(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202092278 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.17

(22) Дата подачи заявки
2019.03.25

(51) Int. Cl. ***A61K 31/437*** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

(54) РИМЕГЕПАНТ ДЛЯ СВЯЗАННЫХ С CGRP РАССТРОЙСТВ

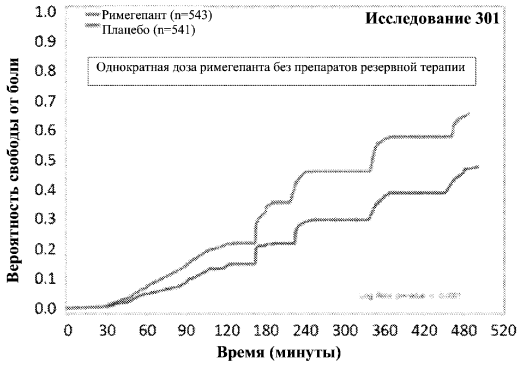
(31) **62/647,794; 62/664,761; 62/774,285; 62/777,180; 62/777,625**
(32) **2018.03.25; 2018.04.30; 2018.12.02; 2018.12.09; 2018.12.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/023940**
(87) **WO 2019/191008 2019.10.03**

(71) Заявитель:
БИОХЭВЕН ФАРМАСЬЮТИКЭЛ ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:
Корик Владимир, Крооп Роберт (US)

(74) Представитель:
Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В. (RU)

(57) Раскрыты способы лечения связанных с CGRP расстройств, например мигрени, посредством введения пациенту, нуждающемуся в этом, римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие римегепант, и наборы, включающие в себя фармацевтические композиции и инструкции.



202092278 A1

202092278 A1

РИМЕГЕПАНТ ДЛЯ СВЯЗАННЫХ С CGRP РАССТРОЙСТВ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка представляет собой заявку для вхождения в национальную фазу согласно §371 статьи 35 Кодекса законов США (U.S.C.) международной заявки № PCT/US2019/023940, поданной 25 марта 2019 года, согласно которой испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/647794, поданной 25 марта 2018 года, предварительной заявке на патент США № 62/664761, поданной 30 апреля 2018 года, предварительной заявке на патент США № 62/774285, поданной 2 декабря 2018 года, предварительной заявке на патент США № 62/777180, поданной 9 декабря 2018 года, и предварительной заявке на патент США № 62/777625, поданной 10 декабря 2018 года, и предусмотрены все преимущества, проистекающие из них согласно §119 статьи 35 Кодекса законов США (U.S.C.), причем раскрытие каждой из этих заявок включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к применению римегепанта и его солей для лечения связанных с CGRP расстройств, таких как мигрень.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Мигрень представляет собой хроническое и изнуряющее расстройство, характеризующееся периодически повторяющимися приступами, продолжающимися от четырех до 72 часов с многочисленными симптомами, включающими в себя, как правило, односторонние пульсирующие головные боли с интенсивностью боли от умеренной до сильной, которые ассоциированы с тошнотой или рвотой, и/или чувствительностью к звукам (фонофобией) и чувствительностью к свету (фотофобией). Мигреням часто предшествуют кратковременные неврологические предупреждающе симптомы, известные как ауры, которые, как правило, включают нарушения зрения, такие как вспышки света, но могут также включать онемение или покалывание в частях тела. Мигрень является как широко распространенной, так и вызывающей потерю трудоспособности. Фонд исследования мигрени (Migraine Research Foundation) оценивает мигрень как третью по распространенности болезнь в мире, а в исследовании «Глобальное бремя болезней» в 2015 году мигрень считают седьмой из главных конкретных причин потери трудоспособности в

мировом масштабе. Согласно данным Фонда исследования мигрени в Соединенных Штатах Америки примерно 36 миллионов индивидов страдают от приступов мигрени. Несмотря на то что большинство страдающих лиц испытывают приступы мигрени один или два раза в месяц, более 4 миллионов человек имеют хроническую мигрень, которая определена как состояние, при котором пациент испытывает головную боль по меньшей мере 15 суток в месяц, из которых по меньшей мере восемь приходится на мигрень, в течение более трех месяцев. Другие пациенты имеют эпизодическую мигрень, которая характеризуется тем, что пациент испытывает мигрень менее 15 суток в месяц. Мигрень у людей с эпизодической мигренью может со временем прогрессировать в хроническую мигрень. Приступы мигрени могут продолжаться четыре часа или вплоть до трех суток. Более 90% индивидов, страдающих от приступов мигрени, неспособны к работе или нормальной деятельности во время приступа мигрени, причем многие имеют сопутствующие заболевания, такие как депрессия, тревожность и бессонница. Кроме того, лица, страдающие от мигрени, часто имеют сопутствующую тошноту и испытывают отвращение к потреблению пищи или жидкостей во время приступа.

CGRP (генетически родственный кальцитонину пептид) представляет собой 37-аминокислотный нейропептид, относящийся к семейству пептидов, которое включает в себя кальцитонин, адреномедуллин и амилин. У людей существуют две формы CGRP (a-CGRP и 13-CGRP), и они имеют аналогичные активности. Они отличаются тремя аминокислотами и демонстрируют различающееся распространение. По меньшей мере два подтипа рецепторов CGRP также могут объяснять различающиеся активности. Рецептор CGRP расположен в путях передачи болевых сигналов, внутричерепных артериях и тучных клетках, и его активация, как полагают, играет главную роль в патофизиологии мигрени. Например, изучение и клинические исследования показали: уровни CGRP в сыворотке крови повышаются во время приступов мигрени, инфузия внутривенного CGRP вызывает стойкую боль у страдающих мигренью пациентов и у пациентов, не страдающих мигренью, а лечение противомигренозными лекарственными средствами нормализует активность CGRP.

Возможная вовлеченность CGRP в мигрень являлась основанием для разработки и клинического исследования ряда соединений, в том числе, например, олцегепанта (Boehringer Ingelheim, Риджфилд, Коннектикут, США), телкагепанта (Merck Sharp & Dohme Corp., Кенилворт, Нью-Джерси, США), уброгепанта (Allergan plc, Дублин, Ирландия), римегепанта (Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd., Нью-Хейвен, Коннектикут, США), галканезумаба (Eli Lilly and Company, Индианаполис, Индиана, США), фреманезумаба (Teva Pharmaceutical Industries, Петах-Тиква, Израиль), эптинезумаба (Alder

Biopharmaceuticals, Inc., Ботелл, Вашингтон, США) и эренумаба (Amgen Inc., Таузанд-Окс, Калифорния, США). Еще одним соединением, изучаемым в недавних исследованиях для лечения мигрени, является ласмидитан (Eli Lilly and Company, Индианаполис, Индиана, США).

В настоящее время практикующие врачи применяют ряд фармакологических средств для неотложного лечения мигрени. В исследовании, опубликованном Американским обществом по изучению головной боли (American Headache Society) в 2015 году, было сделано заключение о том, что лекарственные препараты, считающиеся эффективными для неотложного лечения мигрени, относятся к следующим классам: триптаны, производные эрготамина, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства («НПВС»), опиоиды и комбинированные лекарственные препараты. Современным стандартном лечения для неотложного лечения мигрени является назначение триптанов, которые являются антагонистами серотонинового 5-HT $_{1B/1D}$ рецептора. Триптаны были разработаны и одобрены для неотложного лечения мигрени в последние два десятилетия. Первоначальное внедрение триптанов являлось переходом к лекарственным средствам, которые более избирательно оказывают целенаправленное воздействие на предположительную патофизиологию мигрени. Несмотря на то что триптаны лежат в основе почти 80% противомигренозных терапевтических средств, назначаемых лечащими врачами при посещениях клиники, такие проблемы, как недостаточный эффект или повторное появление головной боли, остаются важными клиническими ограничениями. Действительно, только приблизительно 30% пациентов из клинических испытаний являются свободными от боли через два часа после приема триптанов. Кроме того, триптаны противопоказаны пациентам с сердечно-сосудистым заболеванием, цереброваскулярным заболеванием или являются существенными факторами риска в случае любого из них вследствие потенциально возможной системной и цереброваскулярной вазоконстрикции в результате опосредуемых 5-HT$_{1B}$ эффектов. Кроме того, согласно оценке в исследовании, опубликованном в январе 2017 года в журнале *Headache,* в США 2,6 миллиона пациентов, страдающих мигренью, имеют патологическое явление, состояние или процедуру, которые способны приводить к повреждению сердечно-сосудистой системы и ограничивают потенциал триптанов в качестве средства для лечения.

Соответственно, остается существенная неудовлетворенная медицинская потребность в лечении мигрени, которое может обеспечивать улучшенные благоприятные эффекты для пациента по сравнению с существующими методами терапии. Кроме того, антагонисты рецептора CGRP могут являться полезными фармакологическими средствами в случае нарушений, которые включают другие нарушения, связанные с CGRP. Помимо

мигрени такие нарушения могут включать в себя пучковую головную боль (Doods (2001) *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2, 1261-1268; Edvinsson *et al.* (1994) *Cephalalgia* 14, 320-327); хроническую головную боль напряжения (Ashina *et al.* (2000) *Neurology* 14, 1335-1340); боль (Yu *et al.* (1998) *Eur. J Pharmacol.* 347, 275-282); хроническую боль (Hulsebosch *et al.* (2000) *Pain* 86, 163-175); нейрогенное воспаление и воспалительную боль (Holzer (1988) *Neuroscience* 24, 739-768; Delay-Goyet *et al.* (1992) *Acta Physiol.1 Scanda.* 146, 537-538; Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); боль в глазах (May *et al.* (2002) *Cephalalgia* 22, 195-196), зубную боль (Awawdeh *et al.* (2002) *Int. Endocrin. J* 35, 30-36), инсулинонезависимый сахарный диабет (Molina *et al.* (1990) *Diabetes* 39, 260- 265); нарушения со стороны сосудов; воспаление (Zhang *et al.* (2001) *Pain* 89,265); артрит, гиперреактивность бронхов, астму, (Foster *et al.* (1992) *Ann. NY Acad. Sci.* 657, 397-404; Schini *et al.* (1994) *Am. J Physiol.* 267, H2483-H2490; Zheng *et al.* (1993) *J Viral.* 67, 5786-5791); шок, сепсис (Beer *et al.* (2002) *Crit. Care Med.* 30, 1794-1798); синдром отмены опиатов (Salmon *et al.* (2001) *Nature Neurosci.* 4, 357-358); толерантность к морфину (Menard *et al.* (1996) *J Neurosci.* 16, 2342-2351); приливы у мужчин и женщин (Chen *et al.* (1993) *Lancet* 342, 49; Spetz *et al.* (2001) *J Urology* 166, 1720-1723); аллергический дерматит (Wallengren (2000) *Contact Dermatitis* 43, 137-143); псориаз; энцефалит, травму головного мозга, ишемию, инсульт, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания (Rohrenbeck *et al.* (1999) *Neurobiol. Dis.* 6, 15-34); кожные заболевания (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), неврогенное покраснение кожи, порозовение и эритема кожи; звон в ушах (Herzog *et al.* (2002) *J Membr. Biol.* 189,225); ожирение (Walker *et al.* (2010) *Endocrinology* 151, 4257-4269); воспалительное заболевание кишечника, синдром раздраженного кишечника, (Hoffman *et al.* (2002) *Scand. J Gastroenterol.* 37, 414-422) и цистит.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение направлено, среди прочего, на лечение связанных с CGRP нарушений, например, мигрени, с помощью римегепанта и его солей. Благодаря настоящему изобретению, теперь представляется возможным обеспечение пациентов более эффективными методами лечения, связанными с GCRP. Пациенты, страдающие от мигрени, могут испытывать улучшенный ответ в одной или нескольких категориях, в том числе, например, меньшее количество мигреневых головных болей, улучшения свободы от боли или свободы от наиболее тягостных симптомов.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение

пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения снижения количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента по меньшей мере на 20%.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения снижение количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента составляет по меньшей мере 30%. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения снижение количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента составляет по меньшей мере 40%.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения свободы от боли с фармацевтической композицией, приблизительно на 30% большей, чем с плацебо.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от боли является по меньшей мере приблизительно на 50% большей, чем с плацебо. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от боли с фармацевтической композицией является приблизительно на 30-75% большей, чем с плацебо. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от боли является приблизительно на 35-65%, чем с плацебо.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения свободы от MBS с фармацевтической композицией, приблизительно на 30% большей, чем с плацебо.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от MBS является по меньшей мере приблизительно на 40% большей, чем с плацебо. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от MBS является приблизительно на 30-50% большей, чем с плацебо. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения свобода от MBS является приблизительно на 35-65% большей, чем с плацебо.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ обеспечивает AUC_{0-t}, составляющий приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл). В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ обеспечивает AUC_{0-t}, составляющий приблизительно 85-115% от 5000 (час*нг/мл). В соответствии с одним аспектом настоящего

изобретения способ обеспечивает AUC_{0-t}, составляющий приблизительно 90-105% от 5000 (час*нг/мл).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ обеспечивает C_{max}, составляющую приблизительно 80-125% от 835 (нг/мл). В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ обеспечивает C_{max}, составляющую приблизительно 85-120% от 835 (нг/мл). В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения способ обеспечивает C_{max}, составляющую приблизительно 95-115% от 835 (нг/мл).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят посредством перорального, сублингвального или буккального введения.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 10 до 600 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 25 до 300 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 25 до 150 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 50 до 100 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 70 до 80 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно 75 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно 150 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно 37,5 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения римегепант имеет форму сесквигидрата гемисульфатной соли.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы обеспечить AUC_{0-t}, составляющую приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы обеспечить C_{max}, составляющую приблизительно 80-125% от 835 (нг/мл).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция обеспечена в форме таблетки. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно от 50-60 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 30-35 мас. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2-7 мас. % гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 3-7 мас. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 0,1-1,0 мас. % стеарата магния. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно 57,1 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 33,4 мас. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 4,0 мас. % гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 5,0 мас. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 0,5 мас. % стеарата магния.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция обеспечена в форме формованной твердой быстродиспергирующейся пероральной лекарственной формы. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит приблизительно от 70-80 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 10-20 мас. % рыбьего желатина, приблизительно 10-20 мас. % наполнителя и 0,1-5,0 мас. % ароматизатора. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения наполнитель представляет собой маннит.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения представлен способ лечения состояния, ассоциированного с аберрантными уровнями CGRP, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения AUC_{0-t}, составляющей приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл).

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, ассоциированного с аберрантными уровнями CGRP, у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения C_{max}, составляющей приблизительно 80-125% от 835 (нг/мл). В соответствии с одним аспектом настоящего

изобретения расстройство является выбранным из: мигрени и пучковой головной боли; хронической головной боли напряжения; хронической боли; нейрогенного воспаления и воспалительной боли; боли в глазах; зубной боли; инсулинонезависимого сахарного диабета; нарушений со стороны сосудов; воспаления; артрита; гиперреактивности бронхов; астмы; шока; сепсиса; синдрома отмены опиатов; толерантности к морфину; приливов у мужчин и женщин; аллергического дерматита; псориаза; энцефалита, травмы головного мозга, ишемии, инсульта, эпилепсии и нейродегенеративных заболеваний; кожных заболеваний; неврогенного покраснения кожи, порозовения и эритемы кожи; звона в ушах; ожирения; воспалительного заболевания кишечника; синдрома раздраженного кишечника и цистита.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предусмотрен набор для лечения состояния, ассоциированного с аберрантными уровнями CGRP, у пациента, причем набор содержит:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли;

(b) инструкции по введению фармацевтической композиции;

причем терапевтически эффективное количество обеспечивает AUC_{0-t}, составляющую приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл).

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 представлена вероятность свободы от боли в зависимости от времени в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-301: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03235479).

На фиг. 2 представлена вероятность свободы от боли в зависимости от времени в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-302: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03237845).

На фиг. 3 представлено время до облегчения боли в течение периода до 8 часов после введения дозы в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-301: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03235479).

На фиг. 4 представлено время до облегчения боли в течение периода до 8 часов после введения дозы в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-302: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03237845).

На фиг. 5 представлена кривая Каплана-Мейера для облегчения боли в течение 2 часов после однократной дозы римегепанта в виде 75 мг ODT Zydis в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-303: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) в виде таблетки, распадающейся в полости рта, (ODT) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03461757).

На фиг. 6 представлена свобода от боли в течение периода от 2 до 8 часов после однократной дозы римегепанта в виде 75 мг ODT Zydis в клиническом исследовании, озаглавленном BHV3000-303: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) в виде таблетки, распадающейся в полости рта, (ODT) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03461757).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Следующее подробное описание представлено для того, чтобы помочь специалисту в данной области техники в практическом осуществлении настоящего изобретения. Квалифицированный специалист в данной области техники может выполнить модификации и изменения в вариантах осуществления, описанных в данном документе, без отступления от идеи или объема настоящего раскрытия. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно квалифицированному специалисту в области техники, к которой относится настоящее раскрытие. Терминология, используемая в данном описании, предназначена для описания только конкретных вариантов осуществления, и и не предполагается, что она является ограничивающей.

При использовании в данной заявке каждый из следующих терминов будет иметь значение, изложенное ниже, за исключением иных случаев, специально представленных в данном документе. Дополнительные определения изложены во всей данной заявке. В случаях, когда термин не определен конкретно в данном документе, этому термину дается принятое в данной области техники значение, используемое квалифицированными

специалистами применительно к этому термину в случае его использования в описании настоящего изобретения.

Формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере одному) грамматическому объекту в данном документе, если контекстом явно не предполагается иное. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Термин «приблизительно» относится к значению или композиции, которые находятся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, определенного квалифицированным специалистом в данной области техники, которые отчасти будут зависеть от того, как измерено или определено значение или композиция, т.е. от ограничений измерительной системы. Например, «приблизительно» может означать пребывание в пределах 1 или более чем 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой, используемой в данной области техники. В качестве альтернативы, «приблизительно» может означать диапазон до 1%, 5%, 10% или 20% (т.е. ±10% или ±20%) в зависимости от условий применения. Например, приблизительно 3 мг может включать в себя любое значение от 2,7 мг до 3,3 мг (в случае 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (в случае 20%). Более того, в особенности, применительно к биологическим системам или процессам термины могут означать диапазон вплоть до величины порядка измеренного значения или вплоть до величины, 5-кратно превышающей измеренное значение. В случае, когда конкретные значения или композиции представлены в заявке и пунктах формулы изобретения, если не указано иное, следует предполагать, что значение термина «приблизительно» находится в пределах приемлемого диапазона ошибки для этого конкретного значения или композиции.

Термин «введение» относится к физическому введению субъекту композиции, содержащей терапевтическое средство, с применением любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Введение также можно осуществлять, например, однократно, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов, и вводимая доза может представлять собой терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Термин «AUC» (площадь под кривой) относится к общему количеству лекарственного средства, абсорбируемого или воздействующего на субъекта. Обычно AUC можно получить с помощью математического метода на основании графика изменения концентрации лекарственного средства со временем до того момента, когда концентрация не станет пренебрежимо малой. Термин «AUC» также может относиться к частичной AUC с определенными временными интервалами.

Термин «Cmax» относится к максимальной концентрации лекарственного средства в крови, сыворотке крови, определенном отделе или исследуемой области субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин Cmax также может относиться к нормализованным к дозе соотношениям, если они упомянуты.

Термин «интервал между приемами доз» относится к количеству времени, которое протекает между введениями субъекту нескольких доз состава, раскрытого в данном документе. Следовательно, интервал между приемами доз может быть указан в виде диапазонов.

Термин «частота приема доз» относится к частоте введения доз состава, раскрытого в данном документе, в заданное время. Частота приема доз может быть указана в виде количества доз за заданный период времени, например, один раз в неделю или один раз в две недели.

Термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к назначению одного метода лечения дополнительно к другому методу лечения. В связи с этим, «в комбинации с» или «в сочетании с» относится к назначению субъекту одного метода лечения до, во время или после назначения другого метода лечения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме одного или нескольких из соединений, описанных в данном документе, которые, как правило, присутствуют для повышения растворимости соединения в желудочном или кишечном соке в желудочно-кишечном тракте пациента для того, чтобы способствовать растворению и биологической доступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот в соответствующих случаях. Подходящие соли включают в себя, например, соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний, и соли аммония, помимо многочисленных других кислот и оснований, известных в области фармацевтики.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или отличному от человека животному. Термин «отличное от человека животное» включает в себя, без ограничения, позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» средства (также иногда называется в данном документе «лекарственным средством») относится к

любому количеству средства, которое при применении отдельно или в комбинации с другим средством защищает субъекта от появления заболевания или способствует обращению развития заболевания, о чем свидетельствует снижение тяжести симптомов заболевания, повышение частоты и продолжительности бессимптомных периодов или облегчение нарушения или невозможности выполнения функций вследствие поражения заболеванием. Терапевтически эффективное количество средства можно оценить с применением ряда способов, известных практикующему специалисту в данной области техники, как например, в ходе клинических испытаний на субъектах-людях, в модельных системах на животных, прогнозирующих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в *in vitro* анализах.

Термин «Tmax» относится ко времени или периоду после введения лекарственного средства, за который достигается максимальная концентрация (Cmax) в крови, сыворотке крови, определенном отделе или исследуемой области субъекта.

Термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать в себя: (i) предупреждение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого оно еще не было диагностировано; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. задержку его развития; облегчение заболевания или состояния, т.е. вызывает обращение развития состояния; или (iii) ослаблению или облегчению состояний, вызванных заболеванием, т.е. симптомов заболевания. Лечение можно применять в комбинации с другими стандартными методами терапии или отдельно. «Лечение» или «терапия» у субъекта также включает в себя любой тип вмешательства или процесс, осуществляемый в отношении субъекта, или введение средства субъекту с целью обеспечения обращения развития, облегчения, ослабления, ингибирования, замедления или предупреждения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или повторного проявления симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, ассоциированных с заболеванием.

Применительно к головной боли «лечения» представляет собой подход к получению благоприятных или желаемых результатов для субъекта. В контексте настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают в себя, без ограничения, одно или несколько из следующего: улучшение любого аспекта головной боли, в том числе уменьшение тяжести, уменьшение интенсивности боли и других ассоциированных симптомов, снижение частоты повторного проявления, повышение качества жизни пациентов, страдающих от головной боли, снижение дозы других лекарственных препаратов, требующихся для лечения головной боли, и уменьшение числа

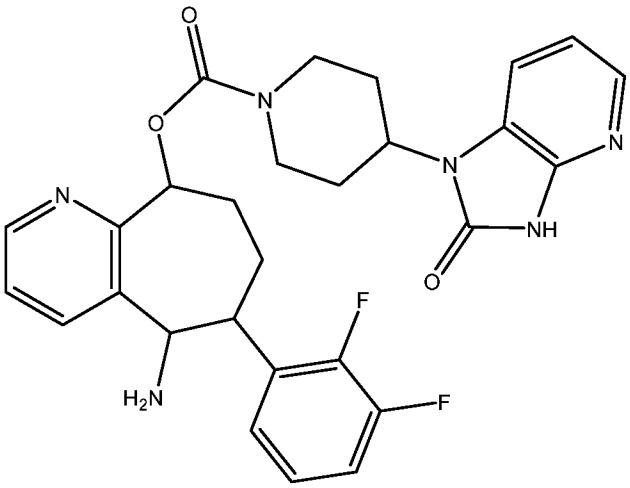
дней с головной болью в месяц. В случае мигрени другие ассоциированные симптомы включают в себя, без ограничения, тошноту, рвоту и чувствительность к свету, звуку и/или движению. В случае пучковой головной боли другие ассоциированные симптомы включают в себя, без ограничения, припухлости под или вокруг глаз, избыточное слезотечение, красноту глаз, ринорею или заложенность носа и покраснение кожи на лице.

В контексте настоящего раскрытия сделана ссылка на публикацию Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration) (FDA), Guidance for Industry, “Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment”, February 2018, доступную по адресу https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm419465.pdf. Термины, используемые в разделе Примеры, такие как, например, наиболее тягостные симптомы (MBS) и свобода от боли, описаны в руководстве FDA.

Исходные материалы, пригодные для получения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, легко доступны от коммерческих поставщиков или могут быть получены специалистами в данной области техники.

Римегепант имеет химическую формулу, $C_{28}H_{28}F_2N_6O_3$ и название согласно IUPAC [(5S,6S,9R)-5-амино-6-(2,3-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил] 4-(2-оксо-3H-имилазо[4,5-b]пиридин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. В данном документе римегепант также называется BHV-3000.

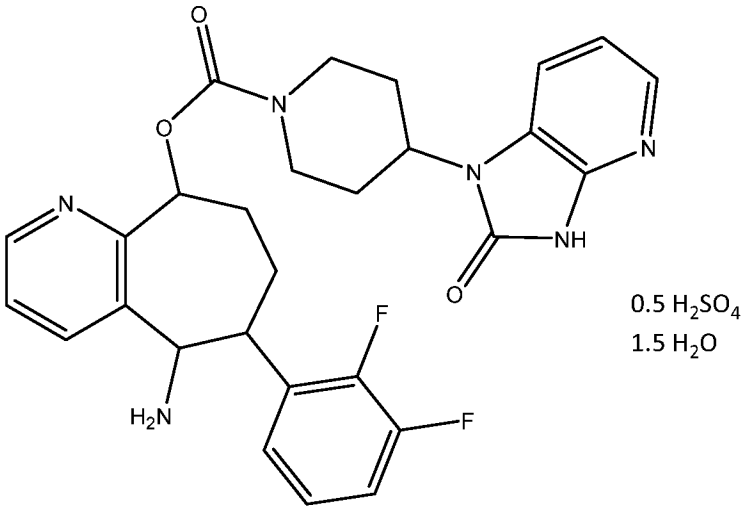
Структура римегепанта представляет собой:



Римегепант описан, например, в международной заявке WO 2011/046997, опубликованной 21 апреля 2011 года.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения римегепант имеет форму сесквигидрата гемисульфатной соли. Эта предпочтительная солевая форма описана в международной заявке WO 2013/130402, опубликованной 6 сентября 2013 года.

Химическая формула солевой формы представляет собой C28H28F2N6O3 • 0,5 H_2SO_4 • 1,5 H_2O, и ее структура является следующей:



Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно получать в любой подходящей лекарственной форме, в том числе, например, такой как таблетки, капсулы, назальные спреи, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, лекарственные формы для ингаляции, гели, микросферы и аэрозоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, содержащие римегепант, как правило, также включают в себя другие фармацевтически приемлемые носители (также называемые вспомогательными веществами), такие как, например, связующие средства, смазывающие средства, разбавители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, вещества, способствующие скольжению, окрашивающие вещества, усилители растворимости, гелеобразующие средства, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизирующие средства, суспендирующие средства, ароматизаторы, консерванты и их смеси. Выбор вспомогательных веществ зависит от желаемых характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Подходящие вспомогательные вещества являются известными специалистам в данной области техники (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill).

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые можно применять в получении фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, могут включать в себя, без ограничения, наполнители, такие как сахара, в том числе лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как маисовый крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, поливинилпирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла,

синтетические масла, полиолы, альгиновую кислоту, фосфатно-буферные растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенную воду и их комбинации. Если необходимо, также могут быть объединены и разрыхлители, и иллюстративные разрыхлители могут представлять собой, без ограничения, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. В соответствии с аспектом настоящего изобретения ароматизатор является выбранным из ароматизаторов с ароматом мяты, мяты перечной, ягод, вишен, ментола и ароматизаторов на основе хлорида натрия и их комбинаций. В соответствии с аспектом настоящего изобретения подсластитель является выбранным из сахара, сукралозы, аспартама, ацесульфама, неотама и их комбинаций.

В целом, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно производить традиционными способами, известными в уровне техники, например, посредством традиционного смешивания, процессов растворения, гранулирования, получения драже, отмучивания, эмульгирования, инкапсулирования, захвата, лиофилизации и т.п.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения фармацевтические композиции получают в виде формованной твердой быстродиспергирующейся пероральной лекарственной формы, такой как описанная в патенте США № 9192580, выданном 24 ноября 2015 года.

Фраза «быстродиспергирующаяся лекарственная форма» относится к композициям, которые распадаются или диспергируются в течение 1-60 секунд, предпочтительно, 1-30 секунд, более предпочтительно, 1-10 секунд и, в особенности, 2-8 секунд после помещения в контакт с жидкостью. Предпочтительно, жидкость представляет собой ту, которая находится в ротовой полости, т.е. слюну, как в случае с пероральным введением.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления композиции согласно настоящему изобретению представляют собой твердые быстродиспергирующиеся лекарственные формы, содержащие твердую сетчатую структуру из активного ингредиента, римегепанта, и водорастворимый или диспергируемый в воде носитель, содержащий рыбий желатин. Соответственно, носитель является инертным по отношению к активному ингредиенту. Сетчатую структуру получают посредством сублимации растворителя из композиции в твердом состоянии, композиция содержит активный ингредиент и раствор носителя в растворителе. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению можно получать в соответствии со способом, раскрытым Gregory et al. в патенте Великобритании № 1548022, с применением рыбьего желатина в качестве носителя. Соответственно, готовят первоначальную композицию (или смесь), содержащую

активный ингредиент и раствор носителя-рыбьего желатина в растворителе, с последующей сублимацией. Сублимацию предпочтительно осуществляют посредством лиофилизации композиции. Композиция может содержаться в форме в течение процесса лиофилизации с получением твердой формы, имеющей любую желаемую форму. Форму можно охладить с применением жидкого азота или твердого диоксида углерода на подготовительной стадии перед помещением в нее композиции. После замораживания формы и композиции их затем подвергают воздействию пониженного давления и, если необходимо, контролируемому применению тепла для содействия сублимации растворителя. Применяемое в процессе пониженное давление может быть ниже приблизительно 4 мм рт. ст., предпочтительно, ниже приблизительно 0,3 мм рт. ст. Лиофилизированные композиции можно затем удалить из формы, если это необходимо, или хранить в ней до дальнейшего применения.

Если в процессе применяют активные ингредиенты и рыбий желатин в качестве носителя, получают твердую быстродиспергирующуюся лекарственную форму, имеющую преимущества, ассоциированные с применением рыбьего желатина, описанного в данном документе. Обычно рыбий желатин классифицируют в зависимости от того, являются ли его источниками холодноводные и тепловодные рыбы, и относится ли он к гелеобразующей, или не образующей гель разновидности. Не образующая гель разновидность рыбьего желатина по сравнению с гелеобразующим рыбьим желатином и бычьим желатином имеет более низкое содержание пролиновых и гидроксипролиновых аминокислот, которые, как известно, ассоциированы со свойствами образования поперечных межмолекулярных связей и способностью к образованию геля. Не образующий гель рыбий желатин может оставаться в виде раствора в концентрациях вплоть до приблизительно 40%, а также при температурах до 20°C. В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения рыбий желатин, применяемый согласно настоящему изобретению, предпочтительно получают из источников в виде холодноводных рыб, и он представляет собой не образующий гель тип рыбьего желатина. Более предпочтительно, в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения применяют негидролизованную форму не образующего гель рыбьего желатина. В соответствии с альтернативным вариантом осуществления можно применять высушенный с помощью распылительной сушки негидролизованный не образующий гель рыбий желатин. Рыбьи желатины, подходящие для применения в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Композиции согласно настоящему изобретению дополнительно к активному ингредиенту и носителю-рыбьему желатину также могут содержать другие образующие матрицу средства и вторичные компоненты. Образующие матрицу средства, подходящие для применения в настоящему изобретению, включают в себя материалы, полученные из

животных или растительных белков, таких как другие желатины, декстрины и белки семени сои, пшеницы и подорожника; камеди, такие как аравийская камедь, гуаровая камедь, агар и ксантановая камедь; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагенаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; и полипептидные/белковые или полисахаридные комплексы, такие как комплексы желатин-аравийская камедь.

Другие материалы, которые также могут быть включены в быстрорастворимые композиции согласно настоящему изобретению включают в себя сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, имеющие от 2 до 12 атомов углерода, такие как глицин, L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин. Одно или несколько образующих матрицу средств можно включать в раствор или суспензию перед отвердением (замораживанием). Образующее матрицу средство может присутствовать дополнительно к поверхностно-активному веществу или вместо поверхностно-активного вещества. Помимо образования матрицы образующее матрицу средство может помочь в поддержании дисперсии любого активного ингредиента в растворе в суспензии. Это является особенно полезным в случае активных средств, которые не являются достаточно растворимыми в воде и, следовательно, должны суспендироваться, а не растворяться. Вторичные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, усилители вязкости, окрашивающие вещества, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или средства, исправляющие вкус лекарственного средства, также могут быть включены в быстрорастворимые композиции. Подходящие окрашивающие вещества включают в себя красный, черный и желтый оксиды железа и красители FD & C, такие как FD&C Blue No. 2 (синий) и FD&C Red No. 40 (красный), доступные от Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают в себя, мятный, малиновый, лакричный, апельсиновый, лимонный, грейпфрутовый, карамельный, ванильный, вишневый и виноградный ароматизаторы и их комбинации. Подходящие модификаторы pH включают в себя годные к употреблению в пищу кислоты и основания, такие как лимонная кислота, винная кислота, фосфорная кислота, соляная кислота, яблочная кислота и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают в себя, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам K и тауматин. Подходящие средства, исправляющие вкус лекарственного средства, включают в себя, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения с циклодекстрином, адсорбированные вещества или микроинкапсулированные активные средства.

Типичные пути введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению включают в себя, без ограничения, пероральный, местный, трансдермальный, ингаляционный, парентеральный, сублингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин «парентеральный», используемый в контексте данного документа, включает в себя подкожные инъекции, методики внутривенной, внутримышечной, интрастернальной инъекции или инфузии. Фармацевтические композиции в соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения составляют таким образом, чтобы позволить активным ингредиентам, содержащимся в них, оставаться биологически доступными после введения композиции пациенту. Композиции, которые будут вводить субъекту или пациенту, могут принимать форму одной или нескольких дозируемых единиц. Современные способы получения таких лекарственных форм являются известными или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000).

Твердые композиции обычно составлены в дозируемых единицах, обеспечивающих от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента на дозу. Некоторыми примерами твердых дозируемых единиц являются 0,1 мг, 1 мг, 10 мг, 37,5 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 300 мг, 500 мг, 600 мг и 1000 мг. Типичные диапазоны дозы в соответствии с настоящим изобретением включают в себя от приблизительно 10-600 мг, 25-300 мг, 25-150 мг, 50-100 мг, 60-90 мг и 70-80 мг. Жидкие композиции обычно имеют диапазон единичной дозы 1-100 мг/мл. Некоторыми примерами жидких дозируемых единиц являются 0,1 мг/мл, 1 мг/мл, 10 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл и 100 мг/мл.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ может предусматривать введение субъекту одного или нескольких дополнительных средств одновременно или последовательно с римегепантом. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дополнительное средство может представлять собой лекарственный препарат от головной боли, такой как иллюстративный лекарственный препарат от головной боли (например, агонисты 5-HT1, триптаны, алкалоиды спорыньи, опиаты, антагонисты адренергических рецепторов, НПВС или антитела), известный в уровне техники. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления терапевтический эффект может быть большим по сравнению с применением римегепанта или одного или нескольких дополнительных средств отдельно. Соответственно, может быть достигнут синергический эффект римегепанта и одного или нескольких дополнительных средств. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления субъект может принимать одно или несколько дополнительных средств с профилактической целью.

Помимо мигрени, другие связанные с CGRP нарушения, лечение которых можно осуществлять с помощью фармацевтических композиций и способов согласно настоящему изобретению, включают в себя, например, пучковую головную боль; хроническую головную боль напряжения; хроническую боль; нейрогенное воспаление и воспалительную боль; боль в глазах; зубную боль; инсулинонезависимый сахарный диабет; нарушения со стороны сосудов; воспаление; артрит; гиперреактивность бронхов; астму; шок; сепсис; синдром отмены опиатов; толерантность к морфину; приливы у мужчин и женщин; аллергический дерматит; псориаз; энцефалит, травму головного мозга, ишемию, инсульт, эпилепсию и нейродегенеративные заболевания; кожные заболевания; неврогенное покраснение кожи, порозовение и эритему кожи; звон в ушах; ожирение; воспалительное заболевание кишечника; синдром раздраженного кишечника и цистит.

В соответствии с одним аспектом настоящим изобретением также предусмотрены наборы для применения в данных способах. Наборы могут включать в себя один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению в соответствии с любыми из способов, описанных в данном документе. Обычно эти инструкции содержат описание введения фармацевтической композиции для лечения, ослабления или предупреждения головной боли (такой как мигрень) или другого CRGP-нарушения в соответствии с любым из способов, описанных в данном документе. Например, набор может содержать описание выбора индивида, подходящего для лечения, на основе идентификации того, имеет ли индивид головную боль, или имеет ли индивид риск возникновения головной боли. Инструкции, как правило, представлены в форме листка-вкладыша в упаковке или этикетки в соответствии с требованиями регулирующего органа в юрисдикции, где фармацевтическая композиция должна предоставляться пациентам.

В соответствии с настоящим изобретением введение фармацевтических композиций, содержащих римегепант, субъекту может способствовать снижению тяжести (которое может включать в себя снижение потребности в других лекарственных средствах и/или методах терапии и/или снижение количества (например, воздействия) других лекарственных средств и/или методов терапии, обычно применяемых для этого состояния, в том числе, например, эрготамина, дигидроэрготамина или триптанов в случае мигрени), продолжительности и/или частоты (в том числе, например, задержка или увеличение времени до следующего эпизодического приступа у индивида).

Кроме того, введение субъекту фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может способствовать уменьшению или улучшению одного или нескольких

симптомов головной боли или уменьшению продолжительности симптома по сравнению с отсутствием введения лечебного средства.

Кроме того, введение субъекту фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может способствовать снижению частоты приступов головной боли у индивида (по сравнению с уровнем до лечения) в определенный период времени, например, за месяц. Например, частота приступов у индивида может быть снижена по меньшей мере приблизительно на любую величину из 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% по сравнению с уровнем до лечения.

Кроме того, введение субъекту фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может способствовать задержке развития головной боли, т.е. откладывает, затрудняет, замедляет, тормозит, стабилизирует и/или отдаляет прогрессирование заболевания. Эта задержка может составлять переменные периоды времени в зависимости от анамнеза и/или индивидов, получающих лечение.

Кроме того, введение субъекту фармацевтических композиций, содержащих римегепант, может задерживать развитие или прогрессирование головной боли, т.е. задерживает первоначальные проявления и/или последующее прогрессирование нарушения. Развитие головной боли можно выявлять и оценивать с применением стандартных клинических методик, которые хорошо известны в уровне техники. Тем не менее, развитие также относится к прогрессированию, которое может не поддаваться выявлению.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, и не предполагается, что они ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1

Производство таблетки: партию для производства таблеток, содержащих дозу 75 мг римегепанта, готовят следующим образом. Композиция в партии изложена ниже в таблице 1. Таблетки получают из партии, как указано.

Таблица 1

Ингредиент	**Процентное содержание в таблетке**	**Количество на таблетку (мг)**	**Количество на партию из 100000 таблеток (г)**
Внутригранулярный			
Римегепант (в виде сесквигидрата гемисульфата, эквивалентного 75 мг римегепанта в виде основания)	57,11	85,67	8575,5
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	13,39	20,09	2011,0
Гидроксипропилцеллюлоза), USP/NF (Klucel EXF PHARM)	4,00	6,00	600,6
Кроскармеллоза натрия, NF	2,50	3,75	375,4
Очищенная вода, USP	Достаточное количество	Нет данных	0[1]
Внутригранулярные распределенные твердые вещества			11562
Внегранулярный			
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	20,00	30,00	3003,0
Кроскармеллоза натрия, NF	2,50	3,75	375,4
Стеарат магния, NF	0,50	0,75	75,08
Суммарно в ядре таблетки	**100,0**	**150**	**15015**

[1] Очищенную воду удаляют в ходе процесса. Дозируют избыточное количество. Потребленную часть документируют. Внутригранулярные распределенные твердые вещества не включают в себя воду.

1. Отвешивают сесквигидрат гемисульфата римегепанта и все вспомогательные вещества.
2. Просеивают сесквигидрат гемисульфата римегепанта, микрокристаллическую целлюлозу (внутригранулярную часть), гидроксипропилцеллюлозу и кроскармеллозу натрия (внутригранулярную часть) через сито с размером ячеек 20 меш.
3. Загружают посеянную смесь со стадии 2 в подходящий гранулятор, оснащенный чашей соответствующего размера, и смешивают в сухом состоянии в течение 10 минут. Устанавливают скорость импеллера на низкую и выключают измельчитель.
4. В ходе смешивания оснащают гранулятор распылительным наконечником и добавляют очищенную воду до достижения ожидаемого результата.
5. Смешивают влажную массу в течение 30 секунд, при этом импеллер настроен на низкую скорость, и измельчитель настроен на низкую скорость.

6. Выгружают влажную массу в расширительную камеру в сушилке с псевдоожиженным слоем. Сушат до целевого значения LOD <2%.
7. Размалывают высушенные гранулы с применением мельницы Comil с соответствующим ситом (0,075R) и прокладкой (0,050). Осуществляют анализы насыпной плотности до и после уплотнения и распределения частиц по размеру. Записывают результаты. Рассчитывают индекс Карра и среднее значение индекса Карра для двух образцов.
8. Рассчитывают относительный выход. Повторно рассчитывают внегранулярные количества.
9. Просеивают микрокристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу через сито с размером ячеек 20 меш.
10. Объединяют размолотый гранулят с повторно рассчитанным количеством микрокристаллической целлюлозы (внегранулярная часть), кроскармеллозы натрия (внегранулярная часть) в транспортную емкость объемом 2 кубических фута и смешивают посредством 150 переворотов.
11. Просеивают стеарат магния через сито с размером ячеек 30 меш.
12. Добавляют просеянный стеарат магния к содержимому транспортной емкости объемом 2 кубических фута и смешивают посредством 75 переворотов.
13. Собирают образцы для определения однородности смеси согласно плану.
14. Осуществляют анализы насыпной плотности до и после уплотнения и анализ размера частиц и рассчитывают индекс Карра.
15. Выгружают в подходящий контейнер и взвешивают.
16. Устанавливают роторный таблеточный пресс с 716 узлами прессования с 7 мм круглой вогнутой гладкой оснасткой. Регулируют необходимое количество узлов.
17. Регулируют пресс для достижения следующих характеристик для таблеток: потеря от истирания ≤0,3%; твердость 10-14 кПа; толщина 3,60-4,10 мм; и распадаемость ≥2:30 минут.
18. Проводят следующие тесты в ходе процесса:
    - Истираемость и распадаемость таблетки вначале, во время и в конце работы
    - Твердость таблетки, толщина таблетки, массы отдельных таблеток, средние массы таблеток и внешний вид с 15-минутными интервалами
19. Пропускают таблетки через обеспыливатель и металлодетектор.
20. Упаковывают таблетки в двойных полиэтиленовых мешках в подходящий контейнер.

Пример 2

Клиническое испытание – BHV3000-301: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03235479).

Клиническое исследование фазы 3 проводили следующим образом с 1490 участниками.

Описание исследования

Цель данного исследования заключалась в сравнении эффективности BHV-3000 (римегепант) относительно плацебо у субъектов с острой мигренью

Состояние или заболевание	**Вмешательство/лечение**
Мигрень Острая мигрень	Лекарственное средство: BHV-3000
Фонофобия Фотофобия	Лекарственное средство: пероральная таблетка плацебо

План исследования

Тип исследования:	интервенционный (клиническое испытание)
Фактическая численность включенных:	1490 участников
Распределение:	рандомизированное
Модель вмешательства:	параллельное назначение
Описание модели вмешательства:	двойное слепое для спонсора, исследователя и субъекта рандомизированное контролируемое испытание
Маскировка:	тройная (участник, медицинский работник, исследователь)
Описание маскировки:	двойная слепая для спонсора, исследователя и субъекта
Основная цель:	лечение
Официальное название:	BHV3000-301: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-

3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени

Группы и вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальная: BHV-3000	Лекарственное средство: BHV-3000 75 мг таблетка QD
Сравнительная с плацебо: плацебо	Лекарственное средство: пероральная таблетка плацебо эквивалент 75 мг таблетки QD

Показатели результатов

Основные показатели результатов:

1. Свободу от боли с римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо при неотложном лечении мигрени будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии боли через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

Боль будут измерять по 4-балльной шкале Ликерта (0=нет, 1=слабая, 2=умеренная, 3=сильная)

2. Свободу от наиболее тягостного симптома (MBS) с римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии у них MBS через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

MBS (тошноту, фонофобию или фотофобию) будут измерять с использованием двоичной шкалы (0=отсутствует, 1=присутствует).

Вторичные показатели результатов:

1. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа -24 часа после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

2. Различие между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу отсутствия фотофобии через 2 часа после приема дозы в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фотофобии при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Фотофобия

3. Оценка римегепанта (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии фонофобии через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фонофобии при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Фонофобия

4. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли через 2 часа после приема дозы для тех субъектов, которые сообщали о боли на умеренном или сильном уровне на этапе включения, а затем сообщали об отсутствии боли или о слабом ее уровне. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

5. Свобода от тошноты на основании включения в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии тошноты через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии тошноты при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от тошноты

6. Различие между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении вероятности потребности в препарате резервной терапии на основании количества субъектов, которые принимали препарат резервной терапии в течение 24 часов после введения исследуемого препарата (BHV3000 или плацебо). [Временные рамки: до 24 часов после приема дозы]

Потребность в препарате резервной терапии

7. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли за период с 2 по 48 часов с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа - 24 часа после приема дозы]

Длительная свобода от боли

8. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не используют никаких препаратов резервной терапии и не испытывают какой-либо

умеренной или тяжелой головной боли в течение этого периода. [Временные рамки: 2 часа - 24 часа после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

9. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении длительного облегчения боли за период с 2 по 48 часов с использованием количества субъектов, которые не используют какие-либо препараты резервной терапии и не испытывают умеренную-сильную головную боль. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

10. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) и плацебо в отношении доли субъектов, которые могли нормально функционировать через 2 часа, с использованием количества субъектов, которые сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Функциональная оценка нетрудоспособности

11. Измерение различия между римегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении возврата боли с использованием количества субъектов, которые являются свободными от боли через 2 часа после приема дозы, а затем имеют головную боль любой степени тяжести за период 48 часов после приема исследуемого препарата. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Возвращение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

Дополнительные детали, относящиеся к клиническому исследованию, в том числе критерии отбора, контакты и места расположения, а также больше информации можно найти по адресу www.clinicaltrials.gov по идентификатору ClinicalTrials.gov NCT03235479.

Пример 3

Клиническое испытание - BHV3000-302: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03237845)

Клиническое исследование фазы 3 проводили следующим образом с 1503 участниками.

Описание исследования

Краткое описание:

Цель данного исследования заключается в сравнении эффективности BHV-3000 (римегепант) относительно плацебо у субъектов с острой мигренью

Состояние или заболевание	**Вмешательство/лечение**
Мигрень	Лекарственное средство: BHV-3000
Острая мигрень	
Фонофобия	Лекарственное средство: пероральная таблетка плацебо
Фотофобия	

План исследования

Тип исследования:	интервенционный (клиническое испытание)
Фактическая численность включенных:	1503 участников
Распределение:	рандомизированное
Модель вмешательства:	параллельное назначение
Описание модели вмешательства:	двойная слепая для спонсора, исследователя и субъекта
Маскировка:	тройная (участник, медицинский работник, исследователь)
Описание маскировки:	двойная слепая для спонсора, исследователя и субъекта
Основная цель:	лечение
Официальное название:	BHV3000-302: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) для неотложного лечения мигрени
Дата фактического начала исследования:	26 июля 2017 года
Дата завершения оценки основных показателей:	25 января 2018 года
Дата завершения исследования:	31 января 2018 года

Группы и вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальная: BHV-3000 ремегепант 75 мг таблетка QD	Лекарственное средство: ремегепант активное средство
Сравнительная с плацебо: плацебо Соответствующая 75 мг таблетка плацебо QD	Лекарственное средство: плацебо плацебо

Показатели результатов

Основные показатели результатов:

1. Свободу от боли с ремегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо при неотложном лечении мигрени будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии боли через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

Боль будут измерять по 4-балльной шкале Ликерта (0=нет, 1=слабая, 2=умеренная, 3=сильная)

2. Свободу от наиболее тягостного симптома (MBS) с ремегепантом (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии у них MBS через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

MBS (тошноту, фонофобию или фотофобию) будут измерять с использованием двоичной шкалы (0=отсутствует, 1=присутствует).

Вторичные показатели результатов:

1. Ремегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа -24 часа после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

2. Ремегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии фотофобии через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фотофобии при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от фотофобии

3. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии фонофобии через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фонофобии при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от фонофобии

4. Измерение показателей для римегепанта (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли через 2 часа после приема дозы, в тех случаях, когда сообщали о боли на умеренном или сильном уровне на этапе включения, а затем сообщали об отсутствии боли или о слабом ее уровне. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, тяжелая)

5. Свободу от тошноты будут определять на основании включения в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии тошноты через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии тошноты при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от тошноты

6. Показатели для римегепанта (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении вероятности потребности в препарате резервной терапии будут оценивать на основании количества субъектов, которые принимали препарат резервной терапии в течение 24 часов после введения исследуемого препарата (BHV3000 или плацебо). [Временные рамки: до 24 часов после приема дозы]

Потребность в препарате резервной терапии

7. Показатели для римегепанта (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли за период с 2 по 48 часов будут измерять с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

8. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не используют никаких препаратов резервной терапии и не испытывают какой-либо умеренной или тяжелой головной боли в течение этого периода. [Временные рамки: 2 часа - 24 часа после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

9. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении длительного облегчения боли за период с 2 по 48 часов с использованием количества субъектов, которые не используют какие-либо препараты резервной терапии и не испытывают умеренную-сильную головную боль. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

10. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении доли субъектов, которые могли нормально функционировать через 2 часа, с использованием количества субъектов, которые сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Функциональная оценка нетрудоспособности

11. Римегепант (75 мг таблетка) по сравнению с плацебо в отношении возврата боли будут измерять с использованием количества субъектов, которые являются свободными от боли через 2 часа после приема дозы, а затем имеют головную боль любой степени тяжести за период 48 часов после приема исследуемого препарата. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Возвращение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

Дополнительные детали, относящиеся к клиническому исследованию, в том числе критерии отбора, контакты и места расположения, а также больше информации можно найти по адресу www.clinicaltrials.gov по идентификатору ClinicalTrials.gov: NCT03237845.

Пример 4

Результаты клинических испытаний: результаты исследований на основании клинических исследований, описанных в примере 2 и примере 3 изложены на фиг. 1, фиг. 2 и в таблице 2, таблице 3 и таблице 4.

Таблица 2

Составные главные конечные точки, достигаемые в обоих испытаниях фазы 3

	Конечная точка через 2 часа	Римегепант (N=537)	Плацебо (N=535)	Скорректированное P-значение
Исследование 302	Свобода от боли	19,6%	12,0%	<0,001
	Свобода от MBS[1]	37,6%	25,2%	<0,0001

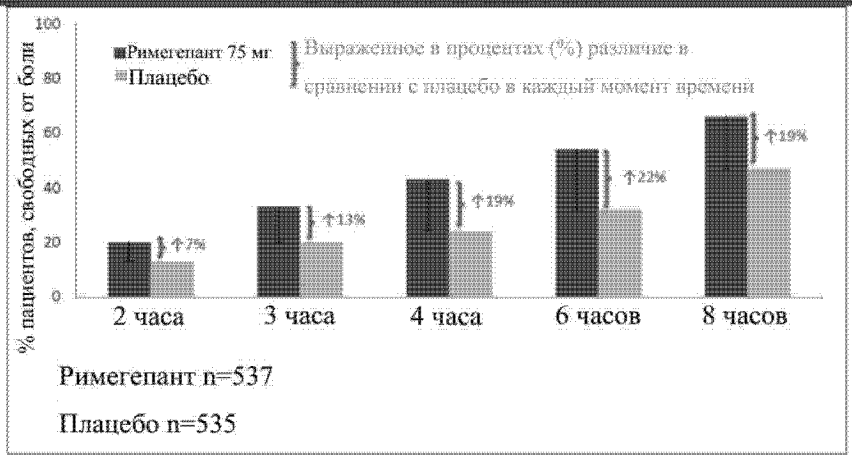
	Конечная точка через 2 часа	Римегепант (N=543)	Плацебо (N=541)	Скорректированное P-значение
Исследование 301	Свобода от боли	19,2%	14,2%	<0,03
	Свобода от MBS[1]	36,6%	27,7%	<0,002

[1] наиболее тягостный симптом, в том числе фотофобия, фонофобия и тошнота

Таблица 3

Свобода от боли: повышение благоприятного воздействия со временем Однократная доза римегепанта без приема препаратов резервной терапии (исследование 302)

Свобода от боли через 2-8 часов после приема однократной дозы 75 мг римегепанта



Данные представляют собой оценки Каплана-Мейера для свободы от боли; цензурировали (не включали) субъектов, которые принимали препарат резервной терапии или не являлись на прием для последующего наблюдения в течение определенного периода

Таблица 4

Объединенный профиль функциональных проб печени (LFT): римегепант был подобным плацебо в обоих исследованиях			
Полный набор данных результатов LFT из исследования 301 и исследования 302			
	ALT	Римегепант (n=1089)	Плацебо (n=1092)
	>ULN	22 (2,0%)	24 (2,2%)
	>3×ULN	1 (0,1%)	1 (0,1%)
	>5×ULN	0	0
	>10×ULN	0	0
	>20×ULN	0	0
	AST	Римегепант (n=1089)	Плацебо (n=1092)
	>ULN	12 (1,1%)	16 (1,5%)
	>3×ULN	1 (0,1%)	0
	>5×ULN	0	0
	>10×ULN	0	0
	>20×ULN	0	0
* Нет повышений уровней билирубина >2×ULN в обоих исследованиях 301 и 302 * Все случаи разрешились			

Пример 5

Биоэквивалентность: Биоэквивалентность формованной твердой быстродиспергирующейся пероральной лекарственной формы, полученной с рыбьим желатином и описанной в данном документе («ODT»), в дозе 75 мг римегепанта сравнивали с 75 мг таблетками, используемыми в исследованиях, описанных в примерах 2 и 3.

Краткое изложение эксперимента представлено ниже.

Основная цель:

Сравнить скорость и степень абсорбции ODT римегепанта, вводимой сублингвально, в сравнении с таблеткой римегепанта, вводимой в виде 1×75 мг здоровым добровольцам натощак.

Вторичная цель:

Оценить безопасность, переносимость и PK таблетки и ODT римегепанта.

Исследовательская цель:

Сравнить скорость и степень абсорбции ODT римегепанта, вводимой на верхнюю часть языка, в сравнении с таблеткой римегепанта, вводимой в виде 1×75 мг здоровым добровольцам натощак.

План исследования

Это исследование представляет собой одноцентровое открытое рандомизированное исследование фазы 1, спланированное для проведения следующим образом:

Часть I: 4-периодное, 2-последовательное, перекрестное исследование биоэквивалентности с полностью повторяющимся планом.

Часть II: 2-периодное, 2-последовательное, перекрестное исследование относительной биологической доступности. Часть II может быть проведена перед частью I.

Это исследование предназначено для подачи согласно правилам Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) (EMA) и Отдела по оздоровительной продукции и пищевой отрасли министерства здравоохранения Канады (Health Product and Food Branch) (HPFB).

Каждая часть исследования предполагает введение доз в одной группе; если по какой-либо причине в одной из частей исследования дозы вводят более чем в одной группе, все группы будут получать дозу на одной и той же клинической базе, и одинаковым требованиям протокола и процедурам будут следовать в пределах каждой группы.

Размер выборки

Дозы будут получать в общей сложности приблизительно 60 здоровых взрослых мужчин- или женщин-добровольцев. Приблизительно 36 субъектов будут включены в Часть I исследования, в которой исследуют биоэквивалентность. Исходя из предварительных данных из предшествующих исследований, интраиндивидуальный коэффициент вариации должен составлять приблизительно 30% как для AUC, так и для Cmax. Таким образом, с этим ожидаемым коэффициентом вариации и ожидаемым соотношением AUC и Cmax в пределах 0,91 и 1,10 исследование должно иметь мощность по меньшей мере 80%, чтобы показать биоэквивалентность с 30 субъектами в 4-периодном исследовании с полностью повторяющимся планом. В порядке исследования.

Приблизительно 24 субъекта будут включены в Часть II исследования, в которой исследуют относительную биологическую доступность.

Периоды удержания и отмывочные периоды

Часть I

Субъекты будут удерживаться в течение периода с момента по меньшей мере за 10 часов до введения лекарственного средства в период 1 до момента после забора крови через 72 часа после приема дозы в период 4, т.е. до утра Дня **22**.

Будет присутствовать отмывочный период, составляющий **5** суток или больше, между дозами; субъектов будут продолжать удерживать в клинике в течение отмывочных периодов. Участие каждого субъекта в исследовании должно продолжаться приблизительно **3** недели.

Часть II

Субъекты будут удерживаться в течение периода с момента по меньшей мере за 10 часов до введения лекарственного средства в период 1 до момента после забора крови через 72 часа после приема дозы в период 2, т.е. до утра Дня 8.

Между дозами будет присутствовать отмывочный период, составляющий 4 суток или больше; субъектов будут продолжать удерживать в клинике в течение отмывочных периодов. Участие каждого субъекта в исследовании должно продолжаться приблизительно 1,5 недели.

Рандомизация и маскирование

Субъектам будут назначать каждое лечение в соответствии с 4-периодной, 2-последовательной (CBCB или BCBC) и 2-периодной, 2-последовательной (CA или AC) схемой блок-рандомизации, полученной с помощью inVentiv для части I и части II, соответственно. Код рандомизации не будет доступен биоаналитическому отделу inVentiv до тех пор, пока клиническая и аналитическая фазы исследования не будут завершены.

Это исследование будет открытым вследствие объективной природы данных.

Исследуемый препарат

Часть I

Каждый субъект будет получать каждую из 2 следующих обработок дважды:

Обработка *C* (исследуемая)**:** 1×75 мг **сублингвальную** ODT римегепанта следует удерживать **под** языком до ее полного растворения, а затем проглотить без воды, введение натощак

Обработка B (сравнительная)**:** 1×75 мг таблетку римегепанта проглатывают с водой, введение натощак

Часть II

Каждый субъект будет получать каждую из 2 следующих обработок однократно:

Обработка C (исследуемая)**:** 1×75 мг сублингвальную ODT римегепанта следует удерживать под языком до ее полного растворения, а затем проглотить без воды, введение натощак

Обработка A (сравнительная): 1×75 мг ODT римегепанта следует удерживать на верхней части языка до ее полного растворения, а затем проглотить без воды, введение натощак

Часть I

Обработка C

Одна ODT римегепанта будет помещена под язык каждого субъекта персоналом медицинского учреждения, и субъект получит инструкции не проглатывать слюну до тех пор, пока ODT не растворится полностью. Субъект получит инструкции подать знак рукой после того, как ODT полностью растворится и будет проглочена. Проверку руки и рта будут осуществлять для того, чтобы убедиться в потреблении лекарственного препарата.

За время введения дозы будут принимать время, когда ODT помещают под язык. Употребление воды будет запрещено в течение периода с момента за 1 час до приема дозы и до момента через 1 час после приема дозы. Полная процедура по приему дозы должна быть завершена в течение 2 минут. Если ODT не полностью растворилась в течение 2 минут, субъекта будут просить проглотить слюну, и это будет задокументировано. Время начала и окончания полного приема дозы будут записывать.

Обработка B

Одну таблетку римегепанта будут вводить каждому субъекту с 240 мл воды, и проверку руки и рта будут осуществлять для того, чтобы убедиться в потреблении лекарственного препарата.

Часть II

Обработка C

Одна ODT римегепанта будет помещена под язык каждого субъекта персоналом медицинского учреждения, и субъект получит инструкции не проглатывать слюну до тех пор, пока ODT не растворится полностью. Субъект получит инструкции подать знак рукой после того, как ODT полностью растворится и будет проглочена. Проверку руки и рта будут осуществлять для того, чтобы убедиться в потреблении лекарственного препарата.

За время введения дозы будут принимать время, когда ODT помещают под язык. Употребление воды будет запрещено в течение периода с момента за 1 час до приема дозы и до момента через 1 час после приема дозы. Полная процедура по приему дозы должна быть завершена в течение 2 минут. Если ODT не полностью растворилась в течение 2

минут, субъекта будут просить проглотить слюну, и это будет задокументировано. Время начала и окончания полного приема дозы будут записывать.

Обработка А

Одна ODT римегепанта будет помещена на верхнюю часть языка каждого субъекта персоналом медицинского учреждения, и субъект получит инструкции не проглатывать слюну до тех пор, пока ODT не растворится полностью. Субъект получит инструкции подать знак рукой после того, как ODT полностью растворится и будет проглочена. Проверку руки и рта будут осуществлять для того, чтобы убедиться в потреблении лекарственного препарата.

За время введения дозы будут принимать время, когда ODT помещают на язык. Употребление воды будет запрещено в течение периода с момента за 1 час до приема дозы и до момента через 1 час после приема дозы. Полная процедура по приему дозы должна быть завершена в течение 2 минут. Если ODT не полностью растворилась в течение 2 минут, субъекта будут просить проглотить слюну, и это будет задокументировано. Время начала и окончания полного приема дозы будут записывать.

Сбор и обработка образца

В каждый период в общей сложности 17 образцов крови будут забирать от каждого субъекта для фармакокинетических анализов. Образцы крови будут собирать перед введением лекарственного средства и через 0,083, 0,167, 0,333, 0,5, 0,667, 0,833, 1, 1,5, 2, 2,5, 5, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после приема дозы (3 мл для каждого момента забора образцов). Допустимое временное отклонение для забора образца крови будет составлять ±29 секунд для всех образцов после приема дозы, собранных в течение периода удерживания. Заборы образцов, выполненные за рамками предварительно определенных временных промежутков, будут рассматриваться как отклонения от протокола, поскольку фактические данные по времени забора образцов после дозы будут использоваться для фармакокинетических и статистических анализов. Если не определено иное, или из соображений безопасности субъекта, когда забор образцов крови и другие процедуры совпадают, забор крови будут выполнять в первую очередь. Внутривенный катетер с «мертвым объемом» будут использовать для забора крови во избежание нескольких проколов кожи, когда это целесообразно. В иных случаях образцы крови будут забирать посредством прямой венопункции.

Общий объем крови, включающий в себя образцы собранные с целью определения соответствия установленным требованиям, генотипирования и безопасности, не должен превышать 308 мл для части I и 185 мл для части II.

Образцы плазмы крови будут собирать и подвергать обработке.

Фармакокинетические и статистические анализы

PK анализ будут осуществлять с использованием Phoenix® WinNonlin®, который валидирован для исследований биоэквивалентности/биологической доступности. Индуктивные статистические анализы будут проводить с использованием SAS® в соответствии с руководствами FDA, EMA и HPFB.

Биологический анализ всех образцов должен быть завершен до начала фармакокинетических и статистических анализов.

Фармакокинетические параметры

Следующие PK параметры будут рассчитывать с помощью стандартных некомпартментных методов для римегепанта:

- AUC0-t: площадь под кривой зависимости концентрации от времени с нулевого момента времени до последней ненулевой концентрации
- AUC0-inf: площадь под кривой зависимости концентрации от времени с нулевого момента времени до бесконечности (экстраполированная)
- Cmax: максимальная наблюдаемая концентрация
- Остаточная площадь: рассчитанная в виде 100*(1- AUC0-t / AUC0-inf)
- Tmax: момент времени, когда наблюдается Cmax
- T½ el: период полувыведения
- Kel: константа скорости выведения

Можно осуществлять дополнительный PK анализ.

Популяция для анализа безопасности

Популяция для исследования безопасности определена как все субъекты, которые получали по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата.

Популяция для фармакокинетического анализа

Для части I популяция для фармакокинетического анализа будет включать в себя всех субъектов, которые завершили по меньшей мере 2 периода, в том числе обработку **C** и обработку B, и для которых может быть достаточно охарактеризован фармакокинетический профиль.

Для части II популяция для фармакокинетического анализа будет включать в себя всех субъектов, которые завершили исследование и для которых может быть достаточно охарактеризован фармакокинетический профиль.

Любой субъект с концентрациями до приема дозы будет представлен в таблицах концентраций и PK таблицах, но будет исключен из анализов описательной статистики и индуктивных анализов (для рассматриваемого периода в части I), если концентрация до приема дозы составляет более 5% от значения Cmax, измеренного для этого субъекта.

Данные от субъектов, которые испытывают рвоту во время интервала между заборами образцов и которые не были исключены из исследования, можно оценивать после завершения PK анализа. Любой субъект, который испытывал рвоту в течение периода, составляющего 2 медианных Tmax для римегепанта, будет исключен из статистического анализа (т.е. анализов описательной статистики и индуктивных анализов). Подобным образом, субъекты, исключенные из исследования вследствие AE (неблагоприятные явления) или эпизодов рвоты, будут представлены в списках данных, но исключены из таблиц для статистического анализа (для рассматриваемого периода в части I).

Статистические анализы

План статистического анализа (SAP) будет подготовлен после завершения окончательного протокола и окончательно утвержден до блокировки базы данных.

Демографические параметры будут кратко охарактеризованы описательно. Возникшие во время лечения неблагоприятные явления (TEAE) будут кратко охарактеризованы описательно в отношении обработки для всех субъектов, которые принимали дозы (популяция для анализа безопасности). Индуктивный статистический анализ данных по безопасности не планировался.

Кривые зависимости концентрации в плазме крови от времени для отдельных и средних значений будут представлены как для линейной, так и для полулогарифмической шкал. Будут представлены показатели описательной статистики (средние арифметические и геометрические, стандартное отклонение [SD], коэффициент вариации [CV%], минимальное [Min], максимальное [Max] и медианное значение) для концентраций в плазме крови и PK параметров.

Результаты эксперимента по определению биоэквивалентности изложены в таблице 5, таблице 6 и таблице 7.

Таблица 5. Краткое изложение показателей описательной статистики в BHV3000 для фармакокинетических параметров по отношению к обработке и введению – часть I

Аналит	Введение	Обработка	Последовательность	AUC0-15 мин. (час*нг/мл)	AUC0-30 мин. (час*нг/мл)	AUC0-1 час (час*нг/мл)	AUC0-2 часа (час*нг/мл)	AUC_{0-t} (час*нг/мл)	AUC_{0-inf} (час*нг/мл)	Остаточная площадь (%)	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (час)	$T_{\%}$ (час)	K_d (1/час)
BHV3000	1	Римегепант ODT (исследуемый)	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			Среднее значение	3,33	48,61	316,30	1049,14	4973,13	4986,40	0,29	904,02	1,47	7,84	0,0921
			SD	5,25	54,43	251,82	500,98	1429,06	1429,42	0,18	319,43	0,64	1,56	0,0190
			CV%	157,92	111,96	79,61	47,75	28,74	28,67	63,45	35,34	43,30	19,93	20,6076
			Минимальное	0,00	0,00	1,28	301,45	2707,35	2717,72	0,09	292,92	0,67	5,75	0,0664
			Медианное	0,95	25,58	280,40	1041,73	4539,82	4547,99	0,22	916,06	1,50	8,11	0,0855
			Максимальное	24,49	179,44	911,21	2171,04	8132,62	8147,14	1,06	1855,84	2,50	10,44	0,1205
			Среднее геометрическое	NC	NC	181,16	927,52	4773,19	4787,03	0,25	849,54	1,34	7,68	0,0902
BHV3000	2	Римегепант ODT (исследуемый)	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			Среднее значение	3,37	51,96	320,86	1030,22	5339,16	5354,99	0,31	915,87	1,54	8,69	0,0835
			SD	4,44	55,31	242,39	532,43	1512,51	1514,60	0,16	308,35	0,70	1,83	0,0189
			CV%	131,57	106,44	75,54	51,68	28,33	28,28	52,24	33,67	45,10	21,04	22,6469
			Минимальное	0,01	0,50	3,30	103,79	2344,91	2356,32	0,12	377,61	0,67	5,73	0,0540
			Медианное	1,38	29,25	255,77	1082,04	5408,31	5421,88	0,25	920,80	1,50	8,54	0,0812
			Максимальное	18,95	210,33	753,99	2029,77	8855,17	8866,97	0,64	1529,91	2,50	12,84	0,1210

			Среднее геометрическое	0,98	20,27	197,12	847,73	5125,96	5141,76	0,27	861,48	1,38	8,50	0,0816
BHV3000	1	Таблетка римегепанта (сравнительный)	N	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34
			Среднее значение	0,68	19,87	232,43	924,82	5201,88	5215,35	0,28	907,50	2,04	7,98	0,0910
			SD	0,88	19,95	186,00	514,82	1552,87	1552,78	0,16	366,37	1,24	1,73	0,0199
			CV%	128,78	100,37	80,03	55,65	29,85	29,77	57,73	40,37	60,80	21,74	21,8434
			Минимальное	0,00	0,05	4,19	75,32	2635,48	2649,68	0,09	338,78	0,67	5,51	0,0603
			Медианное	0,43	14,61	184,61	966,91	4838,68	4863,29	0,22	910,77	2,00	8,06	0,0860
			Максимальное	3,91	98,96	608,73	1957,51	9551,84	9565,90	0,86	2204,05	5,00	11,50	0,1257
			Среднее геометрическое	NC	9,51	139,80	743,54	4992,61	5006,58	0,24	841,03	1,75	7,79	0,0889
BHV3000	2	Таблетка римегепанта (сравнительный)	N	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
			Среднее значение	1,13	25,37	259,64	950,90	5493,72	5509,22	0,29	834,10	1,83	8,60	0,0833
			SD	1,74	30,78	181,00	459,51	1670,65	1674,11	0,15	289,63	0,88	1,50	0,0164
			CV%	154,86	121,33	69,71	48,32	30,41	30,39	50,78	34,72	48,30	17,39	19,6372
			Минимальное	0,00	0,29	5,44	84,31	2916,65	2936,35	0,12	386,15	0,67	5,89	0,0624
			Медианное	0,31	11,41	226,97	889,26	5272,46	5293,49	0,28	798,82	1,50	8,49	0,0817
			Максимальное	6,89	121,36	732,48	2008,09	9819,52	9864,26	0,71	1671,55	5,00	11,10	0,1176
			Среднее геометрическое	NC	11,38	186,64	811,29	5258,65	5274,04	0,26	786,69	1,64	8,46	0,0819

Таблица 6. Краткое изложение показателей описательной статистики в BHV3000 для фармакокинетических параметров по отношению к обработке – часть I

Аналит	Обработка		AUC0-15 мин. (час*нг/мл)	AUC0-30 мин. (час*нг/мл)	AUC0-1 час. (час*нг/мл)	AUC0-2 часа (час*нг/мл)	AUC_{0-t} (час*нг/мл)	AUC_{0-inf} (час*нг/мл)	Остаточная площадь (%)	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (час)	$T_{\%}$ (час)	K_d (1/час)
BHV3000	Сублингвальная ODT римегепанта (исследуемый)	N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
		Среднее значение	3,35	50,26	318,55	1039,82	5153,41	5167,94	0,30	909,86	1,50	8,26	0,0879
		SD	4,83	54,47	245,35	512,86	1471,15	1472,53	0,17	311,69	0,66	1,74	0,0193
		CV%	144,27	108,38	77,02	49,32	28,55	28,49	57,53	34,26	44,00	21,07	21,9579
		Минимальное	0,00	0,00	1,28	103,79	2344,91	2356,32	0,09	292,92	0,67	5,73	0,0540
		Медианное	1,26	29,16	267,11	1082,04	4956,26	4963,67	0,24	920,80	1,50	8,39	0,0827
		Максимальное	24,49	210,33	911,21	2171,04	8855,17	8866,97	1,06	1855,84	2,50	12,84	0,1210
		Среднее геометрическое	NC	NC	188,85	887,32	4943,80	4958,58	0,26	855,40	1,36	8,078	0,0859
BHV3000	Таблетка римегепанта (сравнительный)	N	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
		Среднее значение	0,90	22,58	245,83	937,67	5345,62	5360,09	0,29	871,35	1,94	8,28	0,0872
		SD	1,38	25,81	182,68	484,74	1606,41	1608,21	0,15	330,38	1,08	1,64	0,0185
		CV%	153,46	114,29	74,31	51,70	30,05	30,00	53,91	37,92	55,60	19,78	21,2192
		Минимальное	0,00	0,05	4,19	75,32	2635,48	2649,27	0,09	338,78	0,67	5,51	0,0603
		Медианное	0,34	14,03	218,33	899,23	5093,43	5104,27	0,25	851,12	2,00	8,40	0,0825
		Максимальное	6,89	121,36	732,48	2008,09	9819,52	9864,26	0,86	2204,05	5,00	11,50	0,1257

		Среднее геометри-ческое		10,39	161,18	776,17	5121,92	5136,57	0,25	813,81	1,69	8,12	0,0854

Таблица 7. Соотношения, 90% геометрические доверительные интервалы, CV_{WR} (методика FDA)

PK параметр	**Соотношение[1] (%)**	**90% нижний C.I.[2] (%)**	**90% верхний C.I.[2] (%)**	**95% верхние доверительные пределы[3] (%)**	**CV_{WR} (%)**
$Ln(AUC_{0-t})$	96,79	92,63	101,15	-	15,70
$Ln(AUC_{0-inf})$	96,81	92,66	101,14	-	15,68
$Ln(C_{max})$	104,65	97,04	112,84	-	23,74

[1] Рассчитано с использованием средних значений, полученных методом наименьших -квадратов, согласно формуле: $e^{(DIFFERENCE)} \times 100$.

[2] 90% геометрический доверительный интервал с использованием ln-трансформированных данных.

[3] Подход ABE с масштабированием границ.

Пример 6

Эффективность римегепанта: результаты и анализ из клинического испытания BHV3000-301, описанного в примере 2.

Цели

Сравнение эффективности, безопасности и переносимости римегепанта в виде 75 мг пероральной таблетки с плацебо при неотложном лечении мигрени у взрослых.

Методы

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (исследование 301, NCT03235479) могли принимать участие взрослые возрастом ≥18 лет по меньшей мере с 1 годом мигрени по критериям ICHD 3-бета в анаменезе. После 3-28-суточного периода скрининга субъектов рандомизировали для получения римегепанта 75 мг или соответствующего плацебо и инструктировали по лечению одного приступа мигрени 1 дозой замаскированного исследуемого лекарственного средства (римегепант или плацебо), когда головная боль достигала умеренной или сильной интенсивности. Составными главными конечными точками являлись свобода от боли через 2 часа после приема дозы и свобода от наиболее тягостного симптома (MBS) через 2 часа после приема дозы. Оценки безопасности включали неблагоприятные явления (AE), ECG, показатели жизненно важных функций, измерения физических характеристик и стандартные лабораторные тесты, в том числе оценку функции печени. Если не указано иное, значения представлены в виде среднего значения ±SD.

Результаты

В общей сложности 1162 субъекта рандомизировали для получения римегепанта (n=582) или плацебо (n=580), и 1084 оценивали в отношении эффективности (римегепант n=543, плацебо n=541). Субъекты имели средний возраст, составляющий 41,6±12,2 года, 85,5% являлись женщинами и имели в анамнезе 4,7±1,8 приступов в месяц. Через 2 часа после приема дозы получавшие обработку римегепантом пациенты имели более высокие показатели свободы от боли, чем получавшие обработку плацебо пациенты (19,2% в сравнении с 14,2%, *P*=0,0298), с большей вероятностью являлись свободными от MBS (36,6% в сравнении с 27,7%, *P*=0,0016); и имели более высокие показатели облегчения боли (56,0% в сравнении с 45,7%, *P*=0,0006). Однократная доза римегепанта без применения препарата резервной терапии демонстрировала превосходство по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли и облегчения боли от 2 до 48 часов после приема дозы (*P*=0,013 и *P*=0,0003, соответственно). При измерении функциональной нетрудоспособности большая доля

получавших лечение римегепантом пациентов достигали нормального функционирования через 2 часа (P<0,0001).

Профили безопасности и переносимости у римегепанта были аналогичными плацебо. Наиболее частыми AE были тошнота (0,9%, 5/546 в сравнении с 1,1%, 6/549) и головокружение (0,7%, 4/546 в сравнении с 0,4%, 2/549). Уровни ALT или AST в сыворотке крови выше верхней границы нормы (ULN) наблюдали у 2,0% (11/546) и 3,6% (20/549) из субъектов, получавших обработку римегепантом и плацебо, соответственно. Один субъект в группе римегепанта (0,2%) и 1 субъект в группе плацебо (0,2%) имели уровень трансаминазы, 3-кратно превышающий ULN, и ни один субъект в любой из групп не имел уровень, 5-кратно превышающий ULN. Не наблюдали повышений уровней билирубина более чем в 2 раза больше ULN. Серьезные AE (SAE) наблюдали у 0,4% (n=2) субъектов в группе римегепанта и 0,2% (n=1) в группе плацебо. Определили, что ни один SAE не был связан с исследуемым лекарственным средством. Оба субъекта с SAE в группе римегепанта не получали дозы до возникновения SAE.

Выводы

Значительные и продолжительные клинические эффекты наблюдали с однократной дозой римегепанта в отношении нескольких показателей результатов, в том числе свободы от боли, свободы от MBS, облегчения боли и возвращения к нормальному функционированию. 75 мг пероральная таблетка римегепанта демонстрировала благоприятную переносимость и безопасность, в том числе профиль безопасности для печени, подобный плацебо. Эти клинически значимые результаты дополняют благоприятные воздействия, наблюдаемые в идентичном исследовании фазы 3 (исследование 302) и предшествующем исследовании фазы 2b. Римегепант может в перспективе предложить пациентам новый подход к неотложному лечению мигрени.

Конечные точки	Римегепант, 75 мг	Плацебо	P-значение[a]
Составные главные			
Свобода от боли через 2 часа	19,2% [104/543]	14,2% [77/541]	0,0298
Свобода от MBS через 2 часа	36,6% [199/543]	27,7% [150/541]	0,0016
Выбранные вторичные			
Свобода от фотофобии через 2 часа	34,9% [164/470]	24,8% [120/483]	0,0005

Свобода от фонофобии через 2 часа	38,6% [133/345]	30,9% [113/366]	0,0299
Облегчение боли через 2 часа	56,0% [304/543]	45,7% [247/541]	0,0006
Свобода от тошноты через 2 часа	46,9% [149/318]	41,6% [134/322]	0,1815
Длительное облегчение боли, 2-24 часа	38,9% [211/543]	27,9% [151/541]	0,0001

MBS - наиболее тягостный симптом

[a] Конечные точки тестировали иерархически в показанном порядке при P=0,05

Результаты из примера 6 также представлены на фиг. 3.

Пример 7

Эффективность римегепанта: результаты и анализ из клинического испытания BHV3000-302, описанного в примере 3.

Цели

Сравнение эффективности, безопасности и переносимости римегепанта в виде 75 мг пероральной таблетки с плацебо при неотложном лечении мигрени у взрослых.

Методы

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (исследование 302, NCT03237845) могли принимать участие взрослые возрастом ≥18 лет по меньшей мере с 1 годом мигрени по критериям ICHD 3-бета в анаменезе. После 3-28-суточного периода скрининга субъектов рандомизировали для получения римегепанта 75 мг или соответствующего плацебо и инструктировали по лечению одного приступа мигрени 1 дозой замаскированного исследуемого лекарственного средства (римегепант или плацебо), когда головная боль достигала умеренной или сильной интенсивности. Составными главными конечными точками являлись свобода от боли через 2 часа после приема дозы и свобода от наиболее тягостного симптома (MBS) через 2 часа после приема дозы. Оценки безопасности включали неблагоприятные явления (AE), ECG, показатели жизненно важных функций, измерения физических характеристик и стандартные лабораторные тесты, в том числе оценку функции печени. Если не указано иное, значения представлены в виде среднего значения ±SD.

Результаты

В общей сложности 1186 субъекта рандомизировали для получения римегепанта (n=594) или плацебо (n=592), и 1072 оценивали в отношении эффективности (римегепант n=537, плацебо n=535). Субъекты имели средний возраст, составляющий 40,6±12,0 года, 88,7% являлись женщинами и имели в анамнезе 4,6±1,8 приступов в месяц. Через 2 часа после приема

дозы получавшие обработку римегепантом пациенты имели более высокие показатели свободы от боли, чем получавших обработку плацебо пациентов (19,6% в сравнении с 12,0%, P=0,0006), с большей вероятностью являлись свободными от MBS (37,6% в сравнении с 25,2%, P<0,0001); и имели более высокие показатели облегчения боли (58,1% в сравнении с 42,8%, P<0,0001). Однократная доза римегепанта без применения препарата резервной терапии демонстрировала превосходство по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли и облегчения боли от 2 до 48 часов после приема дозы (P=0,0181 и P<0,0001, соответственно). При измерении функциональной нетрудоспособности большая доля получавших лечение римегепантом пациентов достигали нормального функционирования через 2 часа (P<0,0001).

Профили безопасности и переносимости у римегепанта были аналогичными плацебо. Наиболее частыми AE были тошнота (1,8%, 10/543 в сравнении с 1,1%, 6/543) и инфекция мочевыводящих путей (1,5%, 8/543 в сравнении с 1,1%, 6/543). Уровни ALT или AST в сыворотке крови выше верхней границы нормы (ULN) наблюдали у 2,4% (13/543) и 2,2% (12/543) из субъектов, получавших обработку римегепантом и плацебо, соответственно. Никто из субъектов в любой из групп обработки не имел уровень трансаминазы, более чем в 3 раза превышающий ULN, и не наблюдали оценки уровня билирубина, более чем в 2 раза превышающие ULN. Серьезные AE (SAE) наблюдали у 1 субъекта в группе римегепанта (боль в спине) и 2 субъектов в группе плацебо. Определили, что ни один SAE не был связан с исследуемым лекарственным средством.

Выводы

Значительные и продолжительные клинические эффекты наблюдали с однократной дозой римегепанта в отношении нескольких показателей результатов, в том числе свободы от боли, свободы от MBS, облегчения боли и возвращения к нормальному функционированию. 75 мг пероральная таблетка римегепанта демонстрировала благоприятную переносимость и безопасность, в том числе профиль безопасности для печени, подобный плацебо. Эти клинически значимые результаты дополняют благоприятные воздействия, наблюдаемые в исследовании 301. Римегепант может в перспективе предложить пациентам новый подход к неотложному лечению мигрени.

Конечные точки	Римегепант, 75 мг	Плацебо	P-значение[a]
Составные главные			
Свобода от боли через 2 часа	19,6% [105/537]	12,0% [64/535]	0,0006
Свобода от MBS через 2 часа	37,6% [202/537]	25,2% [135/535]	<0,0001
Выбранные вторичные			
Свобода от фотофобии через 2 часа	37,4% [183/489]	22,3% [106/477]	<0,0001
Свобода от фонофобии через 2 часа	36,7% [133/362]	26,8% [100/374]	0,0039
Облегчение боли через 2 часа	58,1% [312/537]	42,8% [229/535]	<0,0001
Свобода от тошноты через 2 часа	48,1% [171/355]	43,3% [145/336]	0,2084
Длительное облегчение боли, 2-24 часа	42,6% [229/537]	26,5% [142/535]	<0,0001

MBS - наиболее тягостный симптом

[a]Конечные точки тестировали иерархически в показанном порядке при P=0,05

Результаты из примера 7 также представлены на фиг. 4.

Пример 8

Клиническое испытание – BHV3000-303: фаза 3: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) в виде таблетки, распадающейся в полости рта, (ODT) для неотложного лечения мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT03461757)

Клиническое исследование фазы 3 проводили следующим образом с 1812 участниками.

Описание исследования

Краткое описание:

Цель данного исследования заключается в сравнении эффективности BHV-3000 (римегепант ODT) относительно плацебо у субъектов с острой мигренью

Состояние или заболевание	Вмешательство/лечение	Фаза
Мигрень	Лекарственное средство: римегепант Лекарственное средство: плацебо	Фаза 3

План исследования

Тип исследования:	интервенционный (клиническое испытание)
Фактическая численность включенных:	1812 участников
Распределение:	рандомизированное
Модель вмешательства:	параллельное назначение
Маскировка:	тройная (участник, медицинский работник, исследователь)
Основная цель:	лечение
Официальное название:	BHV3000-303: фаза 3, двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание безопасности и эффективности BHV-3000 (римегепанта) в виде таблетки, распадающейся в полости рта, (ODT) для неотложного лечения мигрени
Дата фактического начала исследования:	27 февраля 2018 года
Дата фактического завершения оценки основных показателей:	8 октября 2018 года
Дата фактического завершения исследования:	15 октября 2018 года

Группы и вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальная: группа 1: BHV-3000 (активное средство)	Лекарственное средство: римегепант BHV-3000 (римегепант) 75 мг (ODT)
Сравнительная с плацебо: группа 2: сравнительное лекарственное средство-плацебо	Лекарственное средство: плацебо

75 мг соответствующая ODT

плацебо

Показатели результатов

Основные показатели результатов:

1. Свободу от боли с римегепантом по сравнению с плацебо при неотложном лечении мигрени будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии боли через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

Боль будут измерять по 4-балльной шкале Ликерта (0=нет, 1=слабая, 2=умеренная, 3=сильная)

2. Свободу от наиболее тягостного симптома (MBS) с римегепантом по сравнению с плацебо будут измерять с использованием количества оцениваемых субъектов, которые сообщают об отсутствии у них MBS через 2 часа после приема дозы. [Временные рамки: два часа после приема дозы]

MBS (тошноту, фонофобию или фотофобию) будут измерять с использованием двоичной шкалы (0=отсутствует, 1=присутствует).

Вторичные показатели результатов:

1. Измерение показателей для римегепанта по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли через 2 часа после приема дозы в тех случаях, когда сообщали о боли на умеренном или сильном уровне на этапе включения, а затем сообщали об отсутствии боли или о слабом ее уровне. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

2. Функциональная шкала нетрудоспособности [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Субъекты сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности

3. Римегепант по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не используют никаких

препаратов резервной терапии и не испытывают какой-либо умеренной или тяжелой головной боли в течение этого периода. [Временные рамки: 2 часа - 24 часа после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

4. Длительная свобода от наиболее тягостного симптома в течение периода от 2 до 24 часов, оцениваемая с использованием количества субъектов, которые не испытывают свой наиболее тягостный симптом в течение указанного периода времени. [Временные рамки: 2 - 24 часа после приема дозы]

Наиболее тягостный симптом

5. Показатели для римегепанта по сравнению с плацебо в отношении вероятности потребности в препарате резервной терапии будут оценивать на основании количества субъектов, которые принимали препарат резервной терапии в течение 24 часов после введения исследуемого препарата (BHV3000 или плацебо). [Временные рамки: до 24 часов после приема дозы]

Потребность в препарате резервной терапии

6. Длительная способность к функционированию на нормальном уровне, измеренная по функциональной шкале нетрудоспособности [Временные рамки: 2 - 24 часа после приема дозы]

Субъекты сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности

7. Римегепант по сравнению с плацебо в отношении длительного облегчения боли за период с 2 по 48 часов с использованием количества субъектов, которые не используют какие-либо препараты резервной терапии и не испытывают умеренную-сильную головную боль. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

8. Римегепант по сравнению с плацебо в отношении свободы от боли, от наиболее тягостного симптома в течение 2-48 часов после приема дозы. [Временные рамки: 2 - 48 часов после приема дозы]

Наиболее тягостный симптом

9. Длительная способность к функционированию на нормальном уровне, измеренная по функциональной шкале нетрудоспособности [Временные рамки: 2 - 48 часов после приема дозы]

Субъекты сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности

10. Римегепант по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии фотофобии через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фотофобии при головной боли на этапе включения [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от фотофобии

11. Функциональная шкала нетрудоспособности [Временные рамки: 90 минут после приема дозы]

Субъекты сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности

12. Римегепант по сравнению с плацебо в отношении длительного облегчения боли через 90 минут с использованием количества субъектов, которые не используют какие-либо препараты резервной терапии и не испытывают умеренную-сильную головную боль. [Временные рамки: 90 минут после приема дозы]

Облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

13. Римегепант по сравнению с плацебо за период с 2 по 24 часа с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа -24 часа после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

14. Длительная свобода от наиболее тягостного симптома через 90 минут, оцениваемая с использованием количества субъектов, которые не испытывают свой наиболее тягостный симптом в течение указанного периода времени. [Временные рамки: 90 минут после приема дозы]

Наиболее тягостный симптом

15. Показатели для римегепанта по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли через 90 минут после приема дозы будут измерять с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 90 минут после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки

16. Римегепант по сравнению с плацебо на основании включенного в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии фонофобии через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии фонофобии при головной боли на этапе включения [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от фонофобии

17. Римегепант по сравнению с плацебо в отношении длительной свободы от боли за период с 2 по 48 часов будут измерять с использованием количества субъектов, которые не испытывают какой-либо головной боли в течение представляющего интерес периода времени. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Длительная свобода от боли, измеренная согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабая, умеренная, сильная)

18. Измерить показатели для римегепанта по сравнению с плацебо в отношении облегчения боли через 60 минут после приема дозы в тех случаях, когда сообщали о боли на умеренном или сильном уровне на этапе включения, а затем сообщали об отсутствии боли или о слабом ее уровне. [Временные рамки: 60 минут после приема дозы]

Длительное облегчение боли, измеренное согласно 4-балльной числовой шкале оценки (нет, слабое, умеренное, сильное)

19. Функциональная шкала нетрудоспособности [Временные рамки: 60 минут после приема дозы]

Субъекты сообщают о своем состоянии как о «нормальном» на функциональной шкале нетрудоспособности

20. Свободу от тошноты будут определять на основании включения в таблицу количества субъектов, которые сообщают об отсутствии тошноты через 2 часа после приема дозы, в подгруппе субъектов, которые сообщали о наличии тошноты при головной боли на этапе включения. [Временные рамки: 2 часа после приема дозы]

Свобода от тошноты

21. Оценить количество субъектов, которые свободны от боли через 2 часа после приема дозы, а затем имеют головную боль любой степени тяжести (ответ 1, 2 или 3 по 4-балльной шкале в течение 48 часов после введений исследуемого препарата, римегепанта или плацебо. [Временные рамки: 2 часа - 48 часов после приема дозы]

Возвращение боли

Дополнительные детали, относящиеся к клиническому исследованию, в том числе критерии отбора, контакты и места расположения, а также больше информации можно найти по адресу www.clinicaltrials.gov for ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03461757.

Пример 9

Результаты клинического испытания, описанного в примере 8, кратко изложены ниже.

Исследование 303 достигало своих составных главных конечных точек в виде свободы от боли и свободы от наиболее тягостного симптома (MBS) через 2 часа с использованием однократной дозы (таблица 8). Важно, что пациенты, получавшие обработку ODT составом римегепанта Zydis в соответствии с настоящим изобретением, стали количественно отличаться от плацебо в отношении облегчения боли уже через 15 минут и демонстрировали статистическую значимость к 60 минутам ($p<0,0001$) (см. фиг. 5). На фиг. 5 показан процент пациентов, испытывающих облегчение боли от 0 до 2 часов после приема дозы, для пациентов, которые принимали однократную дозу 75 мг римегепанта ODT Zydis или плацебо. Данные представляют собой исследовательские оценки Каплана-Мейера, причем облечение боли определено как пациенты, которые либо имеют слабую боль, либо не имеют боли в течение определенного интервала. Цензурировали субъектов, которые принимали препарат резервной терапии или не явились на прием при последующем наблюдении в течение определенного интервала. Кроме того, существенно больший процент пациентов, получавших обработку ODT Zydis римегепанта, возвращался к нормальному функционированию в течение 60 минут по сравнению с плацебо ($p<0,002$). Продолжительное клиническое благоприятное воздействие наблюдали в течение 48 часов в отношении облегчения боли ($p<0,001$), свободы от боли ($p<0,001$), наиболее тягостного симптома ($p<0,001$), функциональной нетрудоспособности ($p<0,003$) и нескольких других вторичных конечных точек после однократной дозы римегепанта по сравнению с плацебо. Подавляющее большинство пациентов, получавших обработку ODT Zydis римегепанта (85%), не использовали никаких препаратов резервной терапии.

Таблица 8. Исследование 303: свобода от боли и свобода от наиболее тягостного симптома

Конечная точка через 2 часа	**Римегепант** (N=669)	**Плацебо** (N=682)	**Различие**	**Скорректированное p-значение**
Свобода от боли	21,2%	10,9%	10,3%	<0,0001
Свобода от MBS[1]	35,1%	26,8%	8,3%	0,0009

В исследовании 303 ODT Zydis римегепанта статистически отличалась от плацебо в отношении двух составных главных конечных точек, а также первые 21 последовательных вторичных показателей результатов предварительно указывали в иерархическом тесте (p-значения<0,05). Ожидается, что эти вторичные показатели результатов и дополнительные исследуемые показатели результатов в этом исследовании будут представлены в предстоящих научных конференциях в 2019 году.

Безопасность и переносимость римегепанта в исследовании 303 соответствовала профилю, ранее наблюдаемому в исследовании 301 (пример 2) и 302 (пример 3). В таблице 9 представлены объединенные данные безопасности во всех трех испытаниях. Ни одно неблагоприятное явление (AE) не происходило в группе римегепанта с частотой возникновения выше 1,6%, и суммарные частоты AE были аналогичными плацебо. Что касается функциональных проб печени, один пациент, получавший обработку плацебо, и один пациент, получавший обработку римегепантом, демонстрировал LFT>3× ULN в исследовании 303. Объединенные результаты функциональных проб печени в трех базовых клинических испытаниях (n=3556), которые проводили до настоящего времени, демонстрировали, что римегепант был подобным плацебо в том, что касается уровней аминотрансфераз (ALT или AST) выше верхней границы нормы (ULN) и отсутствия пациентов, имеющих повышения уровней билирубина, 2-кратно превышающих ULN (таблица 10).

Таблица 9. Объединенные данные по безопасности и неблагоприятным явлениям (AE).

Полный набор данных по AE из исследований 301, 302 и 303 от пациентов, сообщавших об AE в течение 48 часов после приема дозы с частотой возникновения ≥1%

Неблагоприятное явление	**Римегепант** (n=1771)	**Плацебо** (n=1785)
≥1 AE в период исследования*	252 (14,2%)	209 (13,2%)
Тошнота	26 (1,5%)	15 (0,8%)
UTI	21 (1,2%)	12 (0,7%)
SAE**	3 (0,2%)	3 (0,2%)

*Без других отдельных AE ≥1% у получавших обработку римегепантом субъектов, помимо перечисленных в таблице. Включает в себя все AE без определения связанности с лекарственным средством.

**Без связанных с лекарственным средством серьезных неблагоприятных явлений (SAE). 2 из субъектов с SAE в группе римегепанта и 1 в группе плацебо не принимали дозу до возникновения SAE.

Таблица 10. Объединенный профиль функциональных проб печени (LFT): полный набор данных по результатам LFT из исследований 301, 302 и 303*

ALT или AST	**Римегепант** (n=1771)	**Плацебо** (n=1785)
> ULN[1]	48 (2,7%)	52 (2,9%)
> 3× ULN	2 (0,1%)	2 (0,1%)
> 5× ULN	1 (0,06%)[2]	0
> 10× ULN	0	0
> 20× ULN	0	0

[1]Верхняя граница нормы; ALT - аланин-аминотрансфераза; AST - аспартат-аминотрансфераза

[2]Повышение уровня AST, не связанное в лекарственным средством по мнению исследователя: субъект недавно начал заниматься тяжелой атлетикой, при этом результаты лабораторных исследований соответствуют повреждению мышц

*Категории AST/ALT не являются взаимоисключающими; отсутствие повышений уровней билирубина >2×ULN в исследованиях 301, 302 и 303

Дополнительные результаты из клинического испытания, описанного в примере 8 (исследование 303), представлены в таблицах 11, 12 и на фиг. 6.

Таблица 11

ПОРЯДОК	Главные конечные точки	Римегепант	Плацебо	Р-значение
Главная, 1	Боль через 2 часа	21,2%	10,9%	<0,0001
Главная, 2	MBS через 2 часа	35,1%	26,8%	0,0009
ПОРЯДОК ВТОРИЧНЫХ	Вторичные конечные точки	BHV	PBO	Р-значение
1	Облегчение боли через 2 часа	59,3%	43,3%	<0,0001
2	Функциональная нетрудоспособность через 2 часа	38,1%	25,8%	<0,0001
3	Длительное облегчение боли в течение 2-24 часов	47,8%	27,7%	<0,0001
4	MBS 2-24	27,1%	17,7%	<0,0001
5	Вероятность приема препаратов резервной терапии за 24 часа	14,2%	29,2%	<0,0001
6	Функциональная нетрудоспособность 2-24	29,6%	16,9%	<0,0001
7	Длительное облегчение боли в течение 2-48 часов	42,2%	25,2%	<0,0001
8	MBS 2-48	23,2%	16,4%	0,0018
9	Функциональная нетрудоспособность 2-48	26,0%	15,4%	<0,0001
10	Фотофобия через 2 часа	33,4%	24,5%	0,0007

11	Функциональная нетрудоспособность через 90 минут	30,2%	21,3%	0,0002
12	Облегчение боли через 90 минут	49,6%	37,2%	<0,0001
13	Длительная свобода от боли в течение 2-24 часов	15,7%	5,6%	<0,0001
14	Свобода от MBS через 90 минут	27,4%	21,5%	0,0128
15	Свобода от боли через 90 минут	15,1%	7,3%	<0,0001
16	Фонофобия через 2 часа	41,7%	30,2%	0,0003
17	Длительная свобода от боли в течение 2-48 часов	13,5%	5,4%	<0,0001
18	Облегчение боли через 60 минут	36,8%	31,2%	0,0314
19	Функциональная нетрудоспособность через 60 минут	22,3%	15,8%	0,0025
20	Тошнота через 2 часа	51,0%	45,2%	0,0898
21	Возвращение боли 2-48	36,6%	50,0%	0,0577

Таблица 12

Исследование римегепанта (BHV-3000) фазы 3 - исследование 303 **Длительное облегчение боли[1] от 2, 3 и 4 до 24 или 48 часов**				
	Длительное облегчение боли	Римегепант n=669	Плацебо n=682	p-значение
24 часа	2-24 часа	47,8%	27,7%	<0,0001
	3-24 часа	56,4%	33,1%	<0,0001
	4-24 часа	61,7%	36,8%	<0,0001
48 часов	2-48 часов	42,2%	25,2%	<0,0001
	3-48 часов	49,9%	29,8%	<0,0001
	4-48 часов	54,7%	33,0%	<0,0001
[1] длительное облегчение боли определено как пациенты, которые либо имеют слабую боль, либо не имеют боли в течение определенного интервала без применения препарата резервной терапии. Анализы 3-24, 4-24, 3-48 и 4-48 являются исследовательскими				

Пример 10

Клиническое испытание – BHV3000-201: Открытое исследование безопасности при неотложном лечении мигрени (ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT 03266588)

Клиническое исследование фазы 2/3 проводят следующим образом приблизительно с 2000 участниками.

Описание исследования

Краткое описание

Цель данного исследования заключается в оценке безопасности и переносимости BHV3000 (римегепанта).

Состояние или заболевание	Вмешательство/лечение	Фаза
мигрень	лекарственное средство: римегепант	фаза 2, фаза 3

План исследования

Тип исследования:	интервенционный (клиническое испытание)
Расчетная численность включенных:	2000 участников
Модель вмешательства:	назначение одной группы
Маскировка:	нет (открытое)
Основная цель:	лечение
Официальное название:	многоцентровое открытое долговременное исследование безопасности BHV3000 при неотложном лечении мигрени
Дата фактического начала исследования:	30 августа 2017 года
Расчетная дата завершения оценки основных конечных показателей:	июль 2019 года
Расчетная дата завершения исследования:	июль 2019 года

Группы и вмешательства

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальная: римегепант	Лекарственное средство: римегепант 75 мг пероральная таблетка Другое название: BHV3000

Основные показатели результатов:

1. Оценка безопасности и переносимости римегепанта (BHV-3000) посредством измерения частоты и степени тяжести неблагоприятных явлений и случаев досрочного прекращения участия в исследовании вследствие неблагоприятных явлений [Временные рамки: 52 недели] Количество субъектов с возникшими во время лечения неблагоприятными явлениями, которые оценивали с помощью лабораторных анализов, ЭКГ, по результатам физического осмотра (безопасность и переносимость)

Вторичные показатели результатов:

1. ALT или AST >3×ULN при повышенном общем билирубине >2×ULN [Временные рамки: 52 недели] в функциональных пробах печени

2. связанные с печенью неблагоприятные явления и связанные с печенью неблагоприятные явления, которые приводят к досрочному прекращению участия в исследовании [Временные рамки: 52 недели] неблагоприятные явления, связанные с печенью

Дополнительные детали, относящиеся к клиническому исследованию, в том числе критерии отбора, контакты и места расположения, а также больше информации можно найти по адресу www.clinicaltrials.gov по идентификатору ClinicalTrials.gov: NCT03266588.

Пример 11

Результаты клинического испытания, описанного в примере 10, кратко изложены ниже.

Исследование BHV3000-201 демонстрировало первоначальные положительные результаты. Промежуточный анализ (блокировка базы данных от 21 ноября 2018 года) демонстрировал, что безопасность и переносимость продолжительного приема доз римегепанта у пациентов с мигренью согласуется с профилем, наблюдаемым в исследованиях фаз 1-3 до настоящего времени. Пациентам позволяли лечить приступы мигрени всех степеней тяжести (от слабой до сильной) вплоть до одного раза в сутки в течение всего года. Первоначальные результаты для безопасности для печени и переносимости 75 мг римегепанта у участников исследования основываются как на анализе неблагоприятных явлений, так и на регулярно запланированных функциональных пробах печени. Промежуточные данные для печени анализировались сторонней и независимой комиссией экспертов по изучению печени. Отсутствовали случаи поражения печени, оцененные как вероятно связанные с исследуемым лекарственным средством, и не было идентифицировано случаев закона Хая. Комиссия сделала вывод, что на данный момент не было выявлено сигнала об опасности для печени, в том числе в подгруппе пациентов с почти ежедневным приемом доз (≥ 15 доз/месяц). В целом, отметили, что по сравнению с испытаниями лечения мигрени лекарственными средствами, отличными от римегепанта, присутствовала очень низкая частота возникновения общих повышений аномалий функциональных проб печени у пациентов, получавших лечение римегепантом (1,0% частота появления ALT или AST в сыворотке крови на уровне >3×ULN). Субъекты будут продолжать участие в исследовании 201, при этом анализы дополнительных данных будут направлены в NDA, а также требуемые обновления данных по безопасности за 120-суточный период.

Дополнительно к промежуточному анализу безопасности данные от субъектов оценивали для определения уменьшений числа дней с головной болью в месяц. Данные,

представленные в таблице демонстрируют, что пациенты испытывали головную боль меньшее число дней в месяц во время приема римегепанта в ходе их фазы лечения по сравнению с их фазой наблюдения в исследовании. Например, из 1731 субъектов 683 (39,5%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 20%, 602 (34,8%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 25%, 523 (30,2%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 30%, 442 (25,5%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 35%, 362 (20,9%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 40%, 287 (16,6%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 45%, 226 (13,1%) имели уменьшение количества дней с головной болью в месяц по меньшей мере на 50%. Этот результат являлся удивительным и неожиданным, и он указывает на то, что римегепант может функционировать как средство для профилактического лечения для мигрени, а также как средство для неотложного лечения. Уменьшения среднего количества дней с головной болью в месяц наблюдали, начиная уже с первого месяца, и они продолжались в последующие месяцы терапии.

Соответственно, согласно настоящему изобретению представляется возможным осуществлять лечение пациентов, которые страдают от мигреневых головных болей, посредством введения пациенту римегепанта в дозе, например, 75 мг, и с частотой, например, один раз в месяц, два раза в месяц, три раза в месяц, четыре раза в месяц, пять или более раз в месяц, десять или более раз в месяц, пятнадцать или более раз в месяц, эффективное для уменьшения количества головных болей в месяц, например, 20% или большего уменьшения количества.

Таблица 13. BHV-3000-201: процентное снижение количества приступов мигрени в месяц

	Группа включенных в исследование (2-8)	Группа включенных в исследование (9-14)	Группа включенных в исследование (4-14)	Всего
Общее процентное снижение				
n	1004	458	269	1731
>= 20,0% снижение	353 (35,2)	171 (37,3)	159 (59,1)	683 (39,5)
>= 25,0% снижение	308 (30,7)	150 (32,8)	144 (53,5)	602 (34,8)
>= 30,0% снижение	268 (26,7)	125 (27,3)	130 (48,3)	523 (30,2)
>= 35,0% снижение	224 (22,3)	101 (22,1)	117 (43,5)	442 (25,5)
>= 40,0% снижение	181 (18,0)	81 (17,7)	100 (37,2)	362 (20,9)
>= 45,0% снижение	144 (14,3)	60 (13,1)	83 (30,9)	287 (16,6)
>= 50,0% снижение	113 (11,3)	46 (10,0)	67 (24,9)	226 (13,1)

В данной заявке различные публикации упоминаются посредством ссылки на имя автора и дату, или на номер патента или номер публикации патента. Раскрытия этих публикаций таким образом включены в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте для более полного описания уровня техники, который известен специалистам в данной области техники по состоянию на дату изобретения, описанного и заявленного в данном документе. Тем не менее, цитирование упоминаемых источников в данном документе не следует толковать как подтверждение того, что такой источник является предшествующим уровнем техники настоящего изобретения.

Специалисты в данной области техники поймут или будут способны определить многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе, с помощью не более, чем стандартного проведения экспериментов. Такие эквиваленты рассматриваются как находящиеся в рамках объема настоящего изобретения и охвачены следующими пунктами формулы изобретения. Например, можно использовать фармацевтически приемлемые соли, отличные от специально раскрытых в описании и примерах в данном документе. Более того, предполагается, что конкретные элементы в рамках перечней элементов или подгруппы элементов в рамках более крупных групп элементов можно комбинировать с другими конкретным элементами, подгруппами элементов или более крупными группами элементов независимо от того, присутствует ли в данном документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения снижения количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента по меньшей мере на 20%.

2. Способ по п. 1, причем снижение количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента составляет по меньшей мере 30%.

3. Способ по п. 2, причем снижение количества приступов мигрени в месяц у указанного пациента составляет по меньшей мере 40%.

4. Способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения свободы от боли с фармацевтической композицией, приблизительно на 30% большей, чем с плацебо.

5. Способ по п. 1, причем свобода от боли с фармацевтической композицией является по меньшей мере приблизительно на 50% большей, чем с плацебо.

6. Способ по п. 4, причем свобода от боли с фармацевтической композицией является приблизительно на 30-75% большей, чем с плацебо.

7. Способ по п. 6, причем свобода от боли с фармацевтической композицией является от приблизительно 35-65% большей, чем с плацебо.

8. Способ лечения мигрени у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли, с целью обеспечения свободы от MBS с фармацевтической композицией, приблизительно на 30% большей, чем с плацебо.

9. Способ по п. 8, причем свобода от MBS с фармацевтической композицией является по меньшей мере приблизительно на 40% большей, чем с плацебо.

10. Способ по п. 8, причем свобода от MBS с фармацевтической композицией является приблизительно на 30-50% большей, чем с плацебо.

11. Способ по п. 4, который обеспечивает AUC_{0-t}, составляющую приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл).

12. Способ по п. 4, который обеспечивает C_{max}, составляющую приблизительно 80-125% от 835 (нг/мл).

13. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли для того, чтобы обеспечить AUC_{0-t}, составляющую приблизительно 80-125% от 5000 (час*нг/мл).

14. Фармацевтическая композиция по п. 13, которая содержит приблизительно 75 мг римегепанта или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Фармацевтическая композиция по п. 13, причем римегепант имеет форму сесквигидрата гемисульфатной соли.

16. Фармацевтическая композиция по п. 13 в форме таблетки.

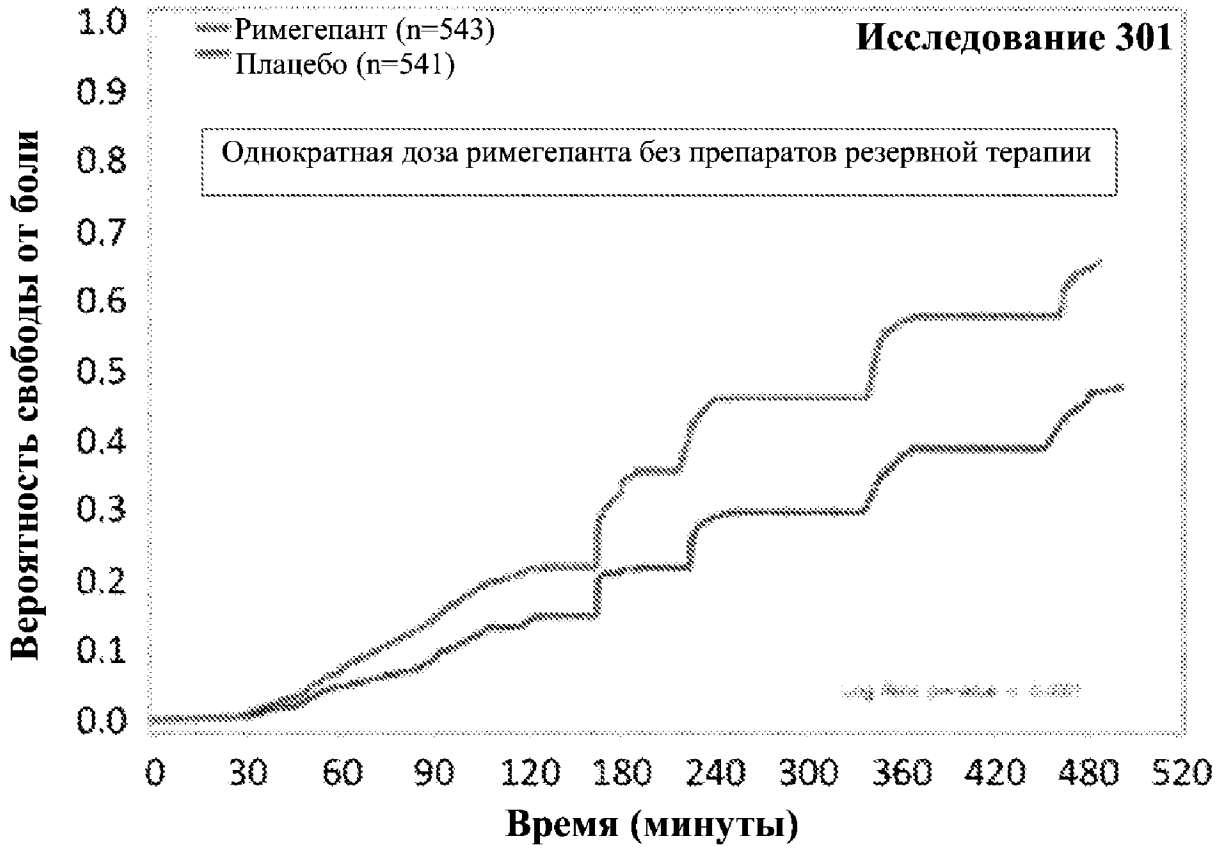
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, содержащая приблизительно от 50-60 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 30-35 мас. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 2-7 мас. % гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 3-7 мас. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 0,1-1,0 мас. % стеарата магния.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, содержащая приблизительно 57,1 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 33,4 мас. % микрокристаллической целлюлозы, приблизительно 4,0 мас. % гидроксипропилцеллюлозы, приблизительно 5,0 мас. % кроскармеллозы натрия и приблизительно 0,5 мас. % стеарата магния.

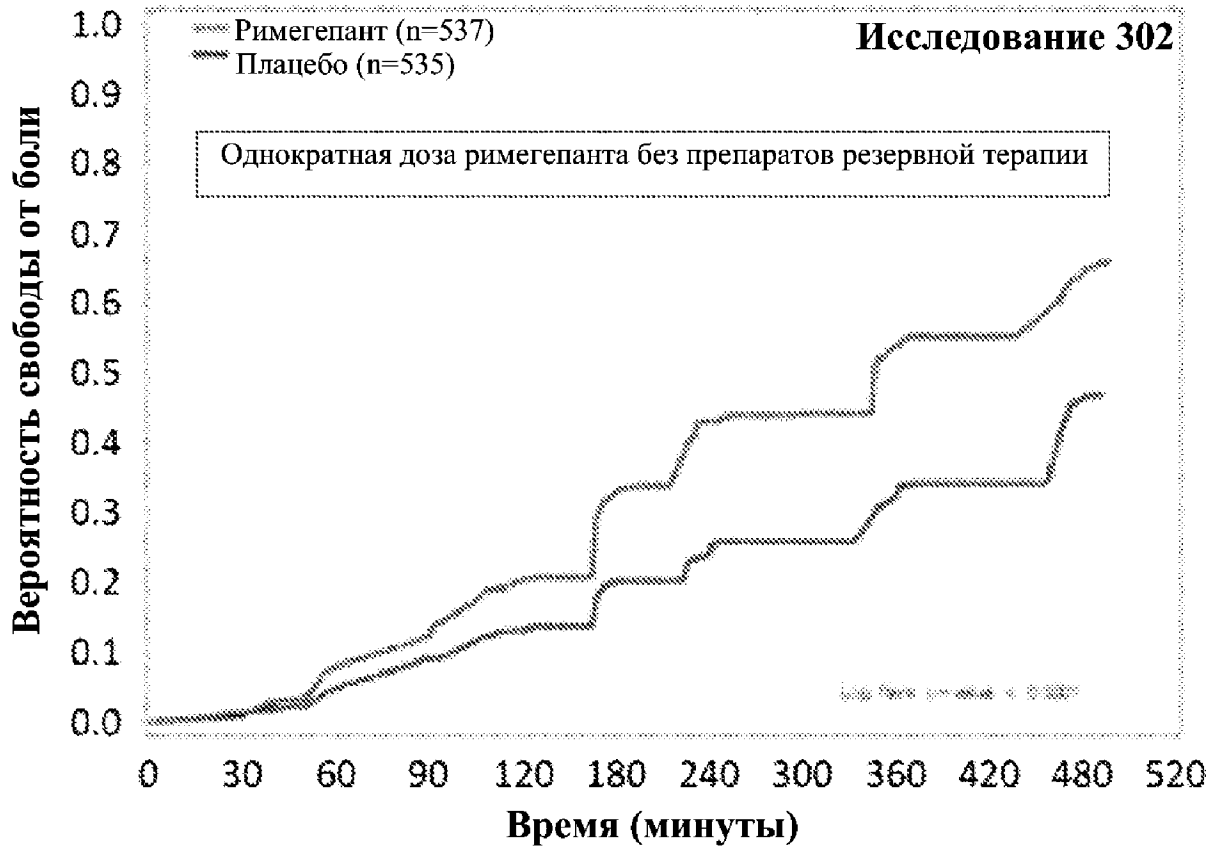
19. Фармацевтическая композиция по п. 13 в форме формованной твердой быстродиспергирующейся пероральной лекарственной формы.

20. Фармацевтическая композиция по. 19, содержащая приблизительно от 70-80 мас. % сесквигидрата гемисульфата римегепанта, приблизительно 10-20 мас. % рыбьего желатина, приблизительно 10-20 мас. % наполнителя и 0,1-5,0 мас. % ароматизатора.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, причем наполнитель представляет собой маннит.

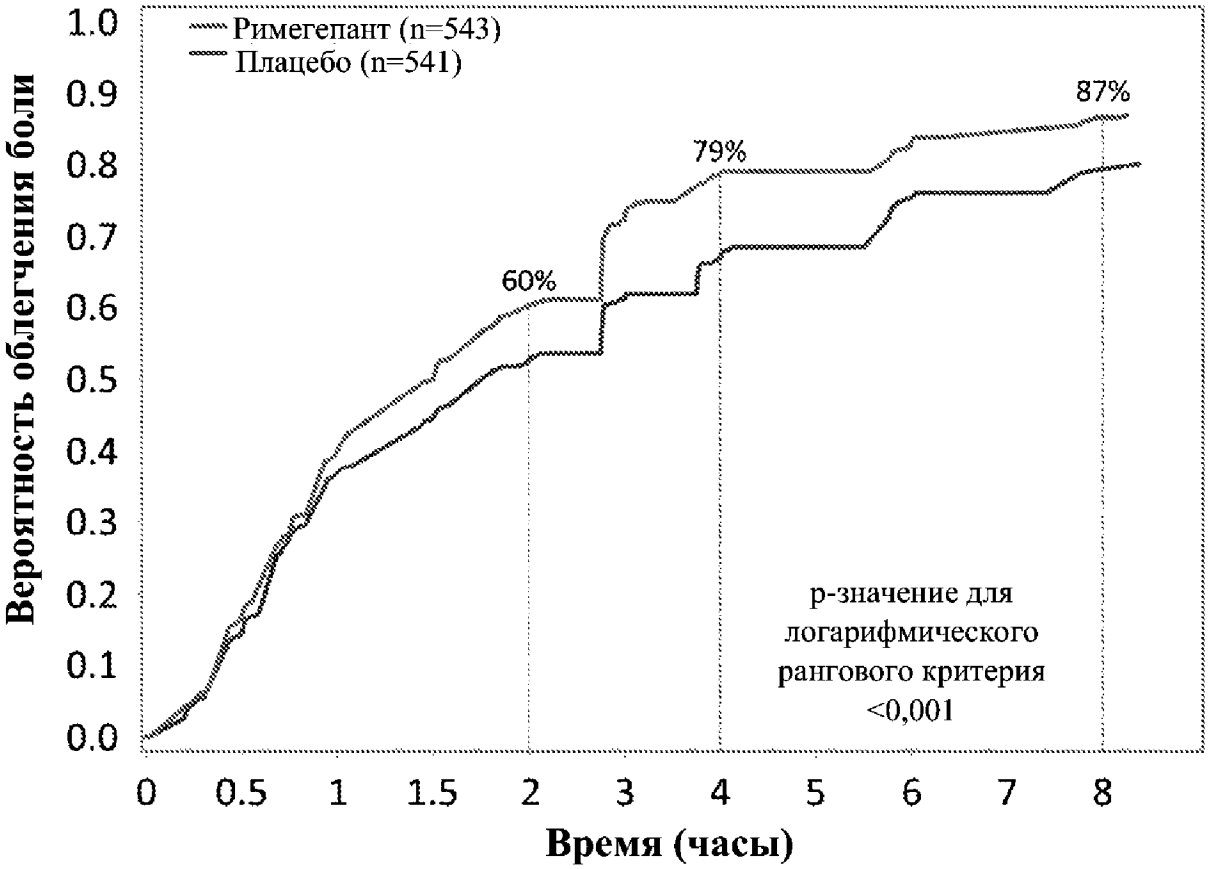

Римегепант (n=543)
Плацебо (n=541)
Исследование 301
Однократная доза римегепанта без препаратов резервной терапии
Вероятность свободы от боли
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
30
60
90
120
180
240
300
360
420
480
520
Время (минуты)

Фиг. 1


Римегепант (n=537)
Плацебо (n=535)
Исследование 302
Однократная доза римегепанта без препаратов резервной терапии
Вероятность свободы от боли
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
30
60
90
120
180
240
300
360
420
480
520
Время (минуты)

Фиг. 2

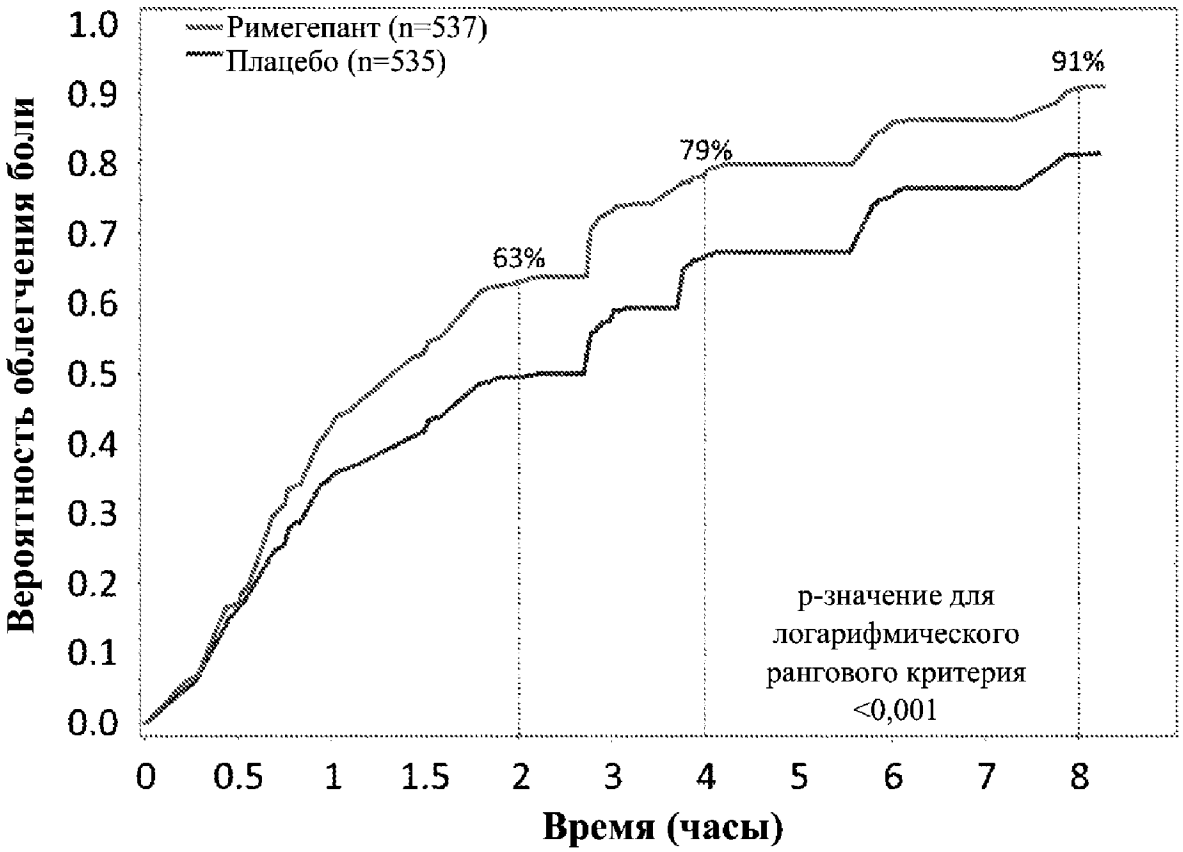
Исследование 301: Время для облегчения боли до 8 часов после приема дозы



Данные представляют собой оценки Каплана-Мейера для облегчения боли; цензурировали (не включали) субъектов, которые принимали препарат резервной терапии или не являлись на прием для последующего наблюдения в течение определенного периода

Фиг. 3

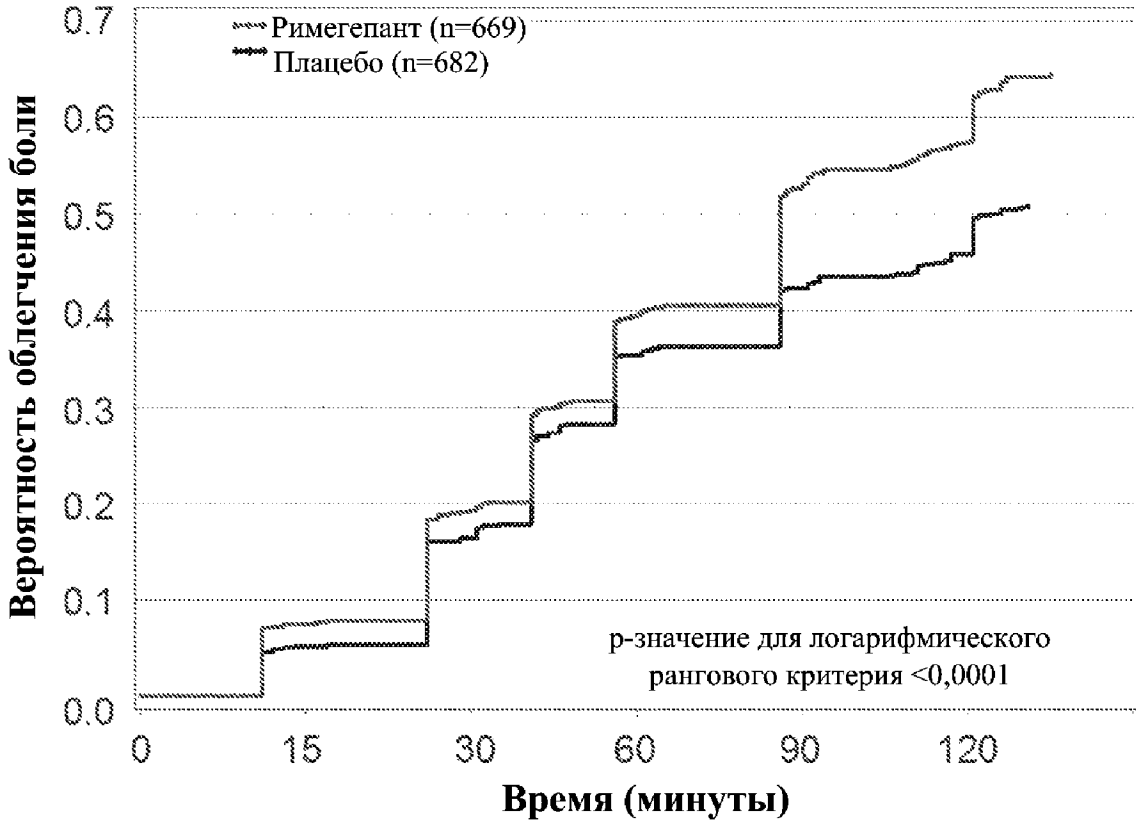
Исследование 302: Время для облегчения боли до 8 часов после приема дозы



Данные представляют собой оценки Каплана-Мейера для облегчения боли; цензурировали (не включали) субъектов, которые принимали препарат резервной терапии или не являлись на прием для последующего наблюдения в течение определенного периода

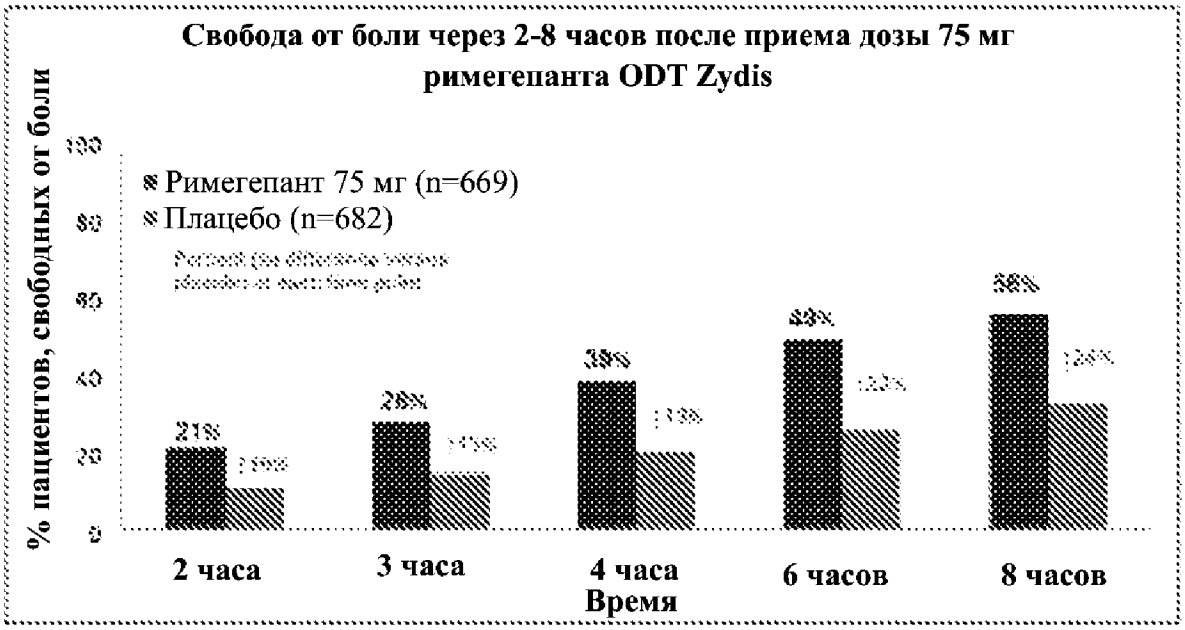
Фиг. 4

Исследование 303: Кривая Каплана-Мейера для облегчения боли в течение 2 часов после однократной дозы 75 мг римегепанта ODT Zydis



Фиг. 5

Исследование римегепанта (BHV-3000) фазы 3 – исследование 303, 75 мг римегепанта ODT Zydis



Фиг. 6