходном уровне (среднее арифметическое): плацебо = 407,38, 400 мг вибегрона = 407,64, 200 мг вибегрона = 406,75, моксифлоксацин = 407,77

а. Двусторонние 90% доверительные интервалы эквивалентны односторонним верхним 95% доверительным интервалам.

Пример 4

Данные по клинической эффективности

[00137] Рандомизированное двойное слепое плацебо- и активно-контролируемое двухэтапное исследование фазы 2b в параллельных группах у мужчин и женщин с ОАВ (стратифицированных по мокрому ОАВ и сухому ОАВ) было завершено. Часть 1 представляла собой исследование диапазона доз для оценки безопасности, переносимости и эффективности вибегрона и исследование для подтверждения концепции для одновременного дозирования вибегрона с толтероидом ER 4 мг. Примерно 980 субъектов в части 1 были одинаково рандомизированы двойным слепым методом для включения в одну из семи групп лечения: вибегрон в количестве 3 мг, 15 мг, 50 мг или 100 мг один раз в сутки в течение 8 недель; толтероид ER в количестве 4 мг один раз в сутки в течение 8 недель; плацебо один раз в сутки в течение 8 недель; или вибегрон в количестве 50 мг с толтероидом ER в количестве 4 мг в течение 4 недель, затем вибегрон в количестве 50 мг в течение 4 недель. Часть 2 была разработана для продолжения оценки безопасности и эффективности одновременного дозирования. В части 2 408 субъектов были рандомизированы двойным слепым методом для включения в одну из четырех групп лечения в соотношении 2:2:2:1: вибегрон в количестве 100 мг, толтероид ER в количестве 4 мг, вибегрон в количестве 100 мг с толтероидом ER в количестве 4 мг или плацебо один раз в сутки в течение 4 недель. Субъекты как в части 1, так и в части 2 имели возможность зарегистрироваться на 1 год. Участники должны были вести дневник мочеиспусканий, записывая возникновение каждого сильного позыва, полного недержания мочи и эпизода императивного недержания. Данные по эффективности для части 1 и части 2 кратко описаны в данном документе.

[00138] На исходном уровне субъекты должны были иметь среднее число мочеиспусканий ≥ 8 в день в период ведения дневника в дневнике мочеиспусканий. Кроме того, субъекты в группах мокрого ОАВ должны были иметь среднее число эпизодов императивного недержания ≥ 1 в день в период ведения дневника. Субъекты в группах сухого ОАВ должны были иметь среднее количество эпизодов императивных позывов к мочеиспусканию ≥ 3 в день в

период ведения дневника и в среднем < 1 эпизода императивного недержания в день в период ведения дневника. Общее количество эпизодов императивного недержания должно превышать общее количество эпизодов стрессового недержания мочи для всех субъектов.

[00139] Основными задачами этого исследования были оценка безопасности и переносимости лечения выбранными дозами вибегрона (отдельно или в сочетании с толтероидом) и исследование связанных с дозой сокращений среднего числа ежедневных мочеиспусканий по сравнению с плацебо на 8 неделе.

[00140] В части 1 статистически значимое уменьшение среднего числа ежедневных мочеиспусканий наблюдалось в группах лечения, получавших вибегрон в количестве 100 мг и 50 мг, по сравнению с группой плацебо на 8 неделе. Статистически значимые снижения по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо также наблюдались в группах лечения вибегроном в количестве 100 мг и 50 мг для вторичных конечных точек, которые включали императивное недержание и полное недержание мочи (у субъектов с мокрым ОАВ) и эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию у всех субъектов. Статистически значимые увеличения по сравнению с исходным уровнем по сравнению с плацебо также наблюдались для вторичной конечной точки в отношении объема мочи за мочеиспускание в группах лечения вибегроном в количестве 15, 50 и 100 мг. (Таблицы 12 и 13).

Таблица 12 Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем в объеме мочи (ML) на мочеиспускание на 8 неделе

Отличие по сравнению с плацебо			
Неделя 8			
Различие в			
средних			
Лечение	N	значениях LS	p-значение
Вибегрон 3 мг	144	15,99	0,032
Вибегрон	131	28,23	$< 0,001$

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

15 мг			
Вибегрон	146	29,05	< 0,001
50 мг			
Вибегрон	148	23,36	0,002
100 мг			
Толтеродин	133	30,77	< 0,001
ER 4 мг			

Таблица 13 Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем среднесуточного количества явлений на 8 неделе - модель продольного анализа данных с ограничениями (c.I.DA) (популяция с полной выборкой для анализа - часть 1, основное исследование)

Явление	Лечение	N	Ежедневное количество явлений				Изменение по сравнению с исходным уровнем		Отличие по сравнению с плацебо	
			Начальный момент времени		Неделя 8		Неделя 8		Неделя 8	
			Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD	Различия в средних значениях LS ^b	p-значение
Моченспускания	Плацебо	141	10,86	2,84	9,77	2,51	-1,09	2,17	n/o	n/o
	Вибегрон 3 мг	144	10,93	2,35	9,35	2,43	-1,56	1,97	-0,46	0,056
	Вибегрон 15 мг	132	11,32	3,48	9,53	2,85	-1,71	2,22	-0,45	0,064
	Вибегрон 50 мг	148	11,21	3,16	9,05	2,28	-1,87	1,78	-0,64	0,007
	Вибегрон 100 мг	148	11,15	2,32	9,02	2,59	-2,11	1,81	-0,91	< 0,001
	Толтеродин ER 4 мг	134	11,00	2,17	9,24	2,11	-1,73	2,02	-0,54	0,026
Эпизоды императивного недержания ^c	Плацебо	118	3,11	2,68	1,71	2,50	-1,34	1,77	n/o	n/o
	Вибегрон 3 мг	113	2,70	1,94	1,21	1,68	-1,38	1,38	-0,28	0,167
	Вибегрон 15 мг	111	2,94	2,23	1,12	2,06	-1,81	1,60	-0,57	0,005
	Вибегрон 50 мг	121	2,81	2,06	0,86	1,16	-1,90	1,75	-0,72	< 0,001
	Вибегрон 100 мг	122	2,96	2,42	0,84	1,74	-2,05	1,99	-0,71	< 0,001
	Толтеродин ER 4 мг	100	2,80	2,13	1,15	2,18	-1,67	1,55	-0,46	0,030
Эпизоды полного недержания ^c	Плацебо	118	3,61	3,26	1,88	2,68	-1,68	2,01	n/o	n/o
	Вибегрон 3 мг	113	3,05	2,11	1,38	1,75	-1,56	1,55	-0,18	0,401
	Вибегрон 15 мг	111	3,32	2,44	1,31	2,26	-1,99	1,64	-0,48	0,029

	Вибегрон 50 мг	121	3,10	2,26	1,02	1,40	-2,02	1,82	-0,60	0,005
	Вибегрон 100 мг	122	3,43	2,83	1,12	2,08	-2,26	2,41	-0,58	0,007
	Толтеродин ER 4 мг	100	3,08	2,39	1,32	2,38	-1,80	1,47	-0,34	0,140
Эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию	Плацебо	141	6,52	4,37	4,99	3,77	-1,57	3,28	n/o	n/o
	Вибегрон 3 мг	144	6,49	3,66	4,68	4,16	-1,69	2,65	-0,18	0,598
	Вибегрон 15 мг	132	6,93	4,69	4,42	4,40	-2,35	2,50	-0,67	0,052
	Вибегрон 50 мг	148	6,43	4,22	3,71	3,76	-2,36	2,35	-0,76	0,024
	Вибегрон 100 мг	148	7,34	4,14	4,22	4,36	-2,98	2,84	-1,24	< 0,001
	Толтеродин ER 4 мг	134	6,39	3,78	3,91	3,65	-2,52	2,73	-0,94	0,007

- a. Модель продольного анализа данных с ограничениями включает периоды для времени, региона и взаимодействия лечения от времени.
- b. Отрицательные средние различия в лечении выступают в пользу прежних методов лечения при сравнении.
- c. Только у субъектов с мокрым OAB.

[00141] Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование фазы 3, предназначенное для оценки безопасности и эффективности применения вибегрона у мужчин и женщин с ОАВ. После завершения вводного периода плацебо 1232 пациента были рандомизированы для получения лечения в слепом режиме в рамках исследования в течение 12 недель, включая: вибегрон в количестве 50 мг (N=370), вибегрон в количестве 100 мг (N=369), плацебо (N=369) или имидафенацин в количестве 0,2 мг (препарат сравнения; N=117). Результаты демонстрируют, что применение вибегрона один раз в сутки вызывало статистически значимые снижения параметров эффективности, включая: мочеиспускание, эпизоды UUI, эпизоды полного недержания мочи и эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию (таблица 14).

Таблица 14 Анализ изменений по сравнению с исходным уровнем среднесуточного количества явлений на 12 неделе - модель продольного анализа данных с ограничениями (cLDA)

Явление	Доза 50 мг	Доза 100 мг
	Мочеиспускания	-0,86 (-1,12, -0,60) p < 0,0001
Эпизоды ургентного недержания мочи	-0,27 (-0,44, -0,10) p = 0,0015	-0,39 (-0,55, -0,22) p < 0,0001
Эпизоды полного недержания	-0,30 (-0,49, -0,12) p = <0,0015	-0,43 (-0,61, -0,24) p < 0,0001
Эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию	-0,51 (-0,76, -0,25) p = 0,0001	-0,67 (-0,93, -0,42) p < 0,0001
Объем мочи (мл)	25,76 (20,02, 31,46) p < 0,0001	22,16 (16,44, 27,89) p < 0,0001

а. Результаты представлены в виде изменения по сравнению с исходным уровнем, рассчитанного методом наименьших квадратов, с поправкой на плацебо (95% доверительный интервал [CI]), p-значение.

Пример 5

Данные по безопасности*5.1 Данные по безопасности фазы I*

[00142] Были собраны данные по безопасности из 16 исследований фазы I, которые включают 15 завершенных исследований фазы I и 1 исследование, которое было прекращено досрочно (это исследование было прекращено по причинам, не связанным с эффективностью или безопасностью). В рамках программы фазы I в общей сложности 466 субъектов получили по меньшей мере одну дозу вибегрона; 238 субъектов получали однократные дозы в диапазоне от 2 до 600 мг, а 238 субъектов получали многократные дозы в диапазоне от 25 до 400 мг не более 28 дней. В рамках программы фазы I вибегрон в целом характеризовался хорошей переносимостью. Не было сообщений о серьезных нежелательных явлениях (SAE) или смертельных исходах, возникающих при лечении, и большинство нежелательных явлений (AE) были временными и легкими или умеренными по интенсивности.

[00143] В исследованиях фазы I наблюдали единичные случаи ортостатической гипотензии (снижение систолического кровяного давления > 20 мм рт. ст. и/или снижение диастолического кровяного давления > 10 мм рт. ст.) с симптомами или без них (например, резкая слабость, головокружение, предобморочное состояние). Частота возникновения ортостатических АЕ после совместного введения вибегрона в количестве 100 мг или 150 мг и толтеродина ER в количестве 4 мг была аналогична частоте возникновения таких АЕ после введения отдельно вибегрона или толтеродина. При дозах до 100 мг в исследованиях фазы I с применением многократных доз такие АЕ, как постуральное головокружение, головокружение, предобморочное состояние или обморок, не продемонстрировали четкой зависимости доза-ответ. Тем не менее, постуральное головокружение, по-видимому, усиливалось при дозах 100 мг и выше, и частота АЕ "ортостатическая гипотензия с симптомами", как правило, была выше при дозах вибегрона > 200 мг. Не наблюдали случаев возникновения ортостатических АЕ при совместном

введении 100 мг вибегрона пациентам с эссенциальной гипертензией, которые в стабильном режиме принимали либо метопролол (типичный бета-блокатор), либо амлодипин (типичный вазодилататор).

[00144] Обзор предварительных данных по безопасности фазы 1 не предполагает клинически значимых изменений лабораторных параметров безопасности (химический состав, общий анализ крови и общий анализ мочи) или параметров ЭКГ, включая интервалы PR, QRS и QTc. Было проведено тщательное исследование QT, которое не выявило клинически значимого эффекта на QTc или кровяное давление.

5.2 *Данные по безопасности фазы II*

[00145] Были собраны данные по безопасности фазы 2 из одного завершеного исследования фазы 2B, в котором 933 субъекта получили по меньшей мере одну дозу вибегрона. Субъекты получали дозы вибегрона в диапазоне от 3 до 100 мг не более 8 недель в течение основного исследования (отдельно или в сочетании с толтероидом). Из тех, кто завершил первоначальное исследование, 605 человек получали дозы вибегрона 50 мг (отдельно) или вибегрона 100 мг (отдельно или в сочетании с толтероидом 4 мг) не более 52 недель во время расширенного исследования. Группа плацебо была включена в основное исследование, а группа, получавшая монотерапию толтероидом, была включена в основное исследование и в расширенное исследование. Во время исследования не было зарегистрировано ни одного случая смерти. В целом вибегрон характеризовался хорошей переносимостью. Никаких значимых различий в общей заболеваемости или тяжести АЕ или связанных с препаратом АЕ не наблюдалось среди групп лечения по сравнению с плацебо.

[00146] Нежелательные явления были зарегистрированы у 607 (43,6%) из 1393 распределенных субъектов в основном исследовании. Доля субъектов с одним или несколькими АЕ в группах лечения вибегроном в количестве 50 мг и вибегроном в количестве 100 мг была аналогична плацебо (см. таблицу 14). Большая доля пациентов сообщила об одном или нескольких АЕ в группах лечения вибегроном в количестве 15 мг и вибегроном в количестве 50 мг + толтероид в количестве 4 мг по сравнению с плацебо. Наиболее частые отмеченные АЕ включали сухость во рту, головную боль, инфекции мочевыводящих путей (UTI) и назофарингит.

Частота возникновения сухости во рту была выше в группах, получавших толтеродин (отдельно или с вибегроном), по сравнению с группами, получавшими монотерапию плацебо или вибегроном.

[00147] Было зарегистрировано 221 человека с АЕ, связанными с приемом препаратов, причем наименьшая частота АЕ, связанных с приемом препаратов, отмечалась в группе лечения вибегроном в количестве 100 мг. Доля субъектов с АЕ, связанными с приемом препаратов, была аналогичной в группах монотерапии вибегроном по сравнению с плацебо и лишь немного выше в группах сопутствующего лечения по сравнению с плацебо или любой монотерапией. Доля субъектов, которые прекратили лечение из-за связанных с приемом препаратов АЕ, была низкой и аналогичной во всех группах лечения.

[00148] Всего было зарегистрировано 9 SAE у 8 субъектов, которые наблюдались в группах лечения (2 плацебо; 1 вибегрон в количестве 3 мг; 1 вибегрон в количестве 50 мг; 3 толтеродина в количестве 4 мг; 1 вибегрон в количестве 50 мг + толтеродин в количестве 4 мг). Отмеченные SAE включали фибрилляцию предсердий, анафилактическую реакцию, аденокарциному легкого IV стадии, хроническую обструктивную болезнь легких, гипертонию, передозировку, перелом стопы, и у одного субъекта после панэндоскопической процедуры возникли гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и головокружение, которые продлили госпитализацию. Не сообщалось никакого конкретного термина АЕ более чем у 1 субъекта. Все SAE рассматривались исследователем, как не связанные с исследуемым препаратом.

[00149] В течение 52-недельного расширенного исследования между группами лечения не наблюдалось значимых различий в общей частоте нежелательных явлений или серьезных нежелательных явлений.

[00150] Нежелательные явления были зарегистрированы у 531 (62,8%) из 845 субъектов. Доля субъектов с одним или несколькими АЕ была аналогичной во всех группах лечения. Наиболее частые отмеченные нежелательные явления включали УТИ, назофарингит, инфекцию верхних дыхательных путей и сухость во рту. Частота возникновения сухости во рту была выше в группе лечения толтеродином ER в количестве 4 мг по сравнению с другими группами лечения. Частота запоров была выше в группе сопутствующего лечения по сравнению с группами лечения монотерапией.

[00151] Доля пациентов с АЕ, связанными с приемом препаратов, была несколько выше для толтеролина ER в количестве 4 мг и группы сопутствующих доз по сравнению с группами лечения вибегроном в количестве 50 мг и 100 мг. Доля субъектов, которые прекратили лечение из-за АЕ или АЕ, связанных с приемом препаратов, была выше для толтеролина ER в количестве 4 мг по сравнению с другими группами лечения. В течение расширенного исследования было зарегистрировано 46 SAE у 41 субъекта. Зарегистрирован более высокий уровень общей заболеваемости в группах лечения, получавших толтеролин ER в количестве 4 мг и вибегрон в количестве 50 мг, по сравнению с группой лечения, получавшей вибегрон в количестве 100 мг. В группе, получавшей толтеролин ER в количестве 4 мг, зарегистрировали одно SAE, связанное с паралитической кишечной непроходимостью; субъект завершил лечение из-за этого АЕ.

[00152] В приведенной ниже таблице 15 кратко описаны нежелательные явления, которые обычно наблюдаются в программе фазы 2 вибегрона у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем.

Таблица 15 Нежелательные явления у $\geq 2\%$ субъектов в исследовании фазе 2 (первые 12 недель лечения)

	Плацибо	Вибегрон 3 мг	Вибегрон 15 мг	Вибегрон 50 мг	Вибегрон 100 мг	Толтеродин ER 4 мг	Вибегрон 100 мг + толтеродин ER 4 мг	Вибегрон 50 мг + Толтеродин ER 4 мг/ Вибегрон 50 мг	Всего
	N = 205	N = 144	N = 134	N = 148	N = 261	N = 257	N = 110	N = 134	N = 1393
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≥ 1 АЕ	88 (42,9)	55 (38,2)	70 (52,2)	62 (41,9)	107 (41,0)	116 (45,1)	40 (36,4)	69 (51,5)	
Серьезные АЕ	2 (1,0)	1 (0,7)	0	1 (0,7)	0	3 (1,2)	0	8 (0,7)	
АЕ, связанные с приемом препаратов	30 (14,6)	21 (14,6)	23 (17,2)	23 (15,5)	31 (11,9)	42 (16,3)	21 (19,1)	30 (14,6)	
Прекращение лечения вследствие АЕ	5 (2,4)	3 (2,1)	4 (3,0)	2 (1,4)	6 (2,3)	4 (1,6)	2 (1,8)	3 (2,2)	
Прекращение лечения вследствие АЕ, связанных с приемом препаратов	3 (1,5)	2 (1,4)	4 (3,0)	0	3 (1,1)	0	1 (0,9)	2 (1,5)	
SOC/ предпочтительный термин									
Нарушения со стороны органов зрения									
Синдром сухого глаза	10 (4,9)	2 (1,4)	4 (3,0)	2 (1,4)	4 (1,5)	10 (3,9)	3 (2,7)	2 (1,5)	18 (1,3)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта									
Запор	5 (2,4)	5 (3,5)	6 (4,5)	6 (4,1)	2 (0,8)	5 (1,9)	4 (3,6)	6 (4,5)	39 (2,8)
Диарея	5 (2,4)	4 (2,8)	2 (1,5)	1 (0,7)	5 (1,9)	9 (3,5)	1 (0,9)	6 (4,5)	33 (2,4)
Сухость во рту	6 (2,9)	5 (3,5)	6 (4,5)	7 (4,7)	4 (1,5)	22 (8,6)	13 (11,8)	11 (8,2)	74 (5,3)
Тошнота	3 (1,5)	2 (1,4)	2 (1,5)	3 (2,0)	3 (1,1)	6 (2,3)	0 (0,0)	2 (1,5)	21 (1,5)
Общие нарушения и осложнения в месте введения дозы									
Усталость	1 (0,5)	4 (2,8)	6 (4,5)	5 (3,4)	2 (0,8)	6 (2,3)	2 (1,8)	2 (1,5)	28 (2,0)
Инфекции и инвазии									
Назофарингит	14 (6,8)	3 (2,1)	7 (5,2)	8 (5,4)	10 (3,8)	4 (1,6)	2 (1,8)	3 (2,2)	51 (3,7)

Синусит	2 (1,0)	0 0	2 (1,5)	1 (0,7)	0 0	1 (0,4)	0 (0,0)	4 (3,0)	10 (0,7)
Инфекция мочевыводящих путей	7 (3,4)	5 (3,5)	5 (3,7)	8 (5,4)	8 (3,1)	12 (4,7)	5 (4,5)	7 (5,2)	57 (4,1)
Травмы, отравления и осложнения процедур									
Случайная передозировка	2 (1,0)	3 (2,1)	6 (4,5)	4 (2,7)	11 (4,2)	6 (2,3)	1 (0,9)	2 (1,5)	35 (2,5)
Исследования									
Повышенные уровни аланинаминотрансферазы	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (2,2)	4 (0,3)
Повышенные уровни аспаратаминотрансферазы	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	4 (0,3)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани									
Артралгия	2 (1,0)	0 0	2 (1,5)	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,9)	0 (0,0)	11 (0,8)
Остеоартрит	1 (0,5)	2 (1,4)	1 (0,7)	4 (2,7)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (0,6)
Боль в конечности	0 0	2 (1,4)	0 0	2 (1,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (2,7)	2 (1,5)	11 (0,8)
Нарушения со стороны нервной системы									
Головокружение	5 (2,4)	1 (0,7)	6 (4,5)	3 (2,0)	7 (2,7)	5 (1,9)	3 (2,7)	1 (0,7)	31 (2,0)
Головная боль	9 (4,4)	3 (2,1)	6 (4,5)	6 (4,1)	12 (4,6)	9 (3,5)	7 (6,4)	6 (4,5)	58 (4,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей									
Дизурия	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (1,2)	3 (2,7)	0 (0,0)	8 (0,6)

[00153] Серьезные нежелательные явления, наблюдавшиеся в течение первых 12 недель лечения монотерапией с помощью вибегрона, включали аденокарциному легкого IV стадии (n=1) и хроническую обструктивную болезнь легких (n=1); SAE в виде передозировки было зарегистрировано в группе комбинации вибегрон-толтеродин. Во время расширенного исследования фазы 2 SAE, о которых сообщили 2 или более субъекта, получающие монотерапию, включали нарушение мозгового кровообращения (n=2) и остеоартрит (n=2). Единственный SAE, о котором сообщалось в группе комбинации вибегрон-толтеродин, представлял собой боррелиозную инфекцию. SAE, потенциально связанные с изменением частоты сердечных сокращений или кровяного давления (в любой момент во время лечения), включали: потерю сознания после 8 недель применения вибегрона, которая не рецидивировала при повторном назначении препарата (n=1), а также, в группе монотерапии толтеродином, фибрилляцию предсердий (n=1) и головокружение (n=1). Частота травм была численно выше в группе толтеродина, чем при использовании вибегрона (2,1%, n=5, по сравнению с 0,9%, n=4). Принимая во внимание низкое число случаев и отсутствие закономерности для SAE, не ожидается никаких серьезных явлений при использовании вибегрона.

[00154] Потенциальные риски, которые могут быть связаны с лечением вибегроном на основании неклинических данных и данных, доступных для аналогичных соединений, включают ортостатическую гипотензию и повышенное воздействие (~2-кратно) у пациентов, принимающих сопутствующие сильные индукторы P-гр.

5.3 *Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы*

[00155] Безопасность вибегрона в отношении сердечно-сосудистой системы была оценена у пациентов с ОАВ и здоровых добровольцев. В рандомизированном плацебо-контролируемом и контролируемом активным компаратором (толтеродином) двухэтапном исследовании эффективности и безопасности с 52-недельным расширенным исследованием было выявлено семь АЕ, связанных с ортостатикой (которые включали в себя нежелательные явления в виде постурального головокружения, предобморочного состояния и ортостатической гипотензии) у 6 (0,4%) субъектов. Явления наблюдали у одного субъекта в каждой из группы плацебо (0,5%), группы, получавшей 15 мг вибегрона (0,3%), 50 мг вибегрона + толтеродин ER/50 мг вибегрона (0,8%) и у 3 пациентов группы, получавшей 100 мг вибегрона (1,1%). Явления происходили в случайное время на протяжении всего

исследования и были оценены исследователем как легкие по степени тяжести. Ни одно не привело к прекращению лечения. Общая частота ортостатических симптомов была низкой.

[00156] Изменения по сравнению с исходным уровнем ВР и НР в группах лечения показаны в таблице 16. Для систолического кровяного давления (SBP) и диастолического кровяного давления (DBP) средние изменения на 1 неделе и средние максимальные изменения в течение 8 недель для 50 мг и 100 мг были сопоставимы между плацебо и вибегроном, с разницей <1 мм рт. ст. Категориальные изменения SBP и DBP также были аналогичны с плацебо и вибегроном, с небольшим увеличением при 100 мг процента субъектов, принимающих вибегрон, с изменением по сравнению с исходным уровнем в DBP > 15 мм рт. ст. (1,3% на 100 мг против 0,5% плацебо). Не было обнаружено никакой дозозависимой закономерности для НР, так как средние максимальные изменения в течение 8 недель были сопоставимы с плацебо (< 2 ударов в минуту). Небольшие различия в процентах субъектов, у которых наблюдалось превышение категориальной частоты сердечных сокращений и пороговых значений кровяного давления для вибегрона, были аналогичны таковым в группе толтеродина.

Таблица 16 Изменения жизненно важных показателей по сравнению с исходным уровнем при использовании вибегрона и толтеродина в зависимости от дозы

Изменение HR по сравнению с исходным уровнем							
Лечение	n	Среднее значение (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) максимум	≥5 мм рт. ст. n/N (%)	≥10 уд./мин. n/N (%)	≥15 уд./мин. n/N (%)
Плацебо	186	0,12 (-1,04, 1,28)	200	5,08 (4,02, 6,13)	17/188 (9,0)	1/188 (0,5)	0
3 мг	141	0,36 (-0,90, 1,62)	143	5,57 (4,25, 6,90)	16/140 (11,4)	5/140 (3,6)	1/140 (0,7)
15 мг	126	0,35 (-1,15, 1,85)	134	6,56 (5,20, 7,92)	17/132 (12,9)	4/132 (3,0)	1/132 (0,8)
50 мг	140	0,29 (-0,88, 1,46)	146	5,49 (4,28, 6,69)	12/144 (8,3)	4/144 (2,8)	1/144 (0,7)
100 мг	237	0,35 (-0,69, 1,38)	257	6,12 (5,10, 7,15)	28/237 (11,8)	7/237 (3,0)	1/237 (0,4)
Толтеродин 4 мг	246	0,68 (-0,31, 1,67)	257	5,66 (4,69, 6,63)	29/242 (12,0)	11/242 (4,5)	4/242 (1,7)
Средний максимум от периода с 1 по 8 неделю. Расчеты на основе 3 последовательных визитов после исходного уровня.							

Изменение SBP по сравнению с исходным уровнем							
Лечение	n	Среднее значение (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) максимум	≥5 мм рт. ст. n/N (%)	≥10 мм рт. ст. n/N (%)	≥15 мм рт. ст. n/N (%)
Плацебо	186	-0,21 (-1,85, 1,43)	200	7,84 (6,27, 9,40)	24/188 (12,8)	10/188 (5,3)	3/188 (1,6)
3 мг	141	-0,35 (-2,34, 1,65)	143	7,14 (5,18, 9,10)	21/140 (15,0)	10/140 (7,1)	4/140 (2,9)
15 мг	126	-0,34 (-2,46, 1,78)	134	8,93 (7,18, 10,67)	22/132 (16,7)	9/132 (6,8)	1/132 (0,8)
50 мг	140	-0,79 (-2,65, 1,08)	146	7,01 (5,31, 8,70)	24/144 (16,7)	14/144 (9,7)	3/144 (2,1)
100 мг	237	-0,77 (-2,22, 0,68)	257	6,51 (5,09, 7,93)	28/237 (11,8)	10/237 (4,2)	3/237 (1,3)
Толтеродин 4 мг	246	0,04 (-1,36, 1,43)	257	7,29 (6,01, 8,57)	41/242 (16,9)	19/242 (7,9)	7/242 (2,9)
Средний максимум от периода с 1 по 8 неделю. Расчеты на основе 3 последовательных визитов после исходного уровня.							

Изменение DBP по сравнению с исходным уровнем							
Лечение	n	Среднее значение (95% CI) (неделя 1)	n	Средний (95% CI) Max	≥5 мм рт. ст. n/N (%)	≥10 мм рт. ст. n/N (%)	≥15 мм рт. ст. n/N (%)
Плацебо	186	0,11 (-0,94, 1,17)	200	4,89 (3,89, 5,89)	18/188 (9,6)	6/188 (3,2)	1/188 (0,5)
3 мг	141	-0,37 (-1,69, 0,95)	143	5,03 (3,92, 6,15)	14/140 (10,0)	3/140 (2,1)	1/140 (0,7)
15 мг	126	0,03 (-1,52, 1,59)	134	6,37 (5,20, 7,53)	15/132 (11,4)	3/132 (2,3)	1/132 (0,8)
50 мг	140	-0,70 (-2,07, 0,67)	146	4,19 (3,10, 5,29)	11/144 (7,6)	5/144 (3,5)	1/144 (0,7)
100 мг	237	-0,69 (-1,72, 0,34)	257	4,80 (3,88, 5,72)	31/237 (13,1)	8/237 (3,4)	3/237 (1,3)
Толтеродин 4 мг	246	-0,12 (-1,10, 0,86)	257	5,19 (4,26, 6,13)	30/242 (12,4)	13/242 (5,4)	3/242 (1,2)
Средний максимум от периода с 1 по 8 неделю. Расчеты на основе 3 последовательных визитов после исходного уровня.							

[00157] В нескольких исследованиях фазы 1 были проведены более интенсивные оценки частоты сердечных сокращений и кровяного давления у здоровых добровольцев. Шестиэтапное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки безопасности, переносимости и РК после приема многократных доз вибегрона у здоровых субъектов, которое включало специфический анализ частоты сердечных сокращений. Дозы варьировались от 25 до 400 мг один раз в сутки в течение 7–28 дней в зависимости от когорты. Среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов, и 90% доверительные интервалы максимального изменения по сравнению с исходным уровнем в скользящей средней частоты сердечных сокращений в течение 4 часов после введения (МА4 HR) представлены в таблице 17. Влияние на частоту сердечных сокращений зависело от дозы, а доза в 100 мг демонстрировала разницу <1 уд./мин. по сравнению с плацебо.

Таблица 17 Максимальная MA4 HR и разница между вибегроном и плацебо в день 14

Панель	Доза (мг)	N ^a	Максимальная MA4 HR ^b	Отличие по сравнению с плацебо ^c
Всего	Плацебо	14	3,07 (0,26, 5,88)	
A	25	5	1,47 (-3,24, 6,17)	-1,60 (-7,09, 3,88)
B	50	6	1,50 (-2,79, 5,79)	-1,57 (-6,70, 3,56)
C	100	6	3,28 (-1,02, 7,57)	0,21 (-4,93, 5,34)
D	150	6	3,17 (-1,13, 7,46)	0,10 (-5,04, 5,23)
G	200	5	5,67 (0,96, 10,37)	2,60 (-2,89, 8,08)
H	300	6	9,06 (4,76, 13,35)	5,98 (0,85, 11,12)
I	400	6	10,33 (6,04, 14,63)	7,26 (2,13, 12,39)

- a. По одному субъекту из панелей A и G прекратили лечение и не имели доступных данных на день 14
- b. Среднее, рассчитанное методом наименьших квадратов, и соответствующий 90% доверительный интервал
- c. Разница наименьших квадратов (активный - плацебо) и соответствующий 90% доверительный интервал, рассчитанный по линейной модели с фиксированными эффектами

[00158] Безопасность в отношении сердечно-сосудистой системы была также оценена у здоровых добровольцев в тщательном исследовании QT после однократных доз 200 и 400 мг, что примерно соответствует воздействию вибегрона в равновесном состоянии в дозе 100 мг и 200 мг соответственно. Средний максимальный эффект на кровяное давление и интервал RR уменьшались с более низкой дозой, как показано в таблице 18. Используя дважды логарифмический регрессионный анализ воздействий многократных доз вибегрона (трех исследований фазы 1), рассчитанное среднее \pm стандартное отклонение C_{\max} и AUC от дозы 75 мг было равным $120 \pm 74,7$ нг/мл и 1140 ± 476 нг ч./мл соответственно. Эти оценки представляют C_{\max} и AUC, которые примерно в 3,3 раза и в 2 раза ниже, чем при однократной дозе 200 мг, и в 9,2 раза и в 6 раз ниже соответственно чем при однократной дозе 400 мг.

Таблица 18 Фармакокинетические параметры после приема однократной дозы и среднее изменение с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем интервала RR и кровяного давления

Доза (мг)	Среднее±S D C _{max} (нг/мл)	Среднее±S D AUC (нг.ч./мл)	Максимально е среднее значение с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем интервала RR (90% CI) (мс)	Максимально е среднее значение с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем систолическог о BP (90% CI) (мм рт. ст.)	Максимальное среднее значение с поправкой на плацебо по сравнению с исходным уровнем диастолическог о BP (90% CI) (мм рт. ст.)
Вибегро н 400	1100 ± 436	6800 ± 2300	-162,45 (-184,24, - 140,65)	3,97 (2,12, 5,81)	3,99 (2,62, 5,36)
Вибегро н 200	406 ± 180	2430 ± 974	-84,36 (-106,37, - 62,35)	2,20 (0,34, 4,06)	2,42 (1,04, 3,81)

Пример 6

Выбор дозы

6.1 Сравнение эффективности доз

[00159] Исследование фазы 2, обсуждаемое в примере 4, продемонстрировало дозозависимый эффект в отношении мочеиспусканий, как видно из таблицы 19. И наоборот, дозозависимый эффект в отношении императивного недержания или тотального недержания мочи не наблюдался. Эти данные показывают относительно малую зависимость доза-ответ между 50 и 100 мг один раз в сутки. Поскольку эффективность вибегрона начинает выходить на плато от 50 до 100 мг, 75 мг охватывает большую часть эффективности, достигаемой с 100 мг.

Таблица 19 Эффективность вибегрона в количестве 50 мг и 100 мг в исследовании фазы 2

Параметр	50 мг - Плацебо	100 мг - Плацебо	100 мг – 50 мг
Мочеиспускания ^a	-0,64	-0,91	-0,27
Эпизоды императивного недержания ^b	-0,72	-0,71	0,01
Тотальное недержание ^b	-0,60	-0,58	0,02
Эпизоды императивных позывов к мочеиспусканию ^b	-0,76	-1,24	-0,48
Объем мочи ^c (мл)	29,1	23,4	-5,69

Данные представлены как разница в средних значениях LS

a изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа мочеиспусканий на 8 неделе

b изменение по сравнению с исходным уровнем среднего числа эпизодов на 8 неделе

c изменение по сравнению с исходным уровнем среднего объема на мочеиспускание на день в период ведения дневника на 8 неделе

6.2 Смягчение побочных эффектов

[00160] Вибегрон демонстрирует большее, чем пропорциональное дозе, увеличение воздействия. Удивительно, что увеличение дозы с 50 до 100 мг приводит к приблизительно 3-кратному увеличению C_{max} , PK-параметра, который считается наиболее тесно связанным с реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы. Для того чтобы контекстуализировать PK-параметры для дозы 75 мг, были созданы модели доза- C_{max} и доза-AUC с использованием данных из исследований фазы 1. На основе имитационного моделирования было обнаружено, что доза вибегрона в 75 мг позволяет избежать приблизительно 29% воздействий, наблюдаемых при дозе 100 мг, что впоследствии уменьшает верхний диапазон воздействий, который достигается при дозе 100 мг. Это снижение выпадающих значений C_{max} снижает

потенциал для клинически значимых реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

[00161] В исследованиях фазы 1 с применением многократных доз при дозах не более 100 мг такие нежелательные явления, как постуральное головокружение, головокружение, предобморочное состояние, обморок, не продемонстрировали четкой зависимости доза-ответ. Тем не менее, постуральное головокружение усиливалось при дозах ≥ 100 мг, а частота нежелательного явления "ортостатическая гипотензия с симптомами" была выше при дозах вибегрона более 150 мг. Риск этих дозозависимых нежелательных явлений может быть непропорционально уменьшен путем уменьшения дозы со 100 мг до 75 мг, так как снижение дозы на 25% приводит к снижению C_{\max} приблизительно на 40% (120 нг/мл при 75 мг по сравнению с 206 нг/мл при 100 мг). Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что большее, чем пропорциональное дозе, увеличение биодоступности при увеличении дозы может быть связано с насыщаемым Р-гликопротеин (Р-рр)-опосредованным выделением в кишечнике.

[00162] Более низкое воздействие с дозой 75 мг по сравнению с дозой 100 мг также непропорционально снижает риск нежелательных явлений в особых группах населения. У субъектов с умеренной почечной недостаточностью наблюдали среднее увеличение AUC в 1,6 раза по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек, тогда как у субъектов, получавших сильный ингибитор СYP3A/Р-рр, наблюдали приблизительно в 2 раза более высокое воздействие. Допуская 2-кратное увеличение C_{\max} при дозе 75 мг, вероятность того, что эти особые группы населения достигнут больших C_{\max} вибегрона, чем наблюдаемые при 100 мг, составляет 15% (см. фигуру 1). Минимизация воздействия у субъектов, которые попадают в крайние значения, важна для пожилых людей и женщин, у которых C_{\max} примерно на 50-70% выше, чем у здоровых молодых мужчин.

Пример 7

Фармакокинетические данные для дозы 75 мг

[00163] Фармакокинетическое исследование по оценке лекарственного взаимодействия вибегрона и рифампицина было завершено. Все субъекты были здоровыми взрослыми. Краткое описание предварительных результатов представлено в

таблице 20. Субъекты получали однократную дозу вибегрона 75 мг в день 1, рифампицина 600 мг QD в дни 10-23 и однократную дозу вибегрона 75 мг в день 17 одновременно с дозой рифампицина. Введение вибегрона и рифампицина характеризовалось хорошей переносимостью у здоровых мужчин и женщин. Во время исследования не было зарегистрировано ни одного серьезного TEAE, SAE или случая смерти. Три из 20 субъектов (15%) испытывали АЕ, связанные с исследуемым препаратом, 2 - головную боль и 1 - запор, все легкой степени. Никаких клинически значимых изменений или результатов не наблюдалось в показателях жизненно важных функций, ЭКГ или клинических лабораторных исследованиях.

Таблица 20. Геометрическое среднее (%CV) Фармакокинетические параметры вибегрона

Фармакокинетические параметры	Схемы лечения	
	Вибегрон отдельно (N = 18)	Вибегрон + рифампицин (N = 18)
t_{\max}^a (ч.)	1,0 (0,5, 2,0)	1,0 (0,5, 2,0)
C_{\max} (нг/мл)	82,3 (43,2)	153,9 (47,1)
AUC_{0-t} (нг·ч./мл)	1160 (34,3)	1210 (30,7)
$AUC_{0-\infty}$ (нг·ч./мл)	1310 (36,4)	1310 (31,5)
$t_{1/2}$ (ч.)	84,0 (15,0)	74,2 (25,2)
CL/F (л/ч.)	57,2 (39,7)	57,3 (30,1)
V/F (л)	6930 (48,6)	6140 (47,0)

a. Медиана (минимум, максимум)

[00164] Теперь, после полного описания этого изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что то же самое можно выполнить в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров, не влияя на объем изобретения или любой его вариант осуществления.

- [00165]** Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники из рассмотрения описания и исполнения изобретения, раскрытого в данном документе. Предполагается, что описание и примеры будут рассматриваться только как иллюстративные, с истинным объемом и сущностью изобретения, указанными в следующей формуле изобретения.
- [00166]** Все патенты, патентные заявки и другие публикации, процитированные в данном документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения гиперактивного мочевого пузыря, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, вибегрона в количестве от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг в сутки.
2. Способ по п. 1, где количество вибегрона составляет от приблизительно 65 мг до приблизительно 85 мг.
3. Способ по п. 1, где количество вибегрона составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 80 мг.
4. Способ по п. 1, где количество вибегрона составляет приблизительно 75 мг.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где у субъекта имеется симптом, выбранный из группы, состоящей из императивного недержания мочи, императивных позывов к мочеиспусканию, частого мочеиспускания или их комбинации.
6. Способ по п. 5, где у субъекта имеются симптомы императивного недержания мочи, императивных позывов к мочеиспусканию и частого мочеиспускания.
7. Способ по любому из пп. 1-6, где субъект представляет собой человека.
8. Способ по п. 7, где человек представляет собой женщину.
9. Способ по п. 7, где человек представляет собой мужчину.
10. Способ по любому из пп. 7-9, где возраст человека составляет более 65 лет.
11. Способ по любому из пп. 1-10, где субъект страдает тяжелой почечной недостаточностью.
12. Способ по любому из пп. 1-10, где субъект страдает умеренной почечной недостаточностью.
13. Способ по любому из пп. 1-12, где субъект одновременно получает ингибитор СУРЗА/Р-гликопротеина.
14. Способ по любому из пп. 1-13, где вибегрон вводят один раз в сутки.
15. Способ по п. 14, где вибегрон вводят вместе с пищей.
16. Способ по п. 14, где вибегрон вводят вне приема пищи.
17. Способ по любому из пп. 1-16, где вибегрон вводят в виде свободного основания.
18. Способ по любому из пп. 1-16, где вибегрон вводят в виде его фармацевтически приемлемой соли.
19. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления по сравнению с исходным

уровнем в течение периода лечения, при этом среднее максимальное изменение составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с таковым у субъекта, принимающего плацебо.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект испытывает среднее максимальное изменение систолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения, составляющее менее 8 мм рт. ст.

21. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения, при этом среднее максимальное изменение составляет менее 1 мм рт. ст. по сравнению с таковым у субъекта, принимающего плацебо.

22. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект испытывает среднее максимальное изменение диастолического кровяного давления по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения, составляющее менее 5 мм рт. ст.

23. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения среднего числа мочеиспусканий за 24 часа, составляющее от приблизительно -1,5 до приблизительно -2,5.

24. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект имеет в среднем ≥ 1 эпизода ургентного недержания мочи (UUI) в сутки до начала лечения и испытывает изменение по сравнению с исходным уровнем в течение периода лечения среднего количества эпизодов UUI от приблизительно -1,3 до приблизительно -2,5.

25. Способ по любому из пп. 19-24, где период лечения выбирают из группы, состоящей из 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 и 20 недель.

26. Способ по любому из пп. 1-25, где начало действия вибегрона наблюдается через приблизительно 4 недели, приблизительно 3 недели или приблизительно 2 недели.

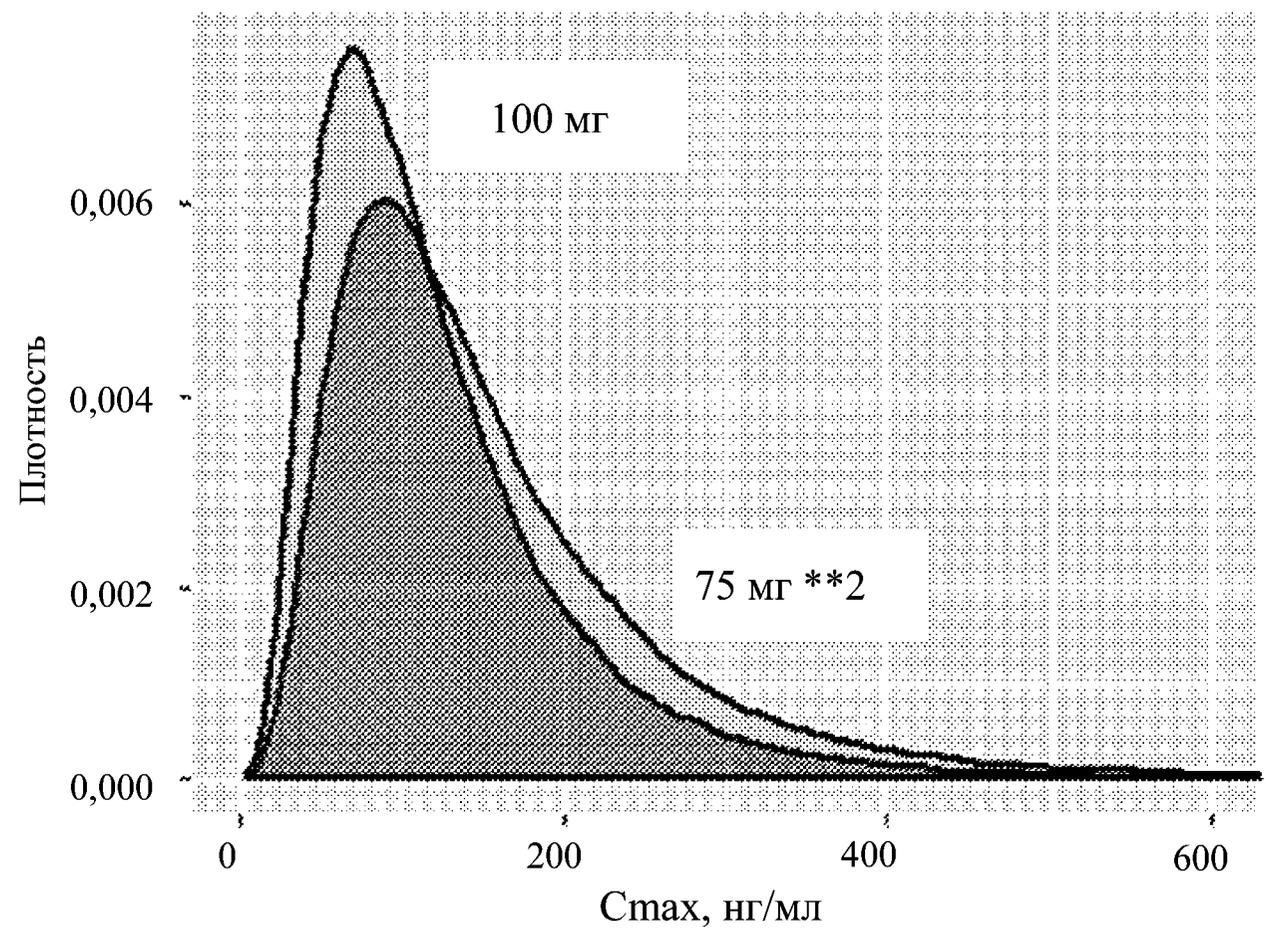
27. Способ увеличения расслабления гладких мышц мочевого пузыря, включающий пероральное введение субъекту, нуждающемуся в этом, вибегрона в количестве от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг в сутки.

28. Фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы, содержащая от приблизительно 60 мг до приблизительно 90 мг вибегрона, где композиция в виде единичной лекарственной формы подходит для перорального введения.

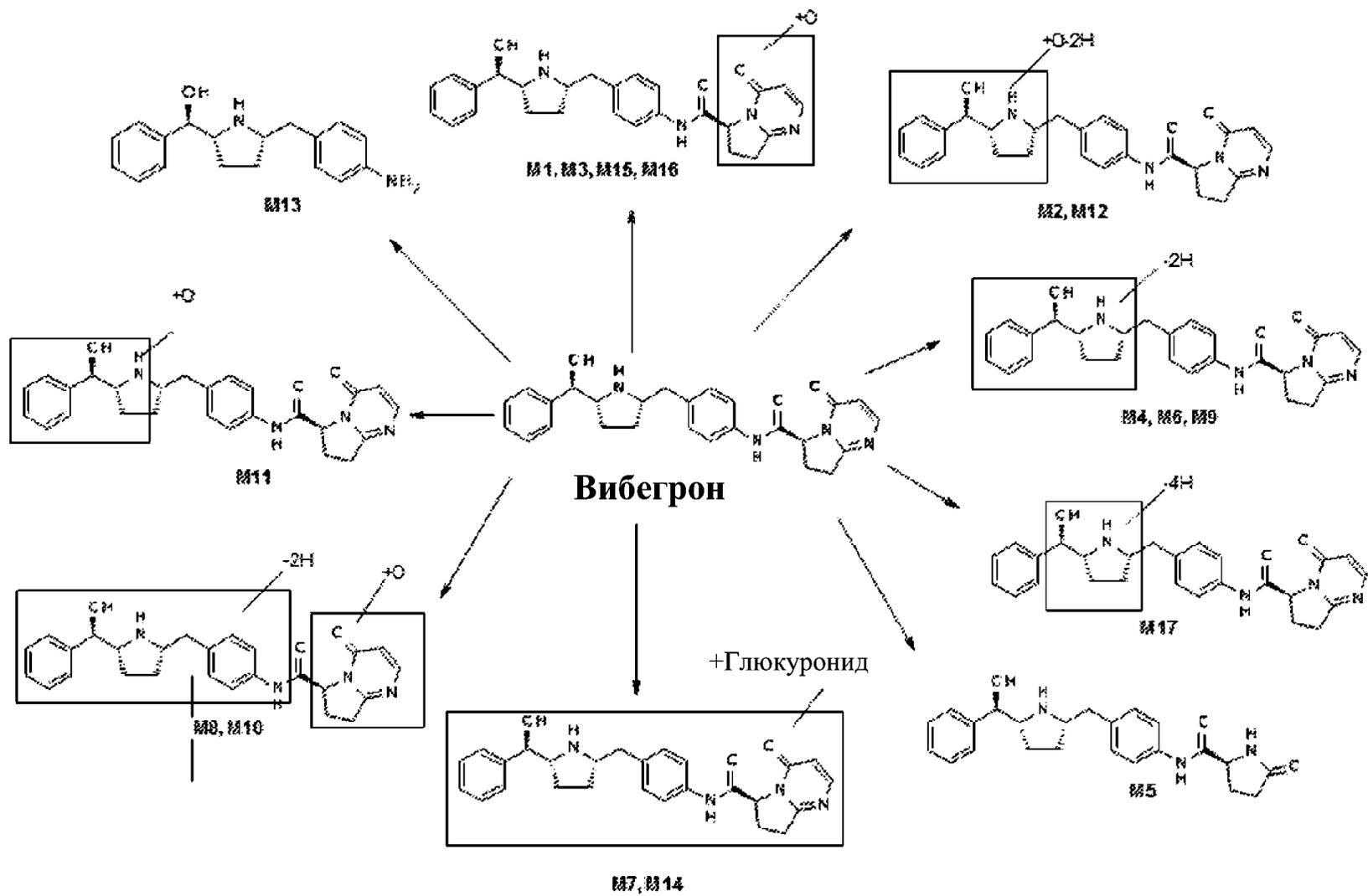
29. Фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы по п. 28, где композиция в виде единичной лекарственной формы содержит от приблизительно 65 мг до приблизительно 85 мг вибегрона.

30. Фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы по п. 28, где композиция в виде единичной лекарственной формы содержит от приблизительно 70 мг до приблизительно 80 мг вибегрона.

31. Фармацевтическая композиция в виде единичной лекарственной формы по п. 28, где композиция в виде единичной лекарственной формы содержит приблизительно 75 мг вибегрона.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2