

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090602** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.06.18

(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.20

(54) **ИНГИБИТОР mPGES-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТНОЙ БОЛИ**

(31) 201721033369; 201721042452

(72) Изобретатель:

(32) 2017.09.20; 2017.11.27

Тандон Моника, Сант Сумит,

(33) IN

Кхаираткар-Джоши Неелима, Гуди

(86) PCT/IB2018/057244

Гириш, Менон Вину Си Эй, Таллури

(87) WO 2019/058295 2019.03.28

Рави (IN)

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ИКНОС САЙЕНСИС С.А. (CH)

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Изобретение относится к ингибитору микросомальной простагландин-Е-синтазы-1 (mPGES-1) для лечения остеоартритной боли у субъекта. Например, данное изобретение относится к способу лечения умеренной остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту замещенного соединения триазолона в качестве ингибитора mPGES-1. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор mPGES-1, и к способам приготовления таких фармацевтических композиций.

202090602
A1

202090602

A1

МПК: А61К 31/4196 2006.01;
А61К 9/51 2006.01; А61Р 19/02 2006.01

ИНГИБИТОР mPGES-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТНОЙ БОЛИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет по предварительным заявкам Индии № 201721033369, поданной 20 сентября 2017 года, и № 201721042452, поданной 27 ноября 2017 года, каждая из которых тем самым включена посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к ингибитору микросомальной простагландин-Е-синтазы-1 («mPGES-1») для лечения остеоартритной боли у субъекта. Например, в одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения умеренной остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту замещенного соединения триазолон в качестве ингибитора mPGES-1. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим ингибитор mPGES-1, и к способам приготовления таких фармацевтических композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Воспаление является одной из распространенных причин многих заболеваний, включая астму, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, остеоартрит, ринит, конъюнктивит и дерматит. Воспаление также приводит к боли. Одной из основных проблем, связанных с существующими видами лечения воспалительных патологий, является недостаточная эффективность и/или наличие побочных эффектов.

Фермент циклооксигеназа (ЦОГ) превращает арахидоновую кислоту в нестабильный промежуточный продукт, простагландин H_2 (PGH_2), который затем превращается в другие простагландины, включая PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGD_2 , простациклин и тромбоксан A_2 . Среди всех простагландиновых метаболитов, PGE_2 в частности известен как сильный провоспалительный медиатор, и известен тем, что вызывает жар и боль. Следовательно, превращение PGH_2 в PGE_2 простагландин-Е-синтазой (PGES) может тем самым представлять собой ключевой этап в распространении воспалительных стимулов.

Существуют две микросомальные простагландин-Е-синтазы (mPGES-1 и mPGES-2) и одна цитозольная простагландин-Е-синтаза (cPGES). mPGES-1 представляет собой индуцибельную PGES после воздействия провоспалительных стимулов. mPGES-1

индуцируется в периферической и центральной нервной системе (ЦНС) воспалением, и поэтому является мишенью при острых и хронических воспалительных нарушениях. PGE₂ является основным простагландином, продуцируемым из арахидоновой кислоты, высвобождаемой фосфолипазами (PLA), который стимулирует воспалительные процессы. Арахидоновая кислота превращается под действием простагландин-Н-синтазы (PGH-синтаза, циклооксиназа) в PGH₂, который является субстратом для mPGES-1, терминального фермента, превращающего PGH₂ в провоспалительный PGE₂.

Агенты, которые способны ингибировать действие mPGES-1 и, таким образом, снижать образование специфического метаболита арахидоновой кислоты - PGE₂, полезны в лечении воспаления. Блокирование образования PGE₂ в животных моделях воспалительной боли приводит к снижению воспаления, боли и температурной реакции (смотрите, например, Kojima et. al., *The Journal of Immunology*, 2008, 180, 8361-6; Xu et. al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 326, 754-63).

Остеоартрит представляет собой сложное дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся прогрессирующим разрушением суставного хряща и перисуставных структур, включая кости, синовиальную оболочку и связанные с ними ткани фиброзных соединений, а также различные степени воспаления. Существующие медикаментозные терапии могут уменьшить боль, связанную с остеоартритом, но они могут быть только умеренно эффективными в течение продолжительного периода, и такие терапии обладают переменным риском/пользой. Современные способы лечения с использованием нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НСПЛС) и/или ингибиторов циклооксигеназы-2 (ингибиторов ЦОГ-2) являются эффективными, но могут вызывать значительные сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные эффекты. Следовательно, эти классы лекарств могут быть противопоказаны многим пациентам из-за ранее существовавших или возникающих у пациента сердечно-сосудистых и/или желудочно-кишечных патологий. Кроме того, пациенты, принимающие эти лекарственные средства, могут стать невосприимчивыми к определенным медикаментозным способам лечения.

Таким образом, все еще существует потребность в улучшенных лекарственных средствах, которые могут эффективно лечить боль или воспаления скелетно-мышечной и соединительной тканей, и связанные с ними симптомы. Лекарственное средство, которое может обеспечить долгосрочный контроль воспалений скелетно-мышечной и соединительной тканей, препятствующее дальнейшему прогрессированию существующих патологий, и предотвращающее повторное появление острых симптомов, будет иметь

важное медицинское значение для миллионов людей, которые страдают от этих заболеваний.

Международная публикация № WO 13/186692 раскрывает соединения, которые, как показано, являются ингибиторами mPGES-1. Публикация раскрывает соединение N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид, и его фармацевтически приемлемые соли. Международная публикация № WO 16/016861 раскрывает готовые формы в виде наночастиц N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида. Полное содержание WO 13/186692 и WO 16/016861 тем самым включено в данный документ посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом. В одном варианте осуществления, способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора mPGES-1.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида (также упоминаемого как «соединение I» ниже в данном документе), или его фармацевтически приемлимой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения умеренной остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли, связанной с тазобедренным и/или коленным остеоартритом, у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)

фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли.

Терапевтически эффективное количество соединения I или его фармацевтически приемлемой соли, которое вводят (например, перорально) в день, находится в диапазоне от около 1 мг до около 1000 мг, предпочтительно от около 10 мг до около 800 мг, или более предпочтительно от около 10 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления, терапевтически эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, составляет около 10 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг. Терапевтически эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, может быть введено субъекту в форме фармацевтической композиции, такой как дозированный пероральный препарат.

В дополнительных вариантах осуществления, эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, может вводиться (например, вводиться перорально) один раз в день, или разделенными дозами, например два, три или четыре раза в день. Предпочтительно, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, вводят перорально) один раз в день или два раза в день. В более предпочтительном варианте осуществления, соединение I вводят (например, вводят перорально) один раз в день.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в день.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в день, в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В одном аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в количестве находящимся в диапазоне от около 10 мг до около 800 мг, или от около 10 мг до около 600 мг, в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день. В одном предпочтительном варианте осуществления, введение осуществляется один раз в день. В другом варианте

осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день. Например, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день. В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В данном варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день. Например, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день. В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В данном варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день. Например, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день. В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день по меньшей мере 12 недель.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день по меньшей мере 12 недель.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день по меньшей мере 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, включающему в себя пероральное введение субъекту соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в форме гранул или в виде таблетированного препарата при величине дозы, выбранной из около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг и около 100 мг, один раз в день или два раза в день, в течение периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10 или 12 недель. В предпочтительном варианте осуществления, способ включает в себя пероральное введение субъекту соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в форме таблетированного препарата.

В одном варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 10 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 13680 до около 21375 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от около 306,4 до около 478,75 нг/мл, (iii) T_{max} составляет от около 1,5 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 30 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 36400 до около 56875 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от около 856 до около 1337,5 нг/мл, (iii) T_{max} составляет от около 1,5 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 100 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 96000 до около 150000 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от около 1616 до около 2525 нг/мл, (iii) T_{max} составляет от около 2 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 100 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 129600 до около 202500 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от около 1712 до около 2675 нг/мл, (iii) T_{max} составляет от около 2 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 250 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 156800 до около 245000 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от около 2312 до около 3612,5 нг/мл, (iii) T_{max} составляет от около 2 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 250 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) AUC_{0-inf} соединения I составляет от около 195200 до около 305000 ч*нг/мл, (ii) C_{max} соединения I составляет от

около 2608 до около 4075 нг/мл, (iii) $T_{\text{макс}}$ составляет от около 4 до около 6 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 500 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) $AUC_{0-\text{inf}}$ соединения I составляет от около 178400 до около 278750 ч*нг/мл, (ii) $C_{\text{макс}}$ соединения I составляет от около 3224 до около 5037,5 нг/мл, (iii) $T_{\text{макс}}$ составляет от около 3 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 1000 мг соединения I, например, для лечения остеоартритной боли) человеку (например, натошак) так, что (i) $AUC_{0-\text{inf}}$ соединения I составляет от около 156800 до около 245000 ч*нг/мл, (ii) $C_{\text{макс}}$ соединения I составляет от около 4424 до около 6912,5 нг/мл, (iii) $T_{\text{макс}}$ составляет от около 1,5 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В одном варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 25 мг соединения I один раз в день, например, для лечения остеоартритной боли) человеку так, что (i) среднее AUC_{0-24} соединения I в равновесном состоянии составляет от около 34160 до около 51240 ч*нг/мл, (ii) $C_{\text{макс}}$ соединения I в равновесном состоянии составляет от около 1856 до около 2784 нг/мл, (iii) $T_{\text{макс}}$ составляет от около 1,5 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В другом варианте осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят (например, 75 мг соединения I один раз в день, например, для лечения остеоартритной боли) человеку так, что (i) среднее AUC_{0-24} соединения I в равновесном состоянии составляет от около 62320 до около 93480 ч*нг/мл, (ii) $C_{\text{макс}}$ соединения I в равновесном состоянии составляет от около 3576 до около 5364 нг/мл, (iii) $T_{\text{макс}}$ составляет от около 1,5 до около 4 часов, или (iv) любая комбинация любого вышеперечисленного.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение влияния соединения I на PGE2 цельной крови, стимулированный ЛПС ex vivo, у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение ФК соединения I в плазме и моче, после введения одной дозы пожилому субъекту.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение ФК соединения I в плазме, после введения одной дозы здоровому взрослому субъекту.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение безопасности и переносимости одной дозы соединения I у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение возникающих при лечении нежелательных явлений (НЯВЛ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ).

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение ограничивающей дозу токсичности (ОДТ).

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , T_{max} в условиях сытости и натощак.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение процентного изменения от исходного значения *ex vivo* синтеза PGE2 цельной крови, после стимуляции ЛПС у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение безопасности и переносимости множества пероральных доз соединения I у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение безопасности и переносимости множества пероральных доз соединения I у пожилых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение фармакокинетики (ФК) в плазме и концентрации соединения I в спинномозговой жидкости (СМЖ), после введения множества доз здоровым взрослым субъектам.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффекта множества доз соединения I на стимулированный липополисахаридом (ЛПС) *ex-vivo* простагландин PGE2 цельной крови у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффекта множества доз соединения I на маркеры мочи метаболизма простаноидов у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффекта множества доз соединения I на молярное соотношение 6-бета-гидроксил кортизола/кортизола в моче и 4-бета-гидроксихолестерина в плазме у здоровых взрослых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение ФК соединения I в плазме после множества доз у пожилых субъектов.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффекта множества доз соединения I на маркеры мочи метаболизма простаноидов у пожилых субъектов.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей от около 1 мг до около 1000 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг до около 800 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг до около 600 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг до около 100 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг, или около 25 мг, или около 75 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 25 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 75 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в приготовлении фармацевтической композиции, полезной для перорального введения, для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей от около 10 мг до около 100 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу введения ингибитора mPGES-1 для облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение терапевтически эффективного количества соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте, терапевтически эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в фармацевтической композиции, пригодной для перорального введения.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу введения композиции в виде наночастиц для облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение терапевтически эффективного количества соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом из способов, описанных в данном документе, соединение I, или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться субъекту в состоянии сытости или натощак.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут содержать около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 90 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат около 10 мг, около 25 мг или около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции для перорального введения, описанные в данном документе, могут быть в различных формах, например, в виде таблеток, капсул, гранул (синонимично, «шарики» или «частицы» или «пеллеты»), раствора, суспензии, эмульсии, порошков, сухих сиропов и т. п. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция для перорального введения представлена в форме гранул, таблеток или капсул.

В одном варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительных вариантах осуществления, композиция содержит от около 10 мг до около 800 мг, или от около 10 мг до около 600 мг соединения I, или его фармацевтически

приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц. Композиция в виде наночастиц согласно данному изобретению может быть преобразована в подходящую фармацевтическую композицию.

В другом аспекте, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день в течение периода по меньшей мере 12 недель, или по меньшей мере 14 недель.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу введения композиции в виде наночастиц для облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу введения композиции в виде наночастиц для облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу введения композиции в виде наночастиц для облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя введение около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к фармацевтической композиции в виде наночастиц, пригодной для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, и один или большее количество стабилизаторов поверхности. В данном варианте осуществления, стабилизатор поверхности представляет собой полимер или поверхностно-активное вещество. В другом варианте осуществления, стабилизатор поверхности представляет собой полимер, выбранный из одного или большего количества из: поливинилпирролидона, коповидона, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметил-целлюлозы, полиэтиленгликоля, натуральных смол, производных целлюлозы и их комбинаций. В другом варианте осуществления, стабилизатор поверхности представляет собой поверхностно-активное вещество, выбранное из: полоксамера, полиоксиэтиленсорбитановых эфиров, полиэтоксифирированного касторового масла, моностеарата глицерина, фосфолипидов,

хлорида бензалкония, триэтаноламина, лаурилсульфата натрия, докузата натрия, витамина E TPGS, соевого лецитина, или их комбинаций.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к фармацевтической композиции в виде наночастиц, подходящей для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, и стабилизатор поверхности, причем готовая форма имеет эффективный средний размер частиц в диапазоне от около 20 нм до около 1000 нм. В других аспектах данного варианта осуществления, эффективный средний размер частиц находится в диапазоне от около 30 нм до около 800 нм, от около 50 нм до 600 нм, от около 70 нм до около 500 нм, или от около 100 нм до 400 нм.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, подходящая для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит от около 1 мг до около 1000 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте, субъект сохранил функцию периферических нервов. В одном аспекте, композиция содержит от около 10 мг до около 800 мг, или от около 10 мг до около 600 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день в течение периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10, 12 недель.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, пригодная для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день в течение

периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10 или 12 недель. В другом аспекте данного варианта осуществления, остеоартритная боль представляет собой умеренную остеоартритную боль.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, пригодная для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день в течение периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10 или 12 недель. В другом аспекте данного варианта осуществления, остеоартритная боль представляет собой умеренную остеоартритную боль.

В другом варианте осуществления, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция, пригодная для перорального введения для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, причем композиция содержит около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день в течение периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10 или 12 недель. В другом аспекте данного варианта осуществления, остеоартритная боль представляет собой умеренную остеоартритную боль.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающему в себя пероральное введение субъекту эффективного количества соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект показывает больше чем 30% уменьшение, например больше чем 50% уменьшение, от исходного значения по субшкале

боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS).

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффективности посредством одного или большего количества следующих оцениваний:

- Оценивание эффективности относительно интенсивности боли, испытываемой в наиболее сильно пораженном тазобедренном или коленном суставе в течение предыдущих 24 часов, проводится с использованием субшкалы боли WOMAC-3.1 с 5 пунктами (каждый с использованием 0-100 ВАШ (VAS)), и средняя степень выраженности боли используется для первичного анализа эффективности.

- Оценивания эффективности включают в себя совокупный балл индекса WOMAC-3.1, включая 3 субшкалы: боль (5 пунктов), скованность (2 пункта) и физическое функционирование (17 пунктов), каждый из которых использует 0-100 ВАШ в исходной точке и на 2, 4, 8, 12 и 14 неделях.

- Общее оценивание ответа пациентом и врачом (или исследователем) проводится с использованием шкалы Лайкерта от 0 до 4 баллов на 2, 4, 8, 12 и 14 неделях.

В любом из способов, описанных в данном документе, способ может дополнительно включать в себя определение эффективности посредством одного или большего количества следующих оцениваний:

- Изменение среднего от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS) в конце 12 недель лечения.

- Изменение среднего от исходного значения по субшкале боли WOMAC-3.1 в конце 2, 4 и 8 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).

- Изменение среднего от исходного значения по субшкале физического функционирования WOMAC-3.1 (WOMAC-PFS) в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).

- Изменение среднего от исходного значения по совокупному индексу WOMAC-3.1 в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).

- Изменение среднего от исходного значения по Общей оценке пациентом реакции на терапию (PGART) с использованием 0-4-балльной шкалы Лайкерта в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения, и при последующем наблюдении (14 недель).

- Изменение среднего от исходного значения по Общей оценке исследователем реакции на терапию (IGART) с использованием 0-4-балльной шкалы

Лайкерта в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения, и при последующем наблюдении (14 недель).

- Доля субъектов, прекративших лечение из-за недостаточной эффективности и/или необходимости использования препаратов резервной терапии от боли в пораженном суставе.

- Доля субъектов, отвечающих критериям ответчика по OMERACT-OARSI, в конце 4 и/или 12 недель.

- Частота возникающих при лечении нежелательных явлений (НЯВЛ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (включая такие НЯ особого интереса, как отек, гипертония, застойная сердечная недостаточность, отек легких, сердечная недостаточность, заранее определенные осложнения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистые (СС) осложнения).

- Максимальная концентрация в плазме ($C_{\text{макс}}$), время для достижения $C_{\text{макс}}$ ($T_{\text{макс}}$) и площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время на протяжении интервала дозирования ($AUC_{0-\tau_{\text{ин}}}$) для соединения I или его фармацевтически приемлемой соли на День 1 и День 85 исходя из панели фармакокинетического анализа (ПФКА).

В вышеупомянутом варианте осуществления, субъекту вводят соединение I или его фармацевтически приемлемую соль в дозе, выбранной из около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг и около 100 мг, один раз в день или два раза в день, в течение периода по меньшей мере 2, 4, 8, 10, 12 недель.

В любом из способов, описанных выше, субъект может иметь следующие характеристики: (1) субъект не получал какие-либо пероральные НСПЛС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю или 2 недели, до лечения соединением I, или его фармацевтически приемлемой солью, и (2) субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел A, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе. В другом варианте осуществления, субъект имеет следующие характеристики: (1) человек мужского или женского пола в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом первичный остеоартрит бедра или колена в течение по меньшей мере 3 месяцев согласно клиническим и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологии (АКР), (2) субъект не получал какие-либо пероральные НСПЛС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю или 2 недели, до лечения соединением I, или его фармацевтически приемлемой солью, и (3) субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной

аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, субъект, подлежащий лечению остеоартритной боли, характеризуется следующими критериями:

- Человек мужского или женского пола в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом первичный остеоартрит бедра или колена в течение по меньшей мере 3 месяцев согласно клиническим и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологии (АКР).
- Субъект, который не получал какие-либо пероральные НСПЛС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю, до скрининга, имеющий умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.
- Субъект, который предварительно получал пероральные НСПЛС или другое обезболивающее медикаментозное лечение в течение по меньшей мере 2 недель до скрининга, имеющий умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) и минимальное увеличение на 15 мм по сравнению со скринингом в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, субъект, подлежащий лечению остеоартритной боли, не подпадает под следующие критерии:

- Субъект, испытывающий сильную боль, определяемую как минимум 75 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.
- Субъект, имеющий в анамнезе или наличие признаков или симптомов, указывающих на активную язвенную болезнь, желудочно-кишечное (ЖК) кровотечение, хронический гастрит, воспалительное заболевание кишечника или хроническую диарею.
- Субъект с известной аллергией на аспирин или аллергической реакцией на нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПЛС), включая астму и крапивницу.
- Субъект, использующий НСПЛС, ингибиторы ЦОГ-2 или аспирин (за исключением аспирина вплоть до 100 мг в день для кардиозащиты) в течение предшествующих 7 дней рандомизации.

- Субъект, имеющий в анамнезе положительный тест на *H. pylori*, выполненный в пределах 6 месяцев до рандомизации и без задокументированного устранения.
- Субъект, использующий пероральные, внутрисуставные или внутримышечные кортикостероиды, или внутрисуставную гиалуроновую кислоту, в пределах 12 недель до рандомизации.
- Субъект, имеющий в анамнезе инфаркт миокарда, шунтирование коронарной артерии/чрескожное коронарное вмешательство, нестабильную стенокардию, инсульт или преходящую ишемическую атаку, или застойную сердечную недостаточность (ЗСН), с симптомами в покое или при минимальной активности.
- Пациент, имеющий гипертонию с или без антигипертензивного лечения (определяется как диастолическое АД в положении сидя (АД) > 90 мм рт.ст. или систолическое АД в положении сидя > 150 мм рт.ст.) при скрининге.
- Субъект, имеющий сахарный диабет 1 типа или неконтролируемый сахарный диабет 2 типа (определяется как HbA1c > 7% при скрининге).
- Субъект, имеющий наследственные или приобретенные нарушения функции тромбоцитов, кровотечения или коагуляции, или требующий антикоагуляции (кроме аспирина в низких дозах для кардиопротекции).
- Субъект, имеющий показатели клинических лабораторных анализов, которые значительно отличаются от контрольных диапазонов нормы и/или оцениваются как клинически значимые врачом или исследователем, включая, но не ограничиваясь:
 - (a) оСКФ < 80 мл/мин/1,73 м², как определено способом МДБП (модификация диеты при болезни почек, MDRD).
 - (b) АЛТ (аланин-аминотрансфераза) или аспартат-аминотрансфераза (АСТ) ≥ 2 раза ВПН (верхний предел нормы) и/или общий билирубин ≥ 1,5 раза ВПН при скрининге.
- Субъект, имеющий патологию или болезнь с клиническим проявлением, как определено по истории болезни, показателям жизненно важных функций, физических осмотрах, ЭКГ, лабораторным исследованиям и другим анализам, выполненным в течение 28 дней до введения лекарственного средства, которая, по мнению врача или исследователя, препятствует участию пациента в исследовании, или которая может помешать успешному завершению исследования. Любая патология, которая, по мнению врача или исследователя, может помешать оценке исследуемого препарата, или интерпретации безопасности для субъекта или результатов исследования.

- Субъект, имеющий положительный результат на поверхностный антиген гепатита В или антитела против гепатита С при скрининге.
- Известно то, что субъект серопозитивный на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).
- Субъект, который является сотрудником места клинического исследования или любым другим лицом, связанным с проведением исследования, или ближайшим членом семьи таких лиц.
- Субъект с одновременным зачислением в другое интервенционное клиническое исследование, или предыдущим участием в другом интервенционном клиническом исследовании в пределах 3 месяцев до скрининга или в пределах 5 периодов полужизни предыдущего исследуемого лекарственного средства.
- Субъект женского пола, который беременен или кормит грудью.
- Субъект, имеющий в анамнезе злоупотребление алкоголем или наркотиками или зависимость, которая, по мнению врача или исследователя, рассматривается как препятствующая участию субъекта в исследовании.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъекту поставлен диагноз первичного остеоартрита бедра или колена в течение по меньшей мере 3 месяцев согласно клиническим и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологии (АКР).

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе. В одном аспекте данного варианта осуществления, субъект не должен получать какие-либо пероральные НПВС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю, до скрининга.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального

введения субъекту терапевтически эффективного количества N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) и минимальное увеличение на 15 мм по сравнению со скринингом в наиболее сильно пораженном суставе. В одном аспекте данного варианта осуществления, субъект до этого получал пероральные НСПЛС и/или другие пероральные анальгетики в течение по меньшей мере 2 недель во время скрининга.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей от около 10 мг до около 100 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 10 мг, или около 25 мг, или около 75 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 10 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу

лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 25 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 75 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект показывает больше чем 30% уменьшение, например, больше чем 50% уменьшение, от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS). В одном аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект показывает больше чем 30% уменьшение, например больше чем 50% уменьшение, от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS). В одном аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день.

В еще другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, путем перорального введения субъекту около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект показывает больше чем 30% уменьшение, например больше чем 50%

уменьшение, от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS). В одном аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день. В другом аспекте данного варианта осуществления, соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в виде фармацевтической композиции один раз в день или два раза в день.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей между около 10 мг и около 800 мг, например между около 10 мг и 600 мг, соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к способу лечения остеоартритной боли у субъекта, причем способ включает в себя пероральное введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей около 75 мг соединения I или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте данного варианта осуществления, фармацевтическую композицию вводят один раз в день или два раза в день.

В другом варианте осуществления, данное изобретение относится к применению терапевтически эффективного количества соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, в приготовлении фармацевтической композиции, полезной для перорального введения, для лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к фармацевтической композиции в виде наночастиц, подходящей для перорального введения для лечения или облегчения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом; при этом композиция содержит соединение I, или его соль, и стабилизатор поверхности, причем указанная готовая форма имеет эффективный средний размер частиц в диапазоне от около 20 нм до около 1000 нм. В аспекте данного варианта осуществления, эффективный средний размер частиц находится в диапазоне от около 30 нм до около 800 нм, от около 50 нм до 600 нм, от около 70 нм до около 500 нм, или от около 100 нм до 400 нм.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1 показывает процент ингибирования по сравнению с исходным значением концентрации PGE₂, стимулированного ЛПС *ex vivo*, после однократных пероральных доз соединения I у здоровых субъектов натошак, как описано в Примере 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Используемые в данном документе термины определены следующим образом. Если определение, изложенное в данной заявке, и определение, изложенное в последующей обычной заявке, заявляющей приоритет по данной заявке, противоречат друг другу, определение в последующей обычной заявке должно иметь преимущество в значении терминов.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» обозначает количество ингибитора mPGES-1 (такого как соединение I или его фармацевтически приемлемая соль), которое при пероральном введении субъекту обеспечивает клинически значимую терапевтическую пользу субъекту. Термин «клинически значимый» определяется как по меньшей мере минимальная клиническая польза для субъекта. Эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, которое следует вводить за день, составляет от около 1 мг до около 1000 мг, например от около 10 мг до около 800 мг, или от около 60 мг до около 600 мг. Как правило, терапевтически эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, может составлять около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 90 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг, хотя большие или меньшие количества не исключаются, если они попадают в предел объема определения данного параграфа. Для субъектов, которые не испытывают достаточной пользы от определенной дозы, доза может быть дополнительно увеличена в зависимости от эффективности и переносимости. Кроме того, если нет доказательств того, что такое увеличение дозы дает дополнительную пользу, доза может быть уменьшена.

Эффективное количество соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, может вводиться один раз в день, или разделенными дозами, например два, три или четыре раза в день. Например, соединение I, или его фармацевтически приемлемая соль, может вводиться один раз в день или два раза в день.

Как применяется в данном документе, термин «около» означает приемлемую погрешность для конкретного значения, определенного специалистом в данной области

техники, которая частично зависит от того, как измеряется или определяется значение.

Термин «активный ингредиент» (используемый взаимозаменяемо с «активный агент», «активное вещество» или «лекарственное средство») как применяется в данном документе, включает в себя соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» обозначает те соли, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования с приведением в контакт с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения и аллергического ответа, соразмерных с разумным соотношением выгод и рисков, и эффективные для их предполагаемого использования. Типичные кислотно-аддитивные соли включают в себя, но не ограничиваются лишь этими: гидрохлоридные, гидробромидные, сульфатные, бисульфатные, ацетатные, оксалатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, боратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, мезилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, аскорбатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфатные соли. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают в себя, но не ограничиваются лишь этими: соли натрия, кальция, калия и магния.

Как применяется в данном документе, термин «композиция в виде наночастиц» относится к фармацевтической дисперсии, в которой частицы лекарственного средства диспергированы в растворителе и имеют эффективный средний размер частиц меньше чем около 1000 нм.

В качестве примера, фраза «эффективный средний размер частиц в диапазоне от около 20 нм до около 1000 нм» означает, что, по меньшей мере, 50% всех частиц соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, имеют средний размер частиц в диапазон от около 20 нм до около 1000 нм.

Как применяется в данном документе, термин «лечить» или «лечение» также охватывает профилактику, смягчение, предотвращение, улучшение, подавление, облегчение симптомов, замедление появления симптомов, замедление прогрессирования симптомов заболевания или нарушения, модулированных mPGES-1 у субъекта.

Под термином «боль» подразумевается любая патология или заболевание, связанное с болью, которая включает в себя, но не ограничивается лишь этими: острую боль, хроническую боль, легкую боль, умеренную боль, сильную боль, и может включать в себя ноцицептивную боль, воспалительную боль и патологическую боль. Предпочтительно боль включает в себя остеоартритную боль.

Термин «остеоартрит» означает хронический тип артрита, характеризующийся разрушением хрящевой, твердой, склизкой ткани, которая покрывает концы костей, где

они встречаются, образуя сустав. В отличие от некоторых других форм артрита, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит влияет только на функцию суставов и не влияет на кожную ткань, легкие, глаза или кровеносные сосуды. Здоровый хрящ в суставе позволяет костям скользить относительно друг друга, а также поглощает энергию от ударов физического движения. При остеоартрите поверхностный слой хряща разрушается и стирается. Это разрушение хряща позволяет костям под хрящом тереться друг о друга, вызывая боль, отек и потерю подвижности сустава. Со временем сустав может потерять свою нормальную форму. Кроме того, небольшие отложения кости, называемые остеофитами или костными шпорами, могут вырастать на краях сустава. Кусочки кости или хряща могут отламываться и плавать в пространстве сустава. Это становится причиной большей боли и повреждения сустава, и может вызвать скованность и боль, которые затрудняют использование сустава человеком, страдающим от остеоартрита. Остеоартрит может также повреждать связки и мениски. Со временем остеоартрит может приводить к необходимости замены суставов.

Термин «остеоартритная боль» обозначает боль, вызванную остеоартритом в суставе млекопитающего, например в суставе человека. Млекопитающее чувствует боль, исходящую от сустава и тканей, окружающих сустав.

Термин «субъект» включает в себя млекопитающих, включая людей и других животных, таких как домашние животные (например, домашние животные, включая кошек и собак) и не одомашненные животные (такие как дикие животные). Предпочтительно субъект является человеком-пациентом.

Термин «исходное значение» относится к той информации, которая собирается в начале лечения, по которой измеряют обнаруженные отклонения, определенные в исследовании. Исходное значение также может быть описано как известное значение или количество, с которым сравнивают неизвестное при измерении или оценке.

Термин «НЯ» относится к нежелательному явлению.

Термин «AUC» относится к площади под кривой концентрация в плазме-время.

Термин «AUC_{0-послед.}» относится к площади под кривой концентрация в плазме-время от нуля до последней измеряемой концентрации.

Термин «AUC_{0-72ч}» относится к площади под кривой концентрация в плазме-время от нуля до 72 часов после введения дозы.

Термин «AUC_{0-∞}» относится к площади под кривой концентрация в плазме-время от нуля до бесконечности.

Термин «EAUC_{0-24ч}» относится к области под кривой эффект-время от нуля до 24 часов после введения дозы.

Термин «EAUC_{0-336ч}» относится к области под кривой эффект-время от нуля до 336 часов.

Термин «E_{сред0-24ч}» относится к среднему ингибированию PGE₂ за 24 часа.

Термин «E_{исходное}» относится к исходной концентрации.

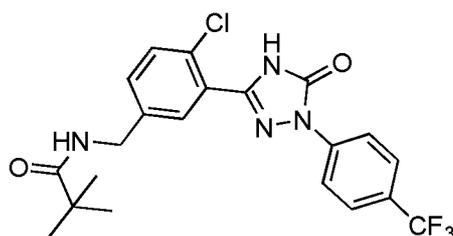
Термин «E_{пиковое}» относится к максимальному эффекту.

Термин «ET_{макс}» относится к времени достижения максимального эффекта.

Термин «t^{1/2}» относится к наблюдаемому периоду полужизни в плазме.

ИНГИБИТОР mPGES-1

Подходящие ингибиторы mPGES-1 включают в себя те, но не без ограничения, ингибиторы, раскрытые в международной публикации № WO 2013/186692 («заявка № 692»), которая тем самым полностью включена в данный документ посредством ссылки. Эти ингибиторы mPGES-1 полезны в лечении боли и воспаления при различных заболеваниях и патологиях. Один из ингибиторов mPGES-1, раскрытых в «заявке № 692», является N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил) фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид, (Соединение I) имеющее структурную формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут быть введены, среди прочего, пероральным, парентеральным, ингаляционным, трансдермальным, трансмукозальным и назальным путями введения. Предпочтительно, фармацевтическую композицию вводят перорально.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут содержать около 10 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 90 мг, около 120 мг, около 150 мг, около 180 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг или около 500 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут быть в различных формах, например, в виде таблеток, капсул, гранул (синонимично, «шарики»

или «частицы» или «пеллеты»), раствора, суспензии, эмульсий, порошков, сухих сиропов и т. п. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция для перорального введения представлена в форме гранул, таблеток или капсул. В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая композиция для перорального введения представлена в форме таблетки.

Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. В одном варианте осуществления, данное изобретение относится к способу приготовления фармацевтической композиции, содержащей соединение I, или его фармацевтически приемлемый и, необязательно, один или большее количество фармацевтически приемлемых наполнителей, причем этот способ включает в себя смешивание соединения I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых наполнителей для формирования фармацевтической композиции.

Способ изготовления фармацевтической композиции может, например, включать в себя (1) гранулирование активного ингредиента с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых наполнителей для получения гранулята, и (2) превращение сформированного гранулята в подходящую дозированную форму препарата для перорального введения.

Следующие примеры предоставлены для того, чтобы позволить специалисту в данной области техники реализовать изобретение, и являются лишь иллюстрацией изобретения. Примеры не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1:

Было проведено исследование Фазы I введенного Соединения I, состоящее из трех частей, для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики (ФК) однократных возрастающих доз у здоровых взрослых субъектов (Часть 1a), и однократной дозы у пожилых субъектов (Часть 2); влияние пищи на ФК (Часть 1b) у здоровых взрослых субъектов; и для сравнения влияния на метаболизм простаноидов с целекоксибом (Часть 3) у здоровых взрослых субъектов.

Цели:

Первичными целями исследования были:

Часть 1a (однократная возрастающая доза) - безопасность и переносимость однократных возрастающих доз соединения I у здоровых взрослых субъектов;

Часть 1b (пищевой эффект) - влияние пищи на фармакокинетику (ФК) в плазме соединения I у здоровых взрослых субъектов;

Часть 2 (пожилые субъекты) - переносимость однократной пероральной дозы соединения I у пожилых субъектов; и

Часть 3 (метаболизм простаноидов) - для сравнения эффектов соединения I и целекоксиба на маркеры мочи метаболизма простаноидов у здоровых взрослых субъектов.

Методология:

Часть 1 представляла собой двойное слепое, последовательно-групповое (с постепенным сбором данных без фиксированного размера группы), исследование однократной восходящей дозы (Часть 1a), включая перекрестное исследование с фиксированной последовательностью для оценки эффекта пищи (Часть 1b).

Часть 2 представляла собой двойное слепое исследование однократной дозы в одной группе пожилых субъектов. Часть 3 представляла собой рандомизированное, двухпериодное, перекрестное исследование однократной дозы с открытой маркировкой для сравнения эффектов на метаболизм простаноидов у здоровых взрослых субъектов самой высокой переносимой дозы соединения I и целекоксиба.

Количество субъектов (запланированных и проанализированных):

В Части 1a планировалось изучить 48 субъектов в 6 группах по 8. Были зачислены и завершили исследование 48 субъектов.

В Части 1b оценки эффекта пищи планировалось, что 12 субъектов в 2 группах из Части 1a, которые завершили период натошак, зачислят в период с приемом пищи; 1-го субъекта сняли с курса до периода приема пищи, при этом 11 субъектов завершили период с приемом пищи. В Части 2 планировалось изучить 8 субъектов в 1 группе, и были зачислены и завершили исследование 8 субъектов. В Части 3 было запланировано изучить 20 субъектов в 1 группе, и были зачислены и завершили исследование 20 субъектов.

Диагноз и основные критерии для зачисления:

В Часть 1 и Часть 3 включали здоровых субъектов мужского или женского пола в возрасте от ≥ 18 до ≤ 55 лет, а в Часть 2 включали здоровых субъектов мужского или женского пола в возрасте ≥ 65 лет.

Тестируемый продукт, доза и способ введения, номер партии:

В Части 1a однократные дозы соединения I, составляющие 10 мг (Группа A), 30 мг (Группа B), 100 мг (Группа C), 250 мг (Группа D), 500 мг (Группа E) и 1000 мг (Группа F), вводились натошак. В каждой дозовой группе 6 субъектов получали соединение I, и 2

субъекта получали плацебо. В Части 1b, дозы 100 и 250 мг соединения I (группы C и D) вводили после еды; 5 субъектов получали 100 мг соединения I, 6 субъектов получали 250 мг соединения I, и 2 субъекта получали плацебо.

В Части 2 дозу 250 мг вводили натошак. 6 субъектов получали соединение I, и 2 субъекта получали плацебо.

В Части 3 соединение I вводили в дозе 1000 мг натошак. Все субъекты получали соединение I и все субъекты получали 400 мг целекоксиба в перекрестном исследовании.

Продолжительность лечения:

Всем субъектам вводили однократные пероральные дозы. В Части 1, субъекты в группах C и D получали однократную пероральную дозу натошак в Части 1a, и однократную пероральную дозу после приема пищи в Части 1b.

Критерии оценки:

Фармакокинетика:

Образцы крови и мочи для анализа концентрации соединения I в плазме и моче.

Фармакодинамика:

В Частях 1a и 3 образцы цельной крови инкубировали и анализировали на предмет индуцированного липополисахаридом (ЛПС) высвобождения простагландина PGE₂. В Части 3 были собраны образцы мочи для анализа метаболитов простаноидов.

Безопасность:

Неблагоприятные явления (НЯ), показатели жизненно важных функций, электрокардиограмма с 12 отведениями (ЭКГ), клинические лабораторные анализы и клиническое обследование.

Статистические способы:

Сводные статистические данные были представлены для ФК, фармакодинамики (ФД) и данных по безопасности, в зависимости от требований. Параметры ФК после однократных пероральных доз соединения I определяли из концентраций соединения I в плазме с использованием некомпартментных методик в WinNonlin. Пропорциональность дозы оценивали с использованием степенной модели, а $t_{\text{макс}}$ - с помощью критерия Крускала-Уоллиса. Влияние пищи на ФК оценивали для доз 100 и 250 мг с использованием модели смешанных эффектов. Влияние возраста на ФК оценивали для пожилых (> 65 лет) по сравнению с не пожилыми (<65 лет) при уровне дозы 250 мг в Частях 1a и 2, используя дисперсионный анализ (ANOVA), с возрастом в качестве фиксированного эффекта. Для анализов ФД рассчитывали процент снижения ex vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂. Для Части 3 была также оценена экскреция с мочой простаноидных метаболитов. Данные представлены как абсолютные, а также

нормализованы количества биомаркеров мочи по креатинину, вместе с процентным изменением от исходного значения в течение конкретного промежутка времени. Процентное изменение по сравнению с исходным значением по биомаркерах мочи оценивали с использованием модели ковариационного анализа (ANCOVA).

Результаты:

Безопасность: Однократные дозы до 1000 мг хорошо переносились здоровыми взрослыми субъектами. Не было доказательств влияния дозы на частоту или тяжесть возникающих при лечении НЯ. Не наблюдали клинически значимых лабораторных отклонений или результатов ЭКГ.

Фармакокинетика: После однократных пероральных доз соединения I наблюдали быструю абсорбцию при дозах 10 и 30 мг (среднее $T_{\text{макс}}$ 2 часа) и равновесную абсорбцию при дозах от 100 до 1000 мг. Среднее значение $T_{1/2}$ изменялось от 41,7 до 54,5 часов и не зависело от дозы.

Почти пропорциональное увеличение соединения I наблюдали в диапазоне доз от 10 до 250 мг, в то время как при более высоких дозах (от 250 до 1000 мг) наблюдали субпропорциональное увеличение. Не наблюдали каких-либо заметных фармакокинетических различий или каких-либо биохимических или печеночных ферментных маркеров у пожилых субъектов.

Ингибирование ex-vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂:

Процентное изменение ex vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂ в цельной крови является фармакодинамическим (ФД) биомаркером. Уровни PGE₂ в цельной крови оценивали с использованием метода гомогенной флуоресценции с временным разрешением. ФД параметры ($EAUC_{0-336ч}$, $E_{\text{исходное}}$, $EAUC_{0-24ч}$ и $E_{\text{пиковое}}$, и $ET_{\text{макс}}$) оценивали с использованием процента снижения (процента ингибирование) от исходного значения (среднее значение для Дня -1 и перед дозой).

После однократных пероральных доз соединения I от 10 мг до 1000 мг наблюдали заметное дозозависимое ингибирование ex vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂. Уменьшение высвобождения PGE₂ было очевидным в течение примерно 24 часов после введения дозы при более низких дозах, и сохранялось в течение более длительных периодов при более высоких дозах. Почти максимальное ингибирование сохранялось в течение по меньшей мере 168 часов при дозах 250 и 500 мг, и все еще проявлялось через 336 часов после введения дозы 1000 мг соединения I. $EAUC_{0-336ч}$, $EAUC_{0-24ч}$ и максимальное ингибирование ($E_{\text{пиковое}}$) статистически значимо отличались от плацебо. На Фиг. 1 показан процент ингибирования по сравнению с исходным значением

концентрации ex vivo ЛПС-индуцированного PGE2, после однократных пероральных доз соединения I у здоровых субъектов натошак.

Концентрации ниже предела количественного определения рассматривались как $\frac{1}{2}$ нижнего предела количественного определения для расчета.

Контрольные моменты времени, в которых концентрация нестимулированного PGE2 была больше чем в 3 раза выше среднего нестимулированного PGE2 и равнялась или превышала $\frac{1}{2}$ исходного значения для отдельного субъекта, не учитывались при расчете процента ингибирования. Если ЛПС-индуцированный PGE2 до дозы был меньше, чем нестимулированный PGE2, это значение не использовали для расчета процента ингибирования.

В Таблице 1 приведены сводные данные по анализу ФД соединения I, оцененного в Части 1a исследования.

Таблица 1: Анализ % ингибирования ex vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE2 после однократных пероральных доз соединения I или плацебо у здоровых субъектов натошак

Параметр		Плацебо	Доза соединения I					
		(N=12)	10 мг (N=6)	30 мг (N=6)	100 мг (N=6)	250 мг (N=6)	500 мг (N=6)	1000 мг (N=6)
EAUC ₀₋ 336ч (%·ч)	ПС среднее	1497 ^a	-3824	8736	11612	14461	17914	19277
	Разница в ПС ^b		-5321	7240	10115	12965	16417	17780
	95% ДИ для разницы ^b		- 14306 до 3665	-1746 до 16225	1130 до 19101	3979 до 21950	7432 до 25403	8795 до 26766
	р-значение для разницы ^b		0,238	0,111	0,028	0,006	<0,001	<0,001
EAUC ₀₋ 24ч (%·ч)	ПС	-58,5	898	970	1650	1550	1707	1028
	Разница в ПС ^b		956	1028	1709	1608	1766	1086
	95% ДИ для разницы ^b		239 до 1674	311 до 1746	991 до 2426	891 до 2326	1048 до 2483	369 до 1804
	р-значение для разницы ^b		0,010	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	0,004
E _{пиковое} (%)	ПС	67,8	77,7	72,8	91,6	92,8	87,7	81,8
	Разница в		9,90	4,94	23,8	24,9	19,9	14,0

Параметр		Плацебо	Доза соединения I					
		(N=12)	10 мг (N=6)	30 мг (N=6)	100 мг (N=6)	250 мг (N=6)	500 мг (N=6)	1000 мг (N=6)
	ПС ^b							
	95% ДИ для разницы ^b		-3,94 до 23,7	-8,90 до 18,8	9,94 до 37,6	11,1 до 38,8	6,04 до 33,7	0,125 до 27,8
	р-значение для разницы ^b		0,156	0,475	0,001	<0,001	0,006	0,048
ET _{макс} ^c (ч)	Медиана	12,0	4,00	3,04	7,02	2,03	12,0	144
	Медианная разница ^b		-8,02	-8,98	-7,50	-9,94	-0,0333	112
	95% ДИ для разницы ^b		-92,0 до -2,00	-93,9 до -4,00	-94,0 до 9,98	-94,0 до -0,0167	-84,0 до 36,0	24,0 до 160
	р-значение для разницы ^b		0,010	0,005	0,220	0,027	0,777	0,027

^a N=11 для EAUC_{0-336ч}

^b в сравнении с плацебо

^c Медиана, медианная разница от плацебо и примерный 95% ДИ Концентрации ниже предела количественного определения рассматривались как ½ нижнего предела количественного определения для расчета.

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; ПС = предел средних; N = количество субъектов.

В Части 3 после однократной пероральной дозы 1000 мг соединения I отмечали заметное ингибирование концентрации ЛПС-индуцированного PGE₂, где примерно 50% ингибирование сохранялось в течение по меньшей мере 168 часов после введения дозы. После однократной пероральной дозы 400 мг целекоксиба максимальное ингибирование оказалось сходным с тем, которое было достигнуто с помощью соединения I, хотя продолжительность эффекта была значительно короче, и не наблюдали какого либо ингибирования спустя 48 часов после введения дозы. Результаты показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2: Анализ % ингибирования ex vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE2 после однократных пероральных доз соединения I или целекоксиба у здоровых субъектов натошак

Параметр		Целекоксиб 400 мг (N=20)	соединение I 1000 мг (N=20)
EAUC _{0-336ч} (%·ч)	ПС	-10159 ^a	8866
	Разница в ПС ^b		19024
	95% ДИ для разницы ^b		8458 до 29591
	р-значение для разницы ^b		<0,001
EAUC _{0-24ч} (%·ч)	ПС	1421	1428
	Разница в ПС ^b		7,89
	95% ДИ для разницы ^b		-194 до 210
	р-значение для разницы ^b		0,935
E _{пиковое} (%)	ПС	89,1	87,2
	Разница в ПС ^b		-1,87
	95% ДИ для разницы ^b		-5,09 до 1,36
	р-значение для разницы ^b		0,239
ET _{макс} (ч) ^c	Медиана	6,00	12,0
	Медианная разница ^b		6,00
	95% ДИ для разницы ^b		0,0500 до 24,0
	р-значение для разницы ^b		0,003

^a N=18 для EAU_{0-336ч}

^b в сравнении с целекоксибом

^c Медиана, медианная разница от целекоксиба и примерный 95% ДИ Концентрации ниже предела количественного определения рассматривались как ½ нижнего предела количественного определения для расчета.

Контрольные моменты времени, в которых концентрация нестимулированного простагландина E2 (PGE2) была больше чем в 3 раза выше среднего нестимулированного PGE2 и равнялась или превышала ½ исходного значения для отдельного субъекта, не учитывались при расчете % ингибирования.

Пример 2:

Исследование из двух частей Фазы I перорально вводимого соединения I было проведено для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики многократных возрастающих доз (МВД) у здоровых субъектов (Часть 1), и многократных доз у пожилых субъектов.

Цели:

Первичными целями были:

- Часть 1 (МВД у здоровых субъектов) - определение безопасности и переносимости множества пероральных доз соединения I у здоровых взрослых субъектов.
- Часть 2 (пожилые субъекты) - определение безопасности и переносимости множества пероральных доз соединения I у пожилых субъектов.

Вторичные цели в Части 1 (МВД у здоровых субъектов) заключались в оценке:

- ФК в плазме и концентрации в спинномозговой жидкости (СМЖ) соединения I после введения многократных доз здоровым взрослым субъектам.
- влияния многократных доз соединения I на ex-vivo ЛПС-стимулированный PGE₂ цельной крови у здоровых взрослых субъектов.
- влияния многократных доз соединения I на маркеры мочи метаболизма простаноидов у здоровых взрослых субъектов.
- влияния многократных доз соединения I на молярное соотношение 6-β-гидроксилкортизола/кортизола мочи и 4-β-гидроксихолестерина в плазме у здоровых взрослых субъектов.

Вторичные цели в Части 2 (пожилые субъекты) заключались в оценке:

- ФК в плазме соединения I после многократных доз у пожилых субъектов.
- влияния многократных доз соединения I на маркеры мочи метаболизма простаноидов у пожилых субъектов.

Часть 1:

Часть 1 состояла из МВД, двойного слепого, последовательно-группового исследования у здоровых субъектов. Двадцать четыре взрослых субъекта мужского и женского пола были включены в 3 группы. Субъектов зачисляли последовательным образом в группы по 8 человек, каждая из которых была рандомизирована в соотношении 6:2, на получение соединения I или плацебо, соответственно, в течение 28 дней. Три уровня дозы соединения I (25, 75 и 130 мг) были изучены в группах А, В и С соответственно. Для каждой группы в Части 1 запланированное введение доз соединения I раз в день происходило утром натощак в Дни с 1 по 28, включительно. Субъектам в

каждой группе начали вводить дозы в один и тот же день, с интервалом дозирования не меньше чем 5 минут между субъектами в День 1.

Часть 2:

Часть 2 состояла из двойного слепого исследования с многократными дозами в одной группе из 8 пожилых субъектов, рандомизированных в соотношении 6:2 на получение соединения I или плацебо, соответственно, в течение 28 дней. Для группы пожилых введение дозы 75 мг соединения I раз в день происходило утром натощак в Дни с 1 по 28, включительно. Для обеих частей исследования, субъектов обследовали в течение 28 дней после введения дозы в День 1. Допущенные субъекты были помещены в отделение клинических исследований (ОКИ) на День -2 для дополнительных проверок пригодности. Каждый субъект участвовал только в 1-ом периоде лечения, находясь в ОКИ с Дня -2 (за 2 дня до введения дозы) до дня 30 (спустя 48 часов после последней дозы в День 28). Все субъекты возвращались для посещений без постоянного пребывания в Дни 31, 32, 33, 34 и 35, а также для заключительного визита после исследования в День 42.

Ингибирование ex-vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂:

После многократных пероральных доз от 25 мг до 130 мг соединения I раз в день отмечалось заметное связанное с лекарством ингибирование ЛПС-индуцированного ex-vivo высвобождения PGE₂ в Дни 1, 10 и 28. EAUC_{0-24ч}, E_{сред0-24ч} и E_{пиковое} статистически значимо отличались от плацебо для всех доз соединения I в Дни 1, 10 и 28, за исключением сравнения E_{пиковое} между 130 мг соединения I и плацебо в День 28. Для каждого уровня дозы быстро достигалось максимальное ингибирование (достигалось в первый раз отбора проб через 30 минут после введения дозы в День 1) и поддерживалось в течение каждого 24-часового периода дозирования. Степень ингибирования ex-vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂ в целом была одинаковой между дозами и среди дней исследования. Статистический анализ, как правило, не показал значимой разницы между днями (Дни 10 и 28 по сравнению с Днем 1) для каждого уровня дозы (

Таблица 3).

Таблица 3: Анализ процента ингибирования ex-vivo ЛПС-индуцированного высвобождения PGE₂ после многократных доз соединения I или плацебо у здоровых субъектов

Параметр	День	Лечение	N	ПС	Разница в ПС (соединение I - плацебо)	95% ДИ для разницы (соединение I - плацебо)		р-значение	
						нижний	верхний		
EAUC _{0-24ч} (%.ч)	1	Плацебо раз/день	6	337					
		25 мг раз/день	6	1562	1225	627	1823	<0,001	
		75 мг раз/день	6	1555	1218	608	1828	<0,001	
		130 мг раз/день	6	1369	1032	433	1630	0,001	
	10	Плацебо раз/день	6	-18,1					
		25 мг раз/день	6	1443	1461	863	2059	<0,001	
		75 мг раз/день	6	1542	1560	950	2170	<0,001	
		130 мг раз/день	6	1374	1392	793	1990	<0,001	
	28	Плацебо раз/день	6	340					
		25 мг раз/день	6	1621	1281	682	1879	<0,001	
		75 мг раз/день	6	1696	1356	746	1966	<0,001	
		130 мг раз/день	6	1531	1192	593	1790	<0,001	
	E _{сред0-24ч} (%)	1	Плацебо раз/день	6	14,2				
			25 мг раз/день	6	65,7	51,6	26,5	76,6	<0,001
			75 мг раз/день	6	65,4	51,2	25,7	76,8	<0,001
			130 мг раз/день	6	57,6	43,5	18,4	68,5	0,001

Параметр	День	Лечение	N	ПС	Разница в ПС (соединение I - плацебо)	95% ДИ для разницы (соединение I - плацебо)		р-значение
						нижний	верхний	
	10	Плацебо раз/день	6	- 0,758				
		25 мг раз/день	6	60,6	61,3	36,3	86,4	<0,001
		75 мг раз/день	6	64,7	65,4	39,9	91,0	<0,001
		130 мг раз/день	6	57,6	58,4	33,3	83,5	<0,001
	28	Плацебо раз/день	6	14,2				
		25 мг раз/день	6	67,5	53,4	28,3	78,4	<0,001
		75 мг раз/день	6	70,6	56,4	30,9	82,0	<0,001
		130 мг раз/день	6	63,8	49,6	24,5	74,7	<0,001
Е _{пиковое} (%)	1	Плацебо раз/день	6	55,4				
		25 мг раз/день	6	90,4	35,0	17,2	52,8	<0,001
		75 мг раз/день	6	82,1	26,7	8,56	44,9	0,005
		130 мг раз/день	6	77,8	22,3	4,52	40,2	0,015

Параметр	День	Лечение	N	ПС	Разница в ПС (соединение I - плацебо)	95% ДИ для разницы (соединение I - плацебо)		р-значение	
						нижний	верхний		
	10	Плацебо раз/день	6	38,7					
		25 мг раз/день	6	83,7	45,0	27,2	62,8	<0,001	
		75 мг раз/день	6	81,4	42,7	24,6	60,9	<0,001	
		130 мг раз/день	6	79,6	40,9	23,1	58,7	<0,001	
	28	Плацебо раз/день	6	66,2					
		25 мг раз/день	6	84,2	18,0	0,207	35,8	0,047	
		75 мг раз/день	6	87,4	21,2	3,05	39,4	0,023	
		130 мг раз/день	6	80,1	13,9	-3,94	31,7	0,124	
	ET _{макс} ^a (ч)	1	Плацебо раз/день	6	12,0				
			25 мг раз/день	6	6,00	-6,00	-17,9	5,50	0,051
			75 мг раз/день	6	23,8	5,77	-0,133	11,8	0,506
			130 мг раз/день	6	4,00	-10,0	-21,8	5,50	0,189
10		Плацебо раз/день	6	12,0					
		25 мг раз/день	6	5,00	-7,00	-11,8	0	0,060	
		75 мг раз/день	6	12,0	-0,0333	-11,8	4,00	0,346	
		130 мг раз/день	6	4,00	-6,03	-17,8	-2,00	0,012	
28		Плацебо раз/день	6	12,0					
		25 мг раз/день	6	2,00	-6,00	-10,0	1,00	0,270	
		75 мг раз/день	6	10,0	0,0333	-4,00	10,0	0,560	
		130 мг раз/день	6	12,0	0,177	-5,98	12,0	0,392	

Концентрации ниже предела количественного определения рассматривались как $\frac{1}{2}$ нижнего предела количественного определения для последующего расчета.

Контрольные моменты времени, в которых уровни нестимулированного PGE₂ были больше чем в 3 раза среднего нестимулированного PGE₂ и равнялись или превышали половину исходного значения для отдельного субъекта, не учитывались при расчете данных параметров.

Исходное значение представляет собой среднее значение Дня -1 и ЛПС-стимулированный PGE₂ до введения дозы.

Сокращения: ДИ = доверительный интервал; EAUC_{0-24ч} = площадь под кривой эффекта-время от нуля до 24 часов после дозы; E_{сред0-24ч} = среднее ингибирование PGE₂ в течение 24 часов; E_{пиковое} = максимальный эффект; ET_{макс} = время до достижения максимального эффекта; ПС = предел среднего; N = количество субъектов; PGE₂ = простагландин E₂; раз/день = раз в день.

^a Медиана, медианная разница от плацебо и примерный 95% ДИ.

Пример 3:

Двойное слепое исследование с параллельными группами, фазы II, определения диапазона доз, 12-недельное, рандомизированное, для оценки безопасности и эффективности соединения I у пациентов с умеренной остеоартритной болью.

Исследование проводится в соответствии с рекомендациями Международного совета по гармонизации (ICH), Надлежащей клинической практики (НКП), этическими принципами по Хельсинкской декларацией, и рекомендациям для клинических испытаний фармацевтических продуктов в Индии - НКП, выпущенными Центральным управлением по стандартизации и контролю лекарственных средств, Министерством здравоохранения, и правительством Индии.

Цели:

- Оценить эффективность соединения I, вводимого перорально в дозах 10 мг, 25 мг и 75 мг за день в течение 12 недель по сравнению с плацебо, у пациентов с умеренной остеоартритной болью.
- Оценить безопасность и переносимость соединения I, вводимого перорально в дозах 10 мг, 25 мг и 75 мг за день в течение 12 недель по сравнению с плацебо, у пациентов с умеренной остеоартритной болью.
- Оценить фармакокинетику соединения I и его метаболита(ов), причем соединение I вводят перорально в дозах 10 мг, 25 мг и 75 мг за день у пациентов с

умеренной остеоартритной болью.

- Оценить влияние соединения I на ex-vivo липосахарид (ЛПС)-стимулированное высвобождение простагландина E2 (PGE2) в цельной крови, и оценить фармакокинетические и фармакодинамические взаимосвязи.

План исследования:

Это четырехгрупповое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной маскировкой, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами. Исследование включает в себя три периода: скрининг, включая «отмывание» (2 недели), период двойного слепого лечения (12 недель) и последующее наблюдение (2 недели).

После письменного информированного согласия набирали субъектов мужского и женского пола в возрасте от 40 до 70 лет (оба включительно) с подтвержденным клиническим и рентгенологическим диагнозом первичного остеоартрита бедра или колена в соответствии с критериями 10, 11 Американского колледжа ревматологии (АКР), и которые имели симптомы в течение по меньшей мере 3 месяцев до зачисления, и которые могли получать или не получать НСПЛС, или другую пероральную анальгетическую терапию.

Субъект, который не получал какие-либо пероральные НСПЛС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю, до скрининга, должен сообщить об умеренной интенсивности боли, определяемой как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1). Субъектов, получающих пероральное НСПЛС в течение периода по меньшей мере 2 недели, до скрининга, просят пройти период «отмывания», составляющий вплоть до 7 дней или 5 периодов полужизни, в течение которого отменяются все обезболивающие препараты. Субъекты, которые предварительно получали пероральные НСПЛС должны сообщить об умеренной интенсивности боли, определяемой как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) и минимальное увеличение на 15 мм по сравнению со скринингом в наиболее сильно пораженном суставе, в течение 24 часов до рандомизации. Сустав, оцениваемый как наиболее сильно пораженный при скрининге, оценивают на протяжении всего исследования.

Пригодных субъектов случайным образом распределяют в одну из следующих групп в двойном слепом исследовании с двойной маркировкой, в соотношении 1:1:1:1. Рандомизацию по всем группам лечения балансируют для субъектов, получавших до

этого НСПЛС, а также для тех, которые получали фоновое лечение хондропротекторными агентами.

Группа 1: соединение I, 10 мг, раз/день в течение 12 недель

Группа 2: соединение I, 25 мг, раз/день в течение 12 недель

Группа 3: соединение I, 75 мг, раз/день в течение 12 недель

Группа 4: Плацебо, раз/день в течение 12 недель

Субъекты совершают 7 посещений; посещение для скрининга, посещение в исходной точке/рандомизации, посещения через 2, 4, 8, 12 недель, и посещение последующего наблюдения через 2 недели после последней дозы исследуемого препарата. Оценка эффективности проводится через 2, 4, 8, 12 недель, и в посещение последующего наблюдения. Небольшое подмножество давших согласие субъектов участвует в суб-исследовании ФК/ФД (вплоть до 20 субъектов в группе лечения для ФК и вплоть до 10 субъектов в группе лечения для ФД), и собирают серийные образцы крови для ФК и ФД у этих субъектов в определенные контрольные моменты времени.

Субъектам, у которых по протоколу определено значительное ухудшение боли, разрешается использовать парацетамол в дозе вплоть до 2,6 г/день в качестве анальгетика резервной терапии как в период «отмывания», так и в течение всего периода лечения в рамках исследования.

Критерии зачисления субъектов:

Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом первичный остеоартрит бедра или колена в течение по меньшей мере 3 месяцев в соответствии с клиническими и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологии (АКР).

Субъекты, которые не получали какие-либо пероральные НСПЛС или другое обезболивающее лечение в течение периода по меньшей мере 1 неделю, до скрининга, должны сообщить об умеренной интенсивности боли в визиты 1 и 2, определяемой как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее пораженном суставе.

Субъекты, которые предварительно получали пероральные НСПЛС и/или другое обезболивающее медикаментозное лечение в течение по меньшей мере 2 недель во время скрининга, должны сообщить об умеренной интенсивности боли в течение визита 2, определяемой как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) и

минимальное увеличение на 15 мм по сравнению с посещениями для скрининга в наиболее сильно пораженном суставе.

Клинические измеряемые параметры:

- Изменение среднего от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS) в конце 12 недель лечения.
- Изменение среднего от исходного значения по субшкале боли WOMAC-3.1 в конце 2, 4 и 8 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).
- Изменение среднего от исходного значения по субшкале физического функционирования WOMAC-3.1 (WOMAC-PFS) в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).
- Изменение среднего от исходного значения по совокупному индексу WOMAC-3.1 в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения и при последующем наблюдении (14 недель).
- Изменение среднего от исходного значения по Общей оценке пациентом реакции на терапию (PGART) с использованием 0-4-балльной шкалы Лайкерта в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения, и при последующем наблюдении (14 недель).
- Изменение среднего от исходного значения по Общей оценке исследователем реакции на терапию (IGART) с использованием 0-4-балльной шкалы Лайкерта в конце 2, 4, 8 и 12 недели лечения, и при последующем наблюдении (14 недель).
- Доля субъектов, прекративших лечение из-за недостаточной эффективности и/или необходимости использования препаратов резервной терапии от боли в пораженном суставе.
- Доля субъектов, отвечающих критериям ответчика по OMERACT-OARSI, в конце 4, 12 недель.
- Частота НЯВЛ и СНЯ (включая такие НЯ особого интереса, как отек, гипертония, застойная сердечная недостаточность, отек легких, сердечная недостаточность, заранее определенные осложнения в верхнем отделе ЖКТ и СС осложнения).
- Максимальная концентрация в плазме ($C_{\text{макс}}$), время для достижения $C_{\text{макс}}$ ($T_{\text{макс}}$) и площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время на протяжении интервала дозирования ($AUC_{0-\tau_{\text{ин}}}$) для соединения I в День 1 и День 85 исходя из панели фармакокинетического анализа (ПФКА).

- Изменение среднего ex-vivo ЛПС-стимулированного высвобождения PGE2 в цельной крови от исходного значения в День 1 и День 85 введения дозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения остеоартритной боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий в себя пероральное введение субъекту от около 10 мг до около 1000 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида («соединение I»), или его фармацевтически приемлемой соли, в день.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение от около 10 мг до около 100 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 10 мг, около 25 мг или около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.
4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.
5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.
6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день или два раза в день.
8. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что соединение I, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.
9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение от около 10 мг до около 100 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.

10. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 10 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.
11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 25 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.
12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение около 75 мг соединения I, или его фармацевтически приемлемой соли, один или два раза в день в течение периода по меньшей мере около 2, 4, 8, 10 или 12 недель.
13. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что остеоартритная боль представляет собой умеренную остеоартритную боль.
14. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение фармацевтической композиции, содержащей N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламид, или его фармацевтически приемлемую соль, и, необязательно, при этом фармацевтическая композиция представляет собой композицию в виде наночастиц.
15. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 10 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлемой соли.
16. Способ по любому из п. 1-14, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 25 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлемой соли.
17. Способ по любому из п. 1-14, отличающийся тем, что способ включает в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 75 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что субъект демонстрирует первичный остеоартрит бедра или колена в течение по меньшей мере 3 месяцев в соответствии с клиническими и рентгенологическими критериями Американского колледжа ревматологии (АКР).

19. Способ по любому из предыдущих пунктов, отличающийся тем, что субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

20. Способ по любому из п. 1-18, отличающийся тем, что субъект демонстрирует больше чем 30% уменьшение от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS) при лечении с помощью N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламидом, или его фармацевтически приемлемой солью.

21. Способ по любому из п. 1-18, отличающийся тем, что субъект демонстрирует изменение среднего от исходного значения по субшкале боли индекса 3.1 остеоартрита Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC-PS) в конце 12 недель лечения.

22. Способ по любому из п. 1-18, отличающийся тем, что субъект демонстрирует изменение среднего от исходного значения по совокупному индексу WOMAC-3.1 в конце 2, 4, 8 и 12 недель лечения.

23. Способ по п. 1, включающий в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей от около 10 мг до около 100 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

24. Способ по п. 1, включающий в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 10 мг, около 25 мг или около 75 мг N-

(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

25. Способ по п. 1, включающий в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 10 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

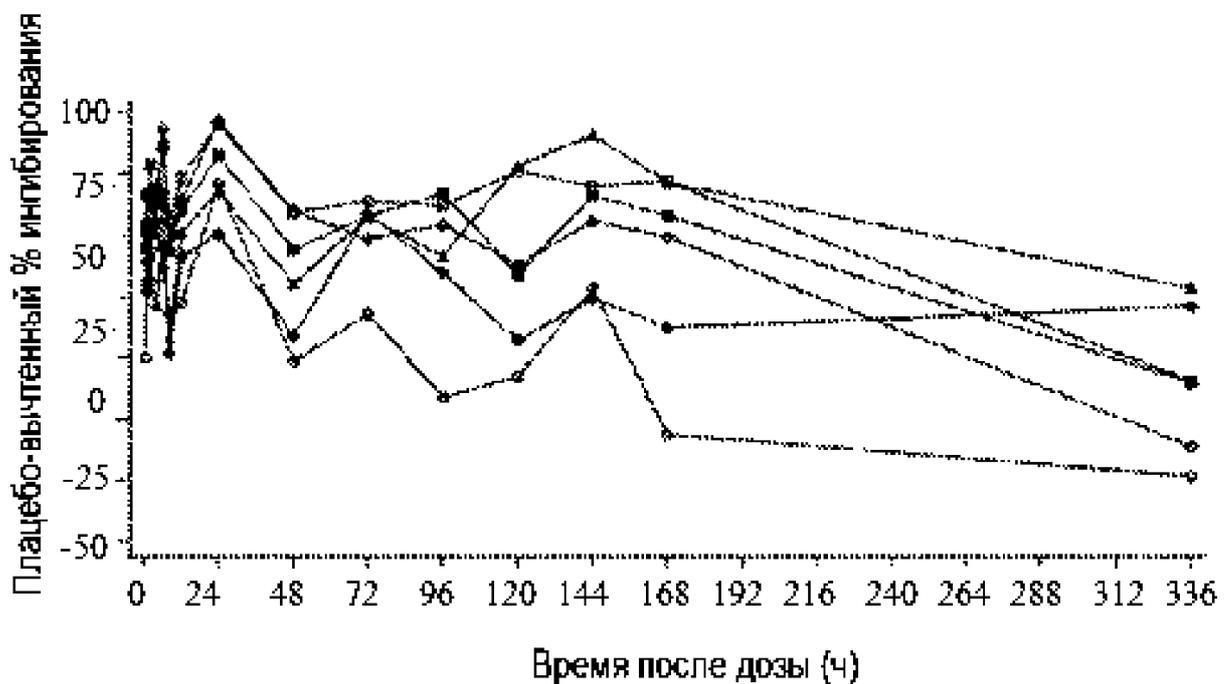
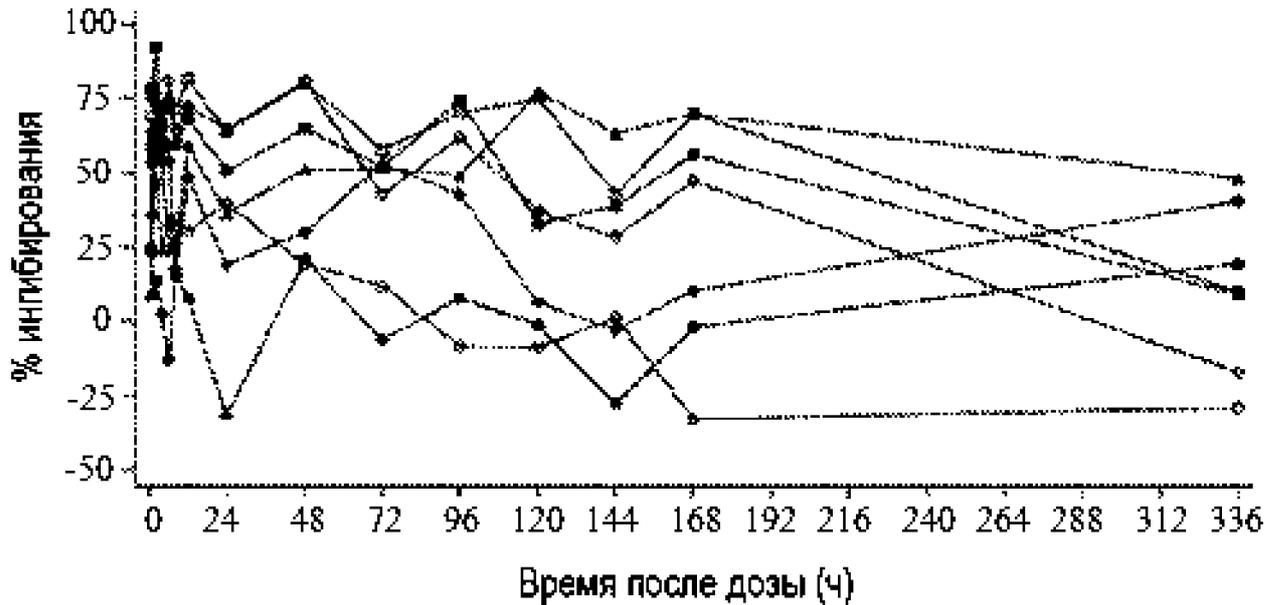
26. Способ по п. 1, включающий в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 25 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

27. Способ по п. 1, включающий в себя пероральное введение фармацевтической композиции в виде наночастиц, содержащей около 75 мг N-(4-хлор-3-(5-оксо-1-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)бензил)пиваламида, или его фармацевтически приемлимой соли, при этом субъект имеет умеренную интенсивность боли, определяемую как минимум 40 мм и максимум 74 мм по визуальной аналоговой шкале 0-100 (Боль при ходьбе по плоской поверхности. WOMAC 3.1, раздел А, вопрос 1) в наиболее сильно пораженном суставе.

ИНГИБИТОР mPGES-1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ОТСТЕОАРТРИТНОЙ БОЛИ

Фиг. 1

Среднее арифметическое % ингибирования по сравнению с исходным значением концентрации PGE₂, стимулированного ЛПС *ex vivo*, после однократных пероральных доз соединения I у здоровых субъектов натошак



- Плацебо (натошак)
- ◆ 30 мг Соединения I (натошак)
- 250 мг Соединения I (натошак)
- ▲ 1000 мг Соединения I (натошак)
- 10 мг Соединения I (натошак)
- ◇ 100 мг Соединения I (натошак)
- ⊖ 500 мг Соединения I (натошак)