

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092482 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.30

(51) Int. Cl. A61K 31/401 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.04.12

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) 62/658,347

(32) 2018.04.16

(33) US

(86) PCT/US2019/027158

(87) WO 2019/204136 2019.10.24

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжао Юань, Наик Химаншу (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении представлены способы лечения с применением (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида и его фармацевтических солей.

202092482

A1

A1

202092482

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564795EA/026

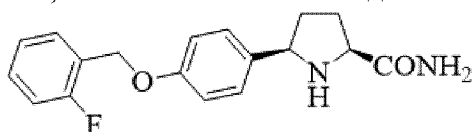
СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/658347, поданной 16 апреля 2018 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

(2S,5R)-5-(4-((2-фторбензил)окси)фенил)пирролидин-2-карбоксамид в данном документе, обозначаемый как соединение формулы (I):



(I)

, описан в патенте США № 7655693 как пригодный при лечении заболеваний и патологических состояний, опосредованных зависимой от состояния модуляцией Nav1.7 и/или других подтипов потенциалзависимых натриевых каналов.

Однако существует потребность в разработке улучшенных режимов дозирования для оптимизации лечения пациентов, страдающих такими расстройствами, как невралгия тройничного нерва, и для минимизации их инвалидизирующих симптомов.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, путем введения (5R)-5-(4-{[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, не получающему лечение ингибитором UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

В данном документе также предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, путем введения (5R)-5-(4-{[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, причем данный субъект получает лечение ингибитором UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день (OID). В других вариантах осуществления (5R)-5-(4-{[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день (BID). В еще одних вариантах осуществления (5R)-5-(4-{[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день (TID).

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 50 мг до около 400 мг.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой боль. В предпочтительных вариантах осуществления боль представляет собой невропатическую боль, такую как диабетическая невропатия; радикулит; неспецифическая боль в пояснице; болезненная пояснично-крестцовая радикулопатия; боль при рассеянном склерозе; фибромиалгия; невропатия, связанная с ВИЧ; постгерпетическая невралгия; невралгия тройничного нерва; или боль в результате физической травмы, ампутации, рака, токсинов или хронического воспалительного состояния.

Краткое описание графических материалов

На **Фиг. 1** проиллюстрированы графики моделирования ФК. Для всех доз C_{Trough} выше эффективных доз на животной модели воспаления. FCA5 соответствует пероральной дозе 5 мг/кг, которая полностью обращает вспять гипералгезию в модели воспаления, вызванного полным адъювантом Фрейда. FCA1, пероральная доза 1 мг/кг, была минимальной эффективной дозой в этой модели. TGN (невралгия тройничного нерва), PLSR (болезненная пояснично-крестцовая радикулопатия).

На **Фиг. 2** проиллюстрирован дизайн исследования дозировки 300/400 мг BID.

На **Фиг. 3** проиллюстрировано изменение SBP (A) и DBP (B) в амбулаторных условиях за 24 ч от исходного уровня к 36 дню.

На **Фиг. 4** проиллюстрировано доля наблюдений с изменениями SBP (A) или DBP (B) амбулаторных условиях за 24 ч на 36-й день по сравнению с исходным уровнем.

На **Фиг. 5** проиллюстрировано изменение SBP (A) и DBP (B) в стационарных условиях за 12 от исходного уровня к 35 дню.

На **Фиг. 6** проиллюстрированы профили средней арифметической ($\pm$ SD) концентрации в плазме для ВПВ074 (нг/мл) после лечения только ВПВ074 или в комбинации с вальпроевой кислотой. Воздействие ВПВ074 (AUC) увеличивалось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с введением только ВПВ074. Не было изменений в C_{max} . Элиминация продолжилась.

На **Фиг. 7** проиллюстрированы профили средней арифметической ($\pm$ SD) концентрации в плазме для полученного из UGT метаболита M13 ВПВ074 (нг/мл) после получения лечения только ВПВ074 или в комбинации с вальпроевой кислотой. Воздействие метаболита M13, производного от UGT (AUC и C_{max}), снизилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

На **Фиг. 8** проиллюстрированы профили средней арифметической ($\pm$ SD) концентрации в плазме для M14 (нг/мл) после лечения только ВПВ074 или в комбинации с вальпроевой кислотой. Воздействие метаболита M14 (AUC и C_{max}) повысилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

На **Фиг. 9** проиллюстрированы профили средней арифметической ($\pm$ SD)

концентрации в плазме для M16 (нг/мл) после лечения только ВПВ074 или в комбинации с вальпроевой кислотой. Воздействие метаболита M16 (AUC и C_{max}) повысилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в данном документе предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7 и/или другого подтипа потенциалзависимого натриевого канала, у пациента, нуждающегося в этом, путем введения (5R)-5-(4-[[2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-[[2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль, вводят один раз в день (OID). В других вариантах осуществления (5R)-5-(4-[[2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день (BID). В еще одних вариантах осуществления (5R)-5-(4-[[2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят три раза в день (TID).

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-[[2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 50 мг до около 400 мг. В некоторых таких вариантах осуществления доза может составлять от около 50 мг до около 400 мг, от около 75 мг до около 400 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 125 мг до около 400 мг, от около 150 мг до около 400 мг, от около 175 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 225 мг до около 400 мг, от около 250 мг до около 400 мг, от около 275 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 325 мг до около 400 мг, от около 350 мг до около 400 мг, от около 375 мг до около 400 мг, от около 50 мг до около 350 мг, от около 50 мг до около 325 мг, от около 50 мг до около 300 мг, от около 50 мг до около 275 мг, от около 50 мг до около 250 мг, от около 50 мг до около 225 мг, от около 50 мг до около 200 мг, от около 50 мг до около 175 мг, от около 50 мг до около 150 мг, от около 50 мг до около 125 мг, от около 50 мг до около 100 мг или от около 50 мг до около 75 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения доза может составлять около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 125 мг, около 150 мг, около 175 мг, около 200 мг, около 225 мг, около 250 мг, около 275 мг, около 300 мг, около 325 мг, около 350 мг, около 375 мг или около 400 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения доза составляет около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг или около 350 мг. В определенных других вариантах осуществления изобретения доза составляет около 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг или 250 мг. В определенных вариантах осуществления изобретения перечисленные выше дозы вводят один раз в день (OID). В других вариантах осуществления изобретения перечисленные выше дозы вводят два раза в день (BID). В

других вариантах осуществления перечисленные выше дозы вводят три раза в день (TID).

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид вводят в дозе около 200 мг два раза в день (BID) или в дозе около 150 мг, или около 250 мг три раза в день (TID). В определенных таких вариантах осуществления дозу около 150 мг вводят только субъекту, идентифицированному как отвечающему на лечение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом. В определенных вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид предложен в виде гидрохлоридной соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг два раза в день (BID), например, для лечения болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии (PLSR) у субъекта. В определенных таких вариантах осуществления дозу около 200 мг BID вводят только субъекту, идентифицированному как отвечающему на лечение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом. В определенных вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид предложен в виде гидрохлоридной соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 150 мг три раза в день (TID). В определенных таких вариантах осуществления дозу около 150 мг вводят только субъектам, идентифицированным как отвечающим на лечение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом. В определенных вариантах осуществления изобретения предложена гидрохлоридная соль (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 250 мг три раза в день (TID), например, для лечения невралгии тройничного нерва (TN) у субъекта, нуждающегося в этом. В определенных вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид предложен в виде гидрохлоридной соли.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу около 250 мг вводят субъекту, ранее не получавшему (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид. В альтернативных вариантах осуществления дозу около 250 мг вводят субъекту, ранее не получавшему дозу около 150 мг (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли, и при этом субъект идентифицировали как не отвечающий на лечение дозой 150 мг (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. В определенных вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид предложен в виде гидрохлоридной соли.

В данном документе также предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7 и/или другого подтипа потенциалзависимого натриевого канала у пациента, нуждающегося в этом, которые включают введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту в дозе от около 300 мг до около 400 мг два раза в день (BID). В некоторых таких вариантах осуществления изобретения режим дозирования может не приводить к клинически значимому изменению систолического артериального давления (SBP) и диастолического артериального давления (DBP) после дозирования в течение до 36 дней (см. результаты исследования, проиллюстрированные в Примере 4).

В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту женского пола вводят дозу около 300 мг BID. В дополнительных вариантах осуществления дозу около 300 мг BID вводят после дозировки около 400 мг BID в течение начального периода времени (такого как, например, приблизительно 1 неделя).

В других вариантах осуществления пациенту мужского пола вводят дозу около 400 мг BID.

В контексте данного документа фраза «вводят субъекту в дозе» означает, что форму свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида доставляется в указанном количестве. Например, если форму свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида «вводят в дозе около 150 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 150 мг свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если форму свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида «вводят в дозе около 250 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 250 мг свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если форму свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида «вводят в дозе около 300 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 300 мг свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если форму свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида «вводят в дозе около 400 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 400 мг свободного основания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Если (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид в форме гидрохлоридной соли «вводят в дозе около 150 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 167 мг гидрохлоридной соли (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид в форме гидрохлоридной соли «вводят в дозе около 200 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 223 мг гидрохлоридной соли (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид в форме гидрохлоридной соли «вводят в

дозе около 250 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 279 мг гидрохлоридной соли (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид в форме гидрохлоридной соли «вводят в дозе около 300 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 334 мг гидрохлоридной соли (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида. Кроме того, если (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид в форме гидрохлоридной соли «вводят в дозе около 400 мг» в форме таблетки, таблетка будет содержать около 446 мг гидрохлоридной соли (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида.

В данном документе также предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, включающие введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, который не получает лечение ингибитором UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

В некоторых вариантах осуществления изобретения способ дополнительно включает определение, получает ли субъект лечение ингибитором UGT. Если субъект получает лечение ингибитором UGT, то данный субъект может быть проинструктирован прекратить лечение ингибитором UGT до начала лечения с помощью (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Если, однако, субъект не получает лечения ингибитором UGT, субъект может быть проинструктирован не начинать лечение ингибитором UGT во время лечения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект, который получал лечение ингибитором UGT, получил инструкцию прекратить применение ингибитора UGT перед началом введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект может быть проинструктирован прекратить применение ингибитора UGT по меньшей мере за три недели до начала введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, субъект может быть проинструктирован прекратить применение ингибитора UGT по меньшей мере за две недели до начала введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, субъект может быть проинструктирован прекратить применение ингибитора UGT по меньшей мере за одну неделю до начала введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе также предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, путем введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически

приемлемой соли субъекту, получающему лечение ингибитором UGT.

В некоторых таких вариантах осуществления субъекту дозу (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли снижают по меньшей мере на 30% по сравнению с тем, что было бы, если бы субъект не применял ингибитор UGT. Альтернативно, доза (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту может быть снижена по меньшей мере на 50% по сравнению с тем, что было бы, если бы субъект не применял ингибитор UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения доза (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту может быть равна дозе 250 мг TID.

В некоторых вариантах осуществления изобретения доза (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида, которую вводят субъекту, не получающему лечения ингибитором UGT (например, как используется для определения дозировки (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида для введения субъекту, который получает лечение ингибитором UGT), представляет собой дозу, которая будет назначена врачом в соответствии с рекомендациями по назначению (например, указанными на этикетке FDA). В определенных вариантах осуществления изобретения, доза субъекта, не получающего лечения ингибитором UGT, является одной из доз, описанных в другом месте в данном документе. Например, в определенных вариантах осуществления доза у субъекта, не получающего лечения ингибитором UGT, составляет от около 150 мг до около 400 мг, *например*, около 200 мг до около 400 мг, от около 250 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 350 мг до около 400 мг, от около 150 мг до около 350 мг, от около 150 мг до около 300 мг, от около 150 мг до около 250 мг или от около 150 мг до около 200 мг. В конкретных вариантах осуществления доза субъекта, не получающего лечения ингибитором UGT, составляет около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг или около 400 мг. В предпочтительных вариантах осуществления доза субъекта, не получающего лечения ингибитором UGT, составляет около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг или около 400 мг.

В определенных вариантах осуществления изобретения, способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7 (такого как болезненная пояснично-крестцовая радикулопатия), включают введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 50 мг до около 350 мг BID субъекту, получающему лечение ингибитором UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения доза составляет около 50 мг BID, около 75 мг BID, около 100 мг BID, около 150 мг BID, около 200 мг BID или около 350 мг BID.

В определенных вариантах осуществления изобретения, способы лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7 (такого

как невралгия тройничного нерва), включают введение (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 50 мг до около 250 мг BID субъекту, получающему лечение ингибитором UGT. В определенных вариантах осуществления изобретения доза составляет около 50 мг TID, около 75 мг TID, около 100 мг TID, около 150 мг TID или около 250 мг TID.

В определенных вариантах осуществления изобретения для лечения субъекта, получающего лечение ингибитором UGT, данный способ включает инструктирование субъекта снизить дозу ингибитора UGT перед началом введения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Например, субъект может быть проинструктирован снизить дозу ингибитора UGT по меньшей мере за три недели до начала введения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Аналогично, субъект может быть проинструктирован снизить дозу ингибитора UGT по меньшей мере за две недели до начала введения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, субъект может быть проинструктирован снизить дозу ингибитора UGT по меньшей мере за одну неделю до начала введения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли. В определенных вариантах осуществления изобретения способ включает инструктирование пациента прекратить лечение ингибитором UGT.

Примеры подходящих ингибиторов UGT включают, но не ограничиваются ими, канаглифлозин, дапаглифлозин, мефенамовую кислоту, пробенецид, диклофенак, хинидин, флуконазол и вальпроевую кислоту. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения ингибитор UGT представляет собой вальпроевую кислоту.

В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное заболевание или патологическое состояние представляет собой боль. Например, заболевание или патологическое состояние может представлять собой хроническую воспалительную боль (*например*, боль, связанную с ревматоидным артритом, остеоартритом, ревматоидным спондилитом, подагрическим артритом и ювенильным артритом); скелетно-мышечную боль; боль в пояснице и шее; растяжений; невропатическую боль; симпатическую постоянную боль; миозит; боль, связанную с раком и фибромиалгией; боль, связанную с мигренью; боль, связанную с гриппом или другими вирусными инфекциями, такими как простуда; ревматическую лихорадку; боль, связанную с функциональными расстройствами кишечника, такими как неязвенная диспепсия, несердечная боль в груди и синдром раздраженного кишечника; боль, связанную с ишемией миокарда; послеоперационную боль; головную боль; зубную боль; и дисменорею.

В некоторых вариантах осуществления изобретения боль представляет собой невропатическую боль. Невропатические болевые синдромы могут развиваться после повреждения нейронов, и возникающая боль может сохраняться в течение месяцев или

лет, даже после того, как первоначальное повреждение зажило. Повреждение нейронов может происходить в периферических нервах, спинных корешках, спинном мозге или определенных областях головного мозга. Невропатические болевые синдромы традиционно классифицируются в зависимости от заболевания или события, которые их ускорили. В определенных вариантах осуществления изобретения невропатическая боль выбрана из диабетической невропатии; радикулита; неспецифической боли в пояснице; болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии; боли при рассеянном склерозе; фибромиалгии; невропатии, связанной с ВИЧ; постгерпетической невралгии; невралгии тройничного нерва; эритромеалгии; невропатии мелких волокон и боли в результате физической травмы, ампутации, рака, токсинов или хронического воспалительного состояния. Эти состояния трудно поддаются лечению, и хотя известно, что некоторые лекарства имеют ограниченную эффективность, полный контроль над болью достигается редко. Симптомы невропатической боли невероятно неоднородны и часто описываются как спонтанная стреляющая и начинающаяся боль или продолжающаяся жгучая боль. Кроме того, невропатическая боль включает боль, связанную с обычно безболезненными ощущениями, такими как «булавки и иголки» (парестезии и дизестезии), повышенную чувствительность к прикосновению (гиперестезия), болезненные ощущения после безвредной стимуляции (динамическая, статическая или термическая аллодиния), повышенную чувствительность на вредные раздражители (термическая, холодная, механическая гипералгезия), продолжающиеся болевые ощущения после снятия стимуляции (гиперпатия) или отсутствие или дефицит избирательных сенсорных путей (гипоалгезия).

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения невропатическая боль выбрана из невралгии тройничного нерва, болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии, эритромеалгии и невропатии мелких волокон. В наиболее предпочтительных вариантах осуществления изобретения невропатическая боль представляет собой невралгию тройничного нерва или болезненную пояснично-крестцовую радикулопатию.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой воспалительное заболевание, такое как состояние кожи (*например*, солнечный ожог, ожоги, экзема, дерматит, псориаз); офтальмологические заболевания; заболевание легких (*например*, астма, бронхит, эмфизема, аллергический ринит, неаллергический ринит, кашель, респираторный дистресс-синдром, болезнь любителя голубей, болезнь легкого фермера, хроническую обструктивную болезнь легких ((COPD); расстройство желудочно-кишечного тракта (*например*, болезнь Крона, язвенный колит, целиакию, регионарный илеит, синдром раздраженного кишечника, воспалительное заболевание кишечника, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь); или другое патологическое состояние с воспалительным компонентом, такое как мигрень, рассеянный склероз, ишемия миокарда.

Не желая быть связанными какой-либо теорией, другие заболевания или

патологические состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Nav1.7 и/или другого подтипа потенциалзависимых натриевых каналов, выбраны из списка, состоящего из [числа в скобках после перечисленных ниже заболеваний относятся к классификационному коду в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, опубликованное American Psychiatric Association (DSM-IV) и/или в International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)]:

i) депрессии и расстройства настроения, включая эпизод большой депрессии, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивных расстройств, включая тяжелое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство, не определенное иным образом (311); биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (рецидивирующие крупные депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство, не определенное иным образом (296.80); других расстройств настроения, включая расстройство настроения из-за общего медицинского состояния (293.83), которое включает подтипы с депрессивными признаками, с серьезным депрессивным эпизодом, с маниакальными особенностями и со смешанными особенностями), вызванное веществом расстройство настроения (включая подтипы с депрессивными особенностями, с маниакальными особенностями и со смешанными особенностями) и расстройство настроения, не определенное иначе (296.90);

ii) шизофрении, включая подтипы параноидного типа (295.30), дезорганизованного типа (295.10), кататонического типа (295.20), недифференцированного типа (295.90) и остаточного типа (295.60); шизофрениформного расстройства (295.40); шизоаффективного расстройства (295.70), включая подтипы биполярного типа и депрессивного типа; бредового расстройства (297.1), включая подтипы эротоманический тип, грандиозный тип, ревнивый тип, преследующий тип, соматический тип, смешанный тип и неопределенный тип; краткого психотического расстройства (298.8); общего психотического расстройства (297.3); психотического расстройства, связанного с общим состоянием здоровья, включая подтипы с иллюзиями и галлюцинациями; психотического расстройства, вызванного психоактивными веществами, включая подтипы с иллюзиями (293.81) и галлюцинациями (293.82); и психотического расстройства, не определенное иначе (298.9);

iii) тревожных расстройств, включая приступ паники; панического расстройства, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобии; агорафобии без истории панического расстройства (300.22), специфической фобии (300.29, ранее простая фобия), включая подтипы тип животного, тип природной среды, тип инъекции крови, тип ситуации и другой тип), социальной фобии (социальное беспокойство, 300.23), обсессивно-компульсивного расстройства (300.3), посттравматического стрессового расстройства (309.81), острого стрессового расстройства (308.3), генерализованного тревожного расстройства (300.02),

тревожного расстройства, обусловленного общим состоянием здоровья (293.84), тревожного расстройства, обусловленного, вызванного веществом (309.21), расстройства адаптации с тревожностью (309.24) и тревожного расстройства, не определенного иным образом (300.00);

iv) связанного с веществами расстройства, включая расстройства, связанные с употреблением веществ, такие как зависимость от веществ, тяга к веществам и злоупотребление ими; нарушений, вызванных веществами, таких как отравление веществами, отмена веществ, бред, вызванный веществами, персистирующая деменция, вызванная веществами, персистирующее амнестическое расстройство, вызванное веществами, психотическое расстройство, вызванное веществами, расстройство настроения, вызванное веществами, половая дисфункция, вызванная веществами, расстройство сна, вызванное веществами и персистирующее расстройство восприятия (воспоминания), вызванное веществами; расстройств, связанных с алкоголем, таких как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольное опьянение (303.00), отмена алкоголя (291.81), бред, вызванный алкогольным опьянением, бред, вызванный отменой алкоголя, персистирующая деменция, вызванная алкоголем, персистирующее амнестическое расстройство, вызванное алкоголем, психотическое расстройство, вызванное алкоголем, расстройство настроения, вызванное алкоголем, тревожное расстройство, вызванное алкоголем, половая дисфункция, вызванная алкоголем, расстройство сна, вызванное алкоголем, и расстройство, вызванное алкоголем, не определенное иным образом (291.9); расстройств, связанных с амфетамином (или подобным амфетамину веществом), таких как зависимость от амфетамин (304.40), злоупотребление амфетамином (305.70), интоксикация амфетамином (292.89), отмена амфетамин (292.0), бред, вызванный амфетамином, психическое расстройство, вызванное амфетамином, расстройство настроения, вызванное амфетамином, тревожное расстройство, вызванное амфетамином, половая дисфункция, вызванная амфетамином, расстройство сна, вызванное амфетамином, и расстройство, вызванное амфетамином, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с кофеином, таких как интоксикация кофеином (305.90), тревожное расстройство, вызванное кофеином, расстройство сна, вызванное кофеином, и расстройство, связанное с кофеином, не определенное иным образом (292,9); расстройств, связанных с каннабисом, таких как зависимость от каннабиса (304.30), злоупотребление каннабисом (305.20), интоксикация каннабисом (292.89), бред, вызванный интоксикацией каннабисом, психотическое расстройство, вызванное каннабисом, тревожное расстройство, вызванное каннабисом, расстройство, связанное с каннабисом не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с кокаином, таких как зависимость от кокаина (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), отравление кокаином (292.89), отмена кокаина (292.0), бред, вызванный интоксикацией кокаином, психотическое расстройство, вызванное кокаином, расстройство настроения, вызванное кокаином, половая дисфункция, вызванная кокаином, расстройство сна, вызванное кокаином и связанное с

кокаином расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с галлюциногеном, таких как зависимость от галлюциногена (304.50), злоупотребление галлюциногеном (305.30), интоксикация галлюциногеном (292.89), персистирующего расстройства восприятия, вызванное галлюциногеном (воспоминания) (292.89), бред, вызванный интоксикацией галлюциногеном, психотическое расстройство, вызванное галлюциногеном, расстройство настроения, вызванное галлюциногеном, тревожность, вызванная галлюциногеном, и связанное с галлюциногеном расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, вызванных ингалянтами, таких как зависимость от ингалянта (304.60), злоупотребление ингалянтами (305.90), интоксикация ингалянтами (292.89), бред, вызванный с интоксикацией ингалянтами, персистирующая деменция, вызванная ингалянтами, психотическая болезнь, вызванная ингалянтами, расстройство настроения, вызванное ингалянтами и связанное с ингалянтами расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с никотином, таких как никотиновая зависимость (305.1), отмена никотина (292.0) и никотиновое расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с опиоидами, таких как опиоидная зависимость (304.00), опиоидное злоупотребление (305.50), опиоидная интоксикация (292.89), опиоидная отмена (292.0), бред, вызванный опиоидной интоксикацией, психотическое расстройство, вызванное опиоидом, расстройство настроения, вызванное опиоидом, половая дисфункция, вызванная опиоидом, расстройство сна, вызванное опиоидом и опиоидное расстройство, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с фенциклидином (или фенциклидиноподобные), таких как зависимость от фенциклидина (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), бред, вызванный интоксикацией фенциклидином, психотическое расстройство, вызванное фенциклидином, расстройство настроения, вызванное фенциклидином, тревожность, вызванная фенциклидином, и расстройство, связанное с фенциклидином, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, таких как зависимость от седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств (304.10), злоупотребление седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами (305.40), интоксикация седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами (292.89), отмена седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств (292.0), бред, вызванный интоксикацией седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, бред, вызванный отменой седативных, гипнотических или анксиолитических лекарственных средств, персистирующая деменция, вызванная седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, амнестическое расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, или психотическое расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство настроения, вызванное

седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, тревожное расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, половая дисфункция, вызванная седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство сна, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, расстройство, вызванное седативными, гипнотическими или анксиолитическими лекарственными средствами, не определенное иным образом (292.9); расстройств, связанных с несколькими субстанциями, таких как зависимость от нескольких субстанций (304.80); и других (или неизвестных) расстройств, связанных с веществами, такие как анаболические стероиды, нитратные ингалянты и закись азота;

v) улучшения когнитивных функций, включая лечение нарушений когнитивных функций при других заболеваниях, таких как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, другие психические расстройства и психотические состояния, связанные с когнитивными нарушениями, *например*, болезнь Альцгеймера;

vi) нарушений сна, включая первичные расстройства сна, такие как диссомнии, такие как первичная бессонница (307.42), первичная гиперсомния (307.44), нарколепсия (347), расстройства сна, связанные с дыханием (780.59), расстройство сна, связанное с циркадным ритмом (307.45) и диссомния, не определенная иным образом (307.47); первичных расстройств сна, таких как парасомнии, такие как кошмары (307.47), сон во сне (307.46), лунатизм (307.46) и парасомния, не определенная иным образом (307.47); расстройств сна, связанных с другим психическим расстройством, такие как бессонница, связанная с другим психическим расстройством (307.42) и гиперсомния, связанная с другим психическим расстройством (307.44); нарушений сна из-за общего медицинского состояния, в частности нарушения сна, связанные с такими заболеваниями, как неврологические расстройства, невропатическая боль, синдром беспокойных ног, болезни сердца и легких; и вызванных веществами расстройств сна, включая подтипы типа бессонницы, типа гиперсомнии, типа парасомнии и смешанного типа; апноэ во сне и синдром смены часовых поясов;

vii) расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия (307.1), включая подтипы типа ограничения и типа переедания/чистки; нервной булимии (307.51), включая подтипы чистящий тип и нечистящий тип; ожирения; компульсивного расстройства пищевого поведения; расстройства пищевого поведения переедание; и расстройства пищевого поведения, не определенного иным образом (307.50);

viii) расстройств аутистического спектра, включая аутистическое расстройство (299.00), расстройство Аспергера (299.80), расстройство Ретта (299.80), дезинтегративное расстройство у детей (299.10) и повсеместное расстройство, не определенное иным образом (299.80, включая атипичный аутизм);

ix) синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включая подтипы синдром дефицита внимания/гиперактивности, комбинированный тип (314.01), синдром дефицита внимания/гиперактивности, преимущественно невнимательный тип (314.00), синдром

дефицита внимания/гиперактивности, гиперактивный импульс тип (314.01) и синдром дефицита внимания и гиперактивности, не определенный иначе тип (314.9); гиперкинетического расстройства; расстройств социального поведения, таких как расстройство поведения, включая подтипы типа «детское начало» (321.81), «подростковый тип» (312.82) и «неуточненное начало» (312.89), «оппозиционное непокорное расстройство» (313.81) и «разрушительное поведенческое расстройство», не определенное иным образом; и расстройств тика, таких как расстройство Туретта (307.23);

х) расстройств личности, включая подтипы параноидального расстройства личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), шизотипическое расстройство личности (301.22), антисоциальное расстройство личности (301.7), пограничное расстройство личности (301.83), гистриональное расстройство личности (301.50), нарциссическое расстройство личности (301.81), избегающее расстройство личности (301.82), зависимое расстройство личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности, не определенное иным образом (301.9);

xi) половых дисфункции, включая расстройства полового влечения, такие как гипоактивное расстройство полового влечения (302.71) и отвращение к половым сношениям (302.79); расстройств сексуального возбуждения, таких как расстройство сексуального возбуждения у женщин (302.72) и эректильное расстройство у мужчин (302.72); расстройств оргазма, таких как расстройство женского оргазма (302.73), расстройство мужского оргазма (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); сексуального болевого расстройства, такого как диспареуния (302.76) и вагинизм (306.51); половых дисфункции, не определенной иным образом (302.70); парафилий, таких как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеуризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвестинный фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82), и парафилии, не определенные иным образом (302.9); расстройств гендерной идентичности, таких как расстройство гендерной идентичности у детей (302.6) и расстройство гендерной идентичности у подростков или взрослых (302.85); и сексуального расстройства, не определенное иным образом (302.9); и

xii) «Расстройства контроля над побуждениями», включая: прерывистое взрывное расстройство (312.34), клептоманию (312.32), патологическую азартную игру (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), беспорядочно-импульсные расстройства, которые не определены иным образом (312.3), компульсивное переедание, переедание, компульсивное сексуальное поведение или компульсивное накопительство.

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевания или патологические состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Nav1.7 и/или других потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой депрессию или расстройства настроения.

В других вариантах осуществления изобретения заболевания или патологические состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Nav1.7 и/или других

потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ.

В еще одних вариантах осуществления изобретения заболевания или патологические состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Nav1.7 и/или других потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой биполярные расстройства (включая биполярное расстройство I, биполярное расстройство II (*т. е.* рецидивирующие крупные депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) или биполярное расстройство, не определенное иным образом (296.80)).

В еще одних других вариантах осуществления изобретения заболевания или патологические состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Nav1.7 и других потенциалзависимых натриевых каналов, представляют собой расстройства, связанные с никотином, такие как никотиновая зависимость (305.1), отмена никотина (292,0) или расстройство, связанное с никотином, не определенное иным образом (292.9).

В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой эпилепсию, *например* посттравматическую эпилепсию, обсессивно-компульсивные расстройства (OCD), нарушения сна (включая нарушения циркадного ритма, бессонницу и нарколепсию), тики (*например*, синдром Туретта), атаксию, мышечную ригидность (спастичность) и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. В других вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой гиперрефлексию мочевого пузыря после воспаления мочевого пузыря.

В еще одних вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние выбрано из нейродегенеративных заболеваний и нейродегенерации, таких как деменция, особенно дегенеративная деменция (включая старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, хорею Хантингтона, болезнь Паркинсона и болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь двигательных нейронов). (5R)-5-(4-[(2-Фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль также могут быть пригодны для лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) или нейровоспаления.

В еще одних других вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой нейрозащиту, такую как ингибирование и/или лечение нейродегенерации после инсульта, остановки сердца, легочного шунтирования, черепно-мозговой травмы, повреждения спинного мозга или тому подобного.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние представляет собой тиннит.

В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более терапевтически эффективными лекарственными

средствами. В некоторых таких вариантах осуществления изобретения одно или более терапевтически эффективных лекарственных средств содержат анальгетики. Например, такие анальгетики включают, например, ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа-2), такие как целекоксиб, деракоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, COX-189 или 2-(4-этоксифенил)-3-(4-метансульфонилфенил)-пиразоло[1,5-b]пиридазин (WO 99/012930); ингибиторы 5-липоксигеназы; НПВП (нестероидные противовоспалительные лекарственные средства), такие как диклофенак, индометацин, набуметон или ибупрофен; бисфосфонаты; антагонисты лейкотриеновых рецепторов; DMARD (модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства), такие как метотрексат; агонисты аденозинового рецептора A1; блокаторы натриевых каналов, такие как ламотригин; модуляторы рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат), такие как антагонисты глициновых рецепторов или мемантин; лиганды для $\alpha 2\delta$ -субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов, такие как габапентин, прегабалин и солцира; трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин; противоэпилептические лекарственные средства; ингибиторы холинэстеразы, такие как галантамин; ингибиторы моноаминергического поглощения, такие как венлафаксин; опиоидные анальгетики; местные анестетики; агонисты 5HT₁, такие как триптаны, например, суматриптан, наратриптан, золмитриптан, элетриптан, фроватриптан, алмотриптан или ризатриптан; модуляторы никотинового ацетилхолинового (nACh) рецептора; модуляторы глутаматных рецепторов, например модуляторы подтипа NR2B; лиганды рецептора EP₄; лиганды рецептора EP₂; лиганды рецептора EP₃; агонисты EP₄ и агонисты EP₂; антагонисты EP₄; антагонисты EP₂ и антагонисты EP₃; лиганды каннабиноидного рецептора; лиганды брадикининового рецептора; лиганды ваниллоидного рецептора или транзитного рецепторного потенциала (TRP); и лиганды пуринергического рецептора, включая антагонисты в P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ или P2X_{4/7}; KCNQ/Kv7; открыватели каналов KCNQ/Kv7, такие как ретигабин; дополнительные ингибиторы COX-2 раскрыты в патентах США № 5474995, США 5633272, США 5466823, США 6310099 и США 6291523; и в WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 и WO 02/18374.

В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе способы включают совместное введение (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли и одного или более анальгетиков (*например*, трамадола или амитриптилина), противосудорожных препаратов (*например*, габапентина, нейронтин или прегабалина (*например*, лирика)) или антидепрессантов (*например*, дулоксетина (*например*, симбалта) или венлафаксина). Терапевтически эффективное количество совместной терапии, включающее введение (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного подходящего обезболивающего, противосудорожного или антидепрессантного лекарственного средства в количестве (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его

фармацевтически приемлемой соли и количества подходящих обезболивающих, противосудорожных или антидепрессантов, которые при совместном или последовательном приеме обладают комбинированным действием, которое является терапевтически эффективным. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что в случае совместной терапии количество (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли и/или количество подходящего обезболивающего, противосудорожного или антидепрессантного лекарственного средства может быть или не быть терапевтически эффективным, если вводится отдельно в этом количестве.

«Введение» вещества, соединения или агента субъекту может быть выполнено с использованием одного из множества способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутрикожно, внутримышечно, внутрибрюшинно, подкожно, окулярно, сублингвально, перорально (при приеме внутрь), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем всасывания, *например*, через кожный проток). Соединение или агент также можно соответствующим образом вводить с помощью перезаряжаемых или биоразлагаемых полимерных устройств или других устройств, *например* пластырей и насосов, или составов, которые обеспечивают пролонгированное, медленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение также может быть выполнено, например, один раз, много раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента субъекту также будут зависеть, например, от возраста и/или физического состояния субъекта и химических и биологических свойств соединения или агента (*например*, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или агент вводят перорально, *например*, субъекту путем приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления перорально вводимое соединение или агент находится в составе с пролонгированным или замедленным высвобождением или вводится с использованием устройства для такого медленного или пролонгированного высвобождения.

В контексте данного документа выражение «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических агентов, так что второй агент вводят, в то время как ранее введенный терапевтический агент все еще эффективен в теле (*например*, два агента являются одновременно эффективными у пациента, что может включать синергетическое действие двух агентов). Например, различные терапевтические соединения могут вводиться либо в одной и той же композиции, либо в отдельных композициях, одновременно или последовательно. Таким образом субъект, который получает такое лечение, может получить благоприятный эффект от комбинированного действия различных терапевтических агентов.

Когда (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его

фармацевтически приемлемую соль и анальгетик, противосудорожный или антидепрессантный агент (ы) вводят в отдельных лекарственных формах, количество доз, вводимых в день для каждого соединения, может быть одинаковым или различным. (5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль и анальгетик, противосудорожный или антидепрессантный агент (ы) могут вводиться одним и тем же или разными путями введения. Примеры подходящих способов введения включают, но не ограничиваются ими, пероральный, внутривенный (iv), внутримышечный (im), подкожный (sc), интраназальный, трансдермальный и ректальный. (5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль, также могут быть введены непосредственно в нервную систему, включая, помимо прочего, внутримозговые, внутрижелудочковые, интрацеребровентрикулярные, интратекальные, интрацистернальные, интраспинальные и/или периспинальные пути введения путем доставки через внутричерепные или внутрипозвоночные иглы и/или катетеры с или без насосных устройств. (5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль и обезболивающее, противосудорожное или антидепрессантное средство (а) можно вводить в соответствии с одновременными или чередующимися схемами, в одно и то же или в разное время в течение курса терапии, одновременно в разделенных или отдельных формах.

В одном варианте осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

В данном документе также предложен (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, причем лекарство предназначено для введения субъекту, не получающему лечения ингибитором UGT.

В данном документе также предложено применение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, при этом лекарственное средство предназначено для введения в соответствии со схемой, исключающей совместное лечение ингибитором UGT.

В данном документе также предложена композиция (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора UGT для производства лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7.

В данном документе также предложено применение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного

модуляцией Nav1.7, совместно с ингибитором UGT.

Термин «субъект» в контексте данного документа относится как к человеку, так и к животному, не являющемуся человеком. Таким образом, термин «субъект» включает млекопитающих, таких как люди, приматы, домашний скот (включая крупный рогатый скот, свиней, *и т. д.*), животные-компаньоны (*например*, собаки, кошки и *т. д.*) и грызуны (*например*, мыши и крысы).

«Лечение» состояния или пациента означает принятие мер для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. В контексте данного документа и как хорошо известно в данной области, «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать, но не ограничиваются такими как, ослабление или улучшение одного или более симптомов или патологических состояний, уменьшение степени заболевания, стабилизированное (*т. е.* не ухудшающееся) состояние заболевания, предотвращение распространения заболевания, задержка или замедление развития заболевания, улучшение или временное смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), определяемая или не обнаруживаемая. «Лечение» также может означать продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если лечение не проводится.

Термин «предотвращение» является общепризнанным в данной области техники, и при использовании в отношении патологического состояния, такого как местное рецидивирование (*например*, боль), хорошо понимается в данной области техники и включает введение композиции, которая уменьшает частоту или замедляет появление симптомов медицинского состояния у субъекта по сравнению с субъектом, который не получает композиции. Таким образом, предотвращение заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, включает, например, уменьшение количества боли, испытываемой субъектами, получающими профилактическое лечение, по сравнению с необработанной контрольной популяцией и/или отсрочение боли, испытываемой субъектами в популяции, которую лечат, по сравнению с контрольной популяцией, не получавшей лечение, *например*, в статистически и/или клинически значимой величине.

«Терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый терапевтический эффект. Полный терапевтический эффект необязательно возникает при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или несколько введений. Точное эффективное количество, необходимое для субъекта, будет зависеть, например, от размера, состояния здоровья и возраста субъекта, а также от характера и степени патологического состояния, подвергаемого лечению, такого как боль, *например*, невропатическая боль. Специалист может легко определять эффективное

количество для данной ситуации путем рутинных экспериментов.

(5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в виде сырого химического вещества, но активный ингредиент предпочтительно входит в состав фармацевтической композиции. Поэтому в некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов.

(5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид можно вводить в форме фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) может быть, например, нетоксичной кислотной-аддитивной солью, образованной с неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная и фосфорная кислота, с карбоновыми кислотами или с сульфоновой кислотами. Примеры включают HCl, HBr, HI, сульфатную или бисульфатную, нитратную, фосфатную или гидрофосфатную, ацетатную, бензоатную, сукцинатную, сахаратную, фумаратную, малеатную, лактатную, цитратную, тартратную, глюконатную, камсилатную, метансульфонатную, этансульфонатную, бензолсульфонатную, п-толуолсульфонатную и памоатную соли. Для обзоров подходящих фармацевтических солей см. Berge et al (1977) J. Pharm Sci. 66, 1-19; P L Gould (1986) International Journal of Pharmaceutics, 33, 201-217; и Bighley et al, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, Нью-Йорк 1996, том 13, страница 453-497.

В определенных вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид предложен в виде гидрохлоридной соли.

Носитель, разбавитель и/или эксципиент должны быть «приемлемыми» в том смысле, что они совместимы с другими ингредиентами композиции и не вредны для их реципиента.

В контексте данного документа термин «композиция» предназначен для охвата продукта, содержащего указанные компоненты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно получается из комбинаций указанных компонентов в указанных количествах.

Поскольку (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в данном документе, предназначены для применения в фармацевтических композициях, легко понять, что он предпочтительно представлен практически в чистой форме, например, по меньшей мере с чистотой на 60%, более подходящим образом с чистотой по меньшей мере на 75% и предпочтительно по меньшей мере на 85%, особенно по меньшей мере с чистотой на 98% (% даны в пересчете на массу). Неочищенные препараты (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида могут быть использованы для приготовления более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции, содержащие (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента можно получить путем тщательного перемешивания (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли с фармацевтическим носителем, *например*, согласно общепринятым методикам фармацевтического смешивания. Эти процедуры могут включать смешивание, гранулирование и прессование, или растворение ингредиентов в зависимости от желаемого состава.

(5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в обычных лекарственных формах, приготовленных путем комбинирования (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли со стандартными фармацевтическими носителями или разбавителями в соответствии с обычными процедурами, хорошо известными в данной области. Эти процедуры могут включать смешивание, гранулирование и прессование или растворение ингредиентов в зависимости от желаемого препарата.

(5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены любым подходящим способом, *например*, пероральным, парентеральным, трансбуккальным, сублингвальным, назальным, ректальным или трансдермальным введением, и фармацевтические композиции адаптированы соответствующим образом для введения млекопитающим, включая человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его соли вводят перорально.

(5R)-5-(4-{{(2-Фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде жидкостей или твердых веществ, *например*, в виде сиропов, суспензий, эмульсий, таблеток, капсул или пастилок.

Композиции для местного применения по настоящему изобретению могут быть представлены, например, в виде мазей, кремов или лосьонов, глазных мазей и глазных, или ушных капель, пропитанных повязок и аэрозолей, и могут содержать подходящие обычные добавки, такие как консерванты, растворители, способствующие проникновению лекарственного средства, и смягчающие средства в мазях и кремах.

Композиции могут также содержать совместимые общепринятые носители, такие как основы для кремов или мазей, и этанол или олеиловый спирт для лосьонов. Такие носители могут присутствовать в количестве от около 1% до около 98% композиции. Чаще всего они будут составлять около 80% композиции.

Жидкий состав обычно состоит из суспензии или раствора активного ингредиента в подходящем жидком носителе (ях), *например*, водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Состав может также содержать суспендирующий агент, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Таблетки и капсулы для перорального введения могут быть в форме представления стандартной дозы и могут содержать обычные эксципиенты, такие как связующие агенты, например сироп, камедь, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающие вещества для таблетирования, например, стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; дезинтегранты, например, картофельный крахмал; или приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты оболочкой в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике. Жидкие пероральные составы могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие составы могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты, например, сорбит, метилцеллюлозу, сироп глюкозы, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрированные пищевые жиры, эмульгирующие агенты, например, лецитин, сорбитанмоноолеат или камедь; неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например миндальное масло, масляные сложные эфиры, такие как глицерин, пропиленгликоль или этиловый спирт; консерванты, например, метил или пропил п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота, и, если желательно, обычные ароматизаторы или красители.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии активного ингредиента в стерильной несущей среде, предпочтительно воды, или масла, приемлемого для парентерального введения, например полиэтиленгликоля, поливинилпирролидона, лецитина, арахисового масла или кунжутного масла. Альтернативно, раствор можно лиофилизировать, а затем повторно растворить подходящим растворителем непосредственно перед введением. (5R)-5-(4-[[2-Фторфенил]метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль, в зависимости от используемой несущей среды и концентрации, могут быть суспендированы или растворены в несущей среде. В полученных растворах (5R)-5-(4-[[2-фторфенил]метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли можно растворить в воде для инъекций и стерилизовать фильтрованием перед заполнением подходящего флакона или ампулы и герметичным закрытием.

Преимущественно, агенты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, могут быть растворены в носителе. Для повышения стабильности композиция может быть заморожена после наполнения во флакон, а вода удалена под вакуумом. Сухой лиофилизированный порошок затем герметично закрывают во флаконе, при этом может предоставляться сопутствующий флакон с водой для инъекций для восстановления жидкости перед использованием. Суспензии для парентерального введения готовят практически таким же образом, за исключением того, что (5R)-5-(4-[[2-фторфенил]метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль

суспенсируют в несущей среде вместо того, чтобы быть растворять, и стерилизация не может быть выполнена путем фильтрации. (5R)-5-(4-[[2-Фторфенил]метил]окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемая соль можно стерилизовать воздействием оксида этилена перед суспендированием в стерильной несущей среде. Преимущественно в композицию включают поверхностно-активное вещество или смачивающий агент для облегчения равномерного распределения (5R)-5-(4-[[2-фторфенил]метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

Композиции для назального введения могут быть легко составлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно включают раствор или тонкодисперсную суспензию активного ингредиента в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одно- или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или быть повторно заполнен для применения с распылительным устройством. В качестве альтернативы запечатанный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор для однократной дозы или дозатор для аэрозолей, снабженный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма включает распылитель аэрозоля, она будет содержать пропеллент, который может быть сжатым газом, *например* воздухом, или органическим пропеллентом, таким как фтор-хлор-углеводород или гидроуглеводород. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму насос-распылителей.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, пастилки и лепешки, в которых активный ингредиент составлен с носителем, таким как сахар и гуммиарабик, трагакант или желатин и глицерин. Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао. Композиции, пригодные для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция находится в форме стандартной дозы, такой как таблетка, капсула или ампула.

Примеры

Для того чтобы изобретение, описанное в данном документе, могло быть более полно понято, изложены следующие примеры. Примеры, описанные в данной заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в данном документе, и не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, двухпериодное перекрестное исследование фазы 1 для изучения влияния ВПВ074 300-400 мг два раза в день на амбулаторное артериальное давление (ABP) у здоровых участников

(Фиг. 2). Исследование включало в себя: скрининг (который проводился максимум за 30 дней до первой исходной оценки); два 36-дневных периода лечения, каждому из которых предшествует визит включения и разделены 7-дневным вымыванием (для минимизации возможных эффектов переноса); и период последующего наблюдения 7-14 дней после последней дозы. До этого исследования ни одна женщина не получала ВПВ074; по этой причине сеанс однократной дозы ВПВ074 на уровне дозы 400 мг был также проведен у участниц женского пола за неделю до периода 1 визита включения. После этого сеанса у некоторых участников было предсказано превышение предопределенного предела ФК (площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени [AUC] 97 мкг.ч/мл) при приеме 400 мг два раза в день в устойчивом состоянии. Поэтому на последующих этапах исследования все участники женского пола получали более низкую дозу 300 мг 2 раза в день (мужчины получали 400 мг 2 раза в день).

Исследование проводили в одном клиническом центре (Главный центр по клиническим исследованиям Буффало) в США. Все участники предоставили письменное информированное согласие. Протокол исследования, информация об участниках и формы информированного согласия были рассмотрены и одобрены соответствующими независимыми этическими комитетами или институциональными наблюдательными советами, и исследование было проведено в соответствии с Международным советом по гармонизации принципов надлежащей клинической практики и принципов Хельсинкской декларации.

Популяция исследования

Подходящими участниками были здоровые мужчины или женщины в возрасте от 18 до 65 лет. Следующие дополнительные критерии применялись для отбора: масса тела ≥ 50 кг; индекс массы тела (BMI) в диапазоне 19-40,0 кг/м²; отсутствие значительных отклонений от нормы при клиническом осмотре, клинической химии или гематологических параметрах; неспособность к деторождению или желание использовать согласованные методы контрацепции.

Добровольцы должны были воздерживаться от приема рецептурных или безрецептурных лекарств в течение 7 дней (или 14 дней, если лекарство было потенциальным индуктором ферментов) или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что было дольше, до первой дозы исследуемого лекарства до завершения контрольного визита, если, по мнению исследователя и спонсора, лекарство не мешало бы исследованию.

Рандомизация и маскирование

Участникам были назначены последовательности лечения в соответствии с графиком рандомизации, созданным Discovery Biometrics перед началом исследования с использованием проверенного программного обеспечения. Исследуемое лечение представляло собой ВПВ074: 400 мг два раза в день для мужчин/300 мг два раза в день для женщин или плацебо в течение 36 дней. Перед введением дозы добровольцы были рандомизированы в одну из следующих последовательностей лечения, ВПВ074 (период

1): плацебо (период 2) или плацебо (период 1): ВПВ074 (период 2), и, более конкретно, АВ и ВА для мужчин и САВ и СВА для женщин, где А=плацебо, В=ВПВ074, 400 мг два раза в день для мужчин и 300 мг два раза в день для женщин, С=ВПВ074, единичная доза 400 мг для женщин. Номера рандомизации присваивались сайтом, чтобы обеспечить баланс последовательностей (АВ/ВА и САВ/СВА) в каждой группе. Периоды 1 и 2 были дважды маскированы для пациентов и исследователей.

Исследуемое лекарство

ВПВ074 поставлялся в виде таблеток коричневатого-желтого цвета, продолговатых, двояковыпуклых, покрытых пленочной оболочкой, двух концентраций: 150 мг и 200 мг. Таблетки плацебо визуально соответствовали активным таблеткам. Все таблетки принимались перорально, запивая 240 мл воды.

Конечные точки

Первичной конечной точкой было изменение 24-часового среднего SBP и DBP от исходного уровня до 36-го дня, как определено с помощью ABPM. Вторичные критерии эффективности включали: изменение 24-часового среднего SBP и DBP по сравнению с исходным уровнем на 4 и 15 дни; изменение среднего SBP и DBP в течение 12-часового интервала дозирования от исходного уровня до 14 и 35 дня (в стационаре); изменение средней частоты сердечных сокращений в амбулаторных условиях за 24 часа от исходного уровня на 4, 15 и 36 дни; доля участников, у которых суточное SBP и DBP увеличилось на <5, 5-9, 10-14, 15-19 и > 20 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем; ФК параметры ВПВ074 после однократной пероральной дозы здоровым участникам женского пола и после многократных пероральных доз, вводимых два раза в день здоровым участникам мужского и женского пола; ФК/фармакодинамический (PD) анализ для изучения корреляции между АВР и уровнями в плазме и/или показателями системного воздействия ВПВ074.

АВР собирали в течение 24 часов в амбулаторных условиях на исходном уровне и на 4, 15 и 36 дни, и более 12 часов в стационаре на исходном уровне и на 14 и 35 дни. Устройство АВРМ было размещено на недоминантной руке (за исключением клинических ситуаций, которые запрещали измерение ВР в недоминантной руке). ВР и пульс измеряли каждые 15 минут.

Безопасность оценивали посредством мониторинга побочных эффектов (АЕ), показателей жизненно важных функций, электрокардиограммы (ЭКГ) и лабораторных тестов для установления безопасности (включая клиническую химию).

Статистический анализ

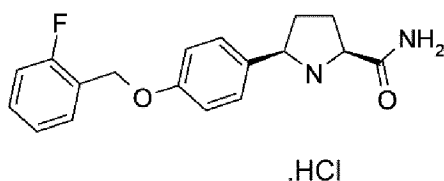
Не меньшая эффективность была основана на одностороннем 95% доверительном интервале (CI) для ВПВ074-плацебо, исключая влияние ≥ 5 мм рт.ст. на SBP или DBP. Планировали набрать около 60 участников, чтобы получить как минимум 48, оцениваемых на АВРМ во время фазы повторной дозы, для мощности не менее 90%, предполагая стандартное отклонение внутри субъекта (SDw) 8,21 мм рт.ст.

Данные АВРМ анализировали с использованием модели смешанных эффектов с

повторными измерениями, при этом фиксированными эффектами были лечение, день, лечение * день, период, средний исходный уровень * день, скорректированный за период исходный уровень * день, пол и лечение * пол; был случайный эффект; и повторный эффект был днем. Всю сводную статистику проводили с использованием SAS 8.02 для UNIX, работающего в среде Harmonization of Analysis and Reporting Program (HARP). Параметры ФК рассчитывали с помощью стандартного некомпартментного анализ в соответствии с рабочими методами и с использованием Win Nonlin Pro v. 5.2.

Популяция для оценки безопасности представляла собой первичную популяцию анализа для этого исследования и включала всех участников, получивших одну или более доз ВПВ074. Популяция ФК определялась как участники популяции для оценки безопасности, для которых был получен и проанализирован образец ФК.

Пример 1 (5R)-5-(4-[(2-Фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид гидрохлорид (E1; также упоминается в данном документе и/или известен как вискотриджин, раксатриджин, ВПВ074, GSK1014802 и CNV1014802)



(5R)-5-(4-[(2-Фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид из Примера 1 может быть приготовлен, как описано в Примере 2, Процедуры 1-5 из патента США 7655693.

Пример 2 Методика выбора дозы

Выбор дозы 150 и 250 мг три раза в день по настоящему изобретению был основан на трех различных критериях: эффективность на доклинических моделях боли, сравнение с дозой 350 мг два раза в день, которая продемонстрировала клинический благоприятный эффект в исследовании фазы 2 болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии, и сравнение с эффективными дозами продаваемых на рынке препаратов при невралгии тройничного нерва с использованием *in vitro* анализа для количественной оценки активности основной мишени hNav1.7.

В устойчивом состоянии C_{Trough} воздействия Примера 1 в низкой дозе 150 мг 3 раза в день и высокой дозе 250 мг 3 раза в день (1099 нг/мл и 1750 нг/мл, соответственно) выше, чем эквивалентное суммарное воздействие в плазме в масштабе человека 786 нг/мл, где высокую эффективность наблюдали на крысиной модели воспаления (см. Фиг. 1). В этой модели воспаление было вызвано внутривенной инъекцией полного адьюванта Фрейда

Затем оценивали механическую гиперчувствительность с использованием массы тела. Пероральная доза 1 мг/кг была определена как минимальная эффективная доза, а 5 мг/кг полностью изменили механическую гиперчувствительность.

Из графиков моделирования ФК C_{Max} для 250 мг три раза в день было эквивалентно другой дозе 350 мг два раза в день (**Таблица 1**), которая продемонстрировала клинический благоприятный эффект в исследовании фазы 2 у пациентов с пояснично-

крестцовой радикулопатией (новое доказательство концепции, рандомизированное, двойное слепое, перекрестное исследование, демонстрируя безопасность и эффективность CNV1014802 у субъектов с нейропатической болью от пояснично-крестцовой радикулопатии, собрание Американского общества по изучению боли, Палм-Спрингс, 2015 г.).

Таблица 1. Сравнение активности клинических противосудорожных средств и Примера 1 в нескольких дозах: уровни ингибирования (% ингибирования) извлекают из графиков зависимости доза-ответ Примера 1 в средней точке инактивации для каждого подтипа Nav. Воздействия для Примера 1 взяты из графиков моделирования доз, а воздействия/дозы для продаваемых противосудорожных средств были найдены в различных источниках литературы ниже.

C_{max}	Свободная фракция	Свободная фракция в плазме (мкМ)	Na _v 1.7 человека % Ингибирования
^{1,2} Карбамазепин (TGN) 200 мг 4 раза в день (4-12 мкг/мл общая концентрация в плазме) НАБЛЮДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	24%	4-12	11-38
Пример 1 350 мг два раза в день (3,74 мкг/мл общая концентрация в плазме) НАБЛЮДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ в PLSR	3,2%	0,37	38
Пример 1 200 мг два раза в день (2,8 мкг/мл общая концентрация в плазме) ОЖИДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ в PLSR	3,6%	0,29	40
Пример 1 250 мг три раза в день (3,43 мкг/мл общая концентрация в плазме) ОЖИДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ в TN	3,2%	0,36	38
Пример 1 150 мг три раза в день (2,06 мкг/мл общая концентрация в плазме) НАБЛЮДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ в TN	3,2%	0,21	31
^{3,4} Ламотриджин (TN) 200 мг 2 раза в день (3,4 мкг/мл общая концентрация в плазме) НЕ НАБЛЮДАЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ	44%	5,8	6

¹Wiffen et al (2014) Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, Выпуск 4.

<https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf>, сентябрь 2015

³ Wiffen et al (2013) Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, Выпуск 12.

⁴ Rambeck B и Wolf P. (1993) Lamotrigine clinical pharmacokinetics. Clinical Pharmacokinetics, 25(6):433-43.

C_{Trough} для 250 мг 3 раза в день выше, чем для 350 мг 2 раза в день, что является еще одной причиной выбора этой дозы.

В **Таблице 1**, воздействия свободной фракции Примера 1 C_{Max} в плазме, полученные в результате моделирования различных режимов дозирования, были использованы для количественной оценки результирующего количества блока у первичной мишени hNav1.7. В анализе, выбранном для целей сравнения, в дозах 250 мг 3 раза в день, 350 мг 3 раза в день и 150 мг 3 раза в день ингибирование при NaV1.7 составляет 38, 38% и 31%, соответственно. Дозы продаваемых лекарств, используемых при невралгии тройничного нерва, сравнивались с использованием той же парадигмы. Степень ингибирования hNav1.7, полученная в Примере 1, находится в диапазоне активности, полученном с лучшим воздействием карбамазепина, использованным в дозе 200 мг 4 раза в день (ингибирование от 11 до 38%), и намного выше, чем воздействие, полученное с ламотриджином, используемым в дозе 200 мг два раза в день (6% ингибирование), который показывает незначительную эффективность или ее отсутствие в отношении тройничного нерва, обеспечивая уверенность в благоприятном результате эффективности.

Совмещение доклинических и клинических данных по Примеру 1 дало основание для выбора новой дозы 250 мг 3 раза в день для лечения невралгии тройничного нерва.

Пример 3 Исследование дозы 150 мг три раза в день

Было проведено клиническое испытание для оценки определенных фармакокинетических параметров соединения Примера 1 в дозе 150 мг три раза в день в течение семи дней. 15 молодых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет должны были получать эфирное соединения из Примера 1 в дозе 150 мг три раза в день в течение первого периода в 8 дней с последующим приемом плацебо в течение второго периода в 8 дней; или плацебо в течение первого периода и соединения из Примера 1 во время второго периода.

Субъектами были продемонстрированы следующие фармакокинетические параметры на 8-й день периода, в течение которого они получали соединение примера 1: AUC_{0-8} (ч•нг/мл) = 15319 (20,6); C_{max} (нг/мл) = 2711 (21,0); C_{min} = 1313 (25,7).

Пример 4 Исследование дозировки 300/400 мг два раза в день

В этом исследовании представлены результаты фазы 1 рандомизированного перекрестного исследования, разработанного для оценки амбулаторного и стационарного мониторинга артериального давления (ABPM) у здоровых добровольцев, получавших соединение из Примера 1 (ВІВ074) в течение 36 дней.

Результаты

Первый участник был включен в исследование 13 июля 2009 г., а последний участник завершил исследование 21 декабря 2009 г. Всего было включено 60 участников, из которых 10 преждевременно отказались от участия (7 из-за АЕ, 2 по усмотрению исследователя и 1 отозвал согласие).

Средний возраст популяции (n=60) составлял 34,3 года, 40% составляли женщины. Исходные демографические данные участников обобщены в **Таблице 2**. Средняя продолжительность лечения ВПВ074 (повторное введение 300-400 мг два раза в день) составляла 35,4 дня, а средняя доза ВПВ074 составляла 361,1 мг. Средняя продолжительность лечения плацебо составила 34,4 дня.

Таблица 2. Исходные демографические данные

Демографические данные	Все участники N=60		
Возраст в годах, средний (SD)	34,3 (11,63)		
Пол, n (%)			
Женщина	24 (40)		
Мужчина	36 (60)		
ВМІ в кг/м ² , средний (SD)	27,07 (4,009)		
Рост в см, средний (SD)	169,9 (9,23)		
Масса в кг, средняя (SD)	78,35 (13,679)		
Исходные показатели жизнедеятельности в день 1 перед дозой*	Плацебо N=54	ВПВ074 300-400 мг повторная доза N=54	ВПВ074 400 мг единичная доза N=22
SBP в мм. рт. ст., среднее (SD)	116,9 (11,78)	117,1 (11,03)	114,8 (10,66)
DBP в мм. рт. ст., среднее (SD)	78,6 (7,77)	77,5 (7,85)	78,5 (4,56)
Частота сердцебиения в ударах/мин, средняя (SD)	79,5 (13,00)	78,3 (12,20)	81,9 (12,50)

N, количество участников; ВМІ, индекс массы тела; SD, стандартное отклонение; SBP, систолическое артериальное давление; DBP, диастолическое артериальное давление.

*Показатели жизнедеятельности регистрировались в первый день каждого периода лечения во время до введения дозы и в положении стоя. Данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая перекрестный дизайн и возможность

переноса между периодами лечения, несмотря на вымывания.

Амбулаторный мониторинг артериального давления

Ни у одного участника не было изменений ВР или частоты сердечных сокращений, соответствующих критериям отметки, определенным в протоколе или которые были сочтены исследователем клинически значимыми.

ABPM в амбулаторных условиях

Изменения почасового ВР по сравнению с исходным уровнем за 24 часа в конце 36-дневного периода проиллюстрированы на **Фиг. 3**. Эти данные демонстрируют, что эффект ВПВ074 на 24 ч ВР аналогичен плацебо.

Помимо оценки средних изменений по сравнению с исходным уровнем за 24 ч ВР, важно изучить диапазон индивидуальных изменений при приеме препарата по сравнению с плацебо, чтобы определить, может ли быть небольшой процент существенных выбросов. Изучение изменения суточного SBP и DBP в амбулаторных условиях по сравнению с исходным показателем показало нормальное распределение (**Фиг. 4**) с большинством измерений SBP и DBP на 36-й день находится в пределах 0-10 мм рт.ст. от соответствующего согласованного по времени исходного уровня для обоих видов лечения. Не было доказательств значительного увеличения SBP или DBP для ВПВ074.

Кроме того, клинически значимым эффектом считалось $> 20\%$ участников, принимавших ВПВ074, которые имели среднее 24-часовое увеличение по сравнению с исходным уровнем SBP > 30 мм рт. ст. или DBP > 20 мм рт. ст. по сравнению с плацебо. 4/1249 наблюдений (0%) попали в категорию SBP > 30 мм рт. ст. на 36 день для ВПВ074 (по сравнению с 4/1072 наблюдений [0%] для плацебо) (**Фиг.4**). Также 35/1249 наблюдений (3%) попали в категорию DBP > 20 мм рт. ст. на 36 день для ВПВ074 (по сравнению с 19/1072 наблюдениями [2%] для плацебо) (**Фиг. 4**).

Обобщенные данные и результаты повторных измерений смешанной модели анализов 24-часового SBP и DBP в амбулаторных условиях на 4, 15 и 36 дни, в течение 24 часов представлены в **Таблице 3**. Среднее изменение среднего SBP от исходного уровня до 36-го дня составило -0.327. Не меньшая эффективность ВПВ074 по сравнению с плацебо была продемонстрирована для 24-часового SBP и DBP в амбулаторных условиях, поскольку односторонний 95% CI для ВПВ074-плацебо исключил эффект ≥ 5 мм рт.ст. Фактически, из-за очень низкой вариабельности внутри субъекта, наблюдаемой у этих нормальных здоровых участников ($SD_w=3,8$ мм рт. ст. для SBP и $SD_w=2,9$ мм рт. для DBP), мощность исследования была больше, чем планировалось, и можно было исключить меньшую величину эффекта, чем 5 мм рт. ст. Верхняя граница одностороннего 95% CI также была < 2 мм рт. ст. для большинства сравнений SBP и DBP на 4, 15 и 36 дни, за исключением SBP на 4 день ($\sim 2,2$ мм рт. ст.).

Таблица 3. Обобщение анализа изменений среднего SBP и DBP за 24 часа от исходного уровня до 4, 15 и 36 дней (в амбулаторных условиях)

Параметр	Визит (День)	Двухэтапное среднее	Двухэтапное среднее	ВПВ074- Плацебо	90% CI для разницы*
----------	-----------------	------------------------	------------------------	--------------------	------------------------

		ВІВ074 300-400 мг	Плацебо		
SBP (мм. рт. ст.)	4	2,372	1,366	1,006	(-0,226, 2,238)
	15	0,915	0,621	0,294	(-0,929, 1,516)
	36	-0,327	0,180	-0,507	(-1,755, 0,741)
DBP (мм. рт. ст.)	4	1,856	1,066	0,789	(-0,258, 1,837)
	15	0,907	0,262	0,645	(-0,395, 1,685)
	36	0,201	-0,086	0,287	(-0,776, 1,350)

LS, наименьшие квадраты; SBP, систолическое артериальное давление; DBP, диастолическое артериальное давление; CI, доверительный интервал.

*Двусторонний 90% CI приравнивается к одностороннему 95% CI.

Для дальнейшего изучения возможности возникновения клинически значимых изменений ВР были рассчитаны доли участников, у которых ВР увеличилось более чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем и у которых абсолютное значение было > 130 мм рт. ст. для SBP или > 80 мм рт. ст. для DBP. На 36-й день 6,0% значений ВР в группе плацебо и 5,0% наблюдений за ВІВ074 попали в эту категорию для SBP, в то время как 6,3% наблюдений за плацебо и 6,9% наблюдений за ВІВ074 попали в эту категорию для DBP (Таблица 4).

Таблица 4. Доля наблюдений с изменениями SBP > 10 мм рт. ст., которые вызвали переход в гипертонический диапазон (SBP > 130 мм рт. ст. и DBP > 80 мм рт. ст.) в течение 24 ч в течение 4, 15 и 36 дней (в амбулаторных условиях)

Визит (День)		Плацебо (N=54)	ВІВ074 300-400 мг повторная доза (N=54)
4	n	1197	1294
	SBP: Изменение >10 и абсолютное значение >130 мм. рт.ст.	92 (7,7%)	116 (9,0%)
	DBP: Изменение >10 и абсолютное значение >80 мм. рт.ст.	103 (8,6%)	137 (10,6%)
15	n	1199	1322
	SBP: Изменение >10 и абсолютное значение >130 мм. рт.ст.	72 (6,0%)	95 (7,2%)
	DBP: Изменение >10 и абсолютное значение >80 мм. рт.ст.	77 (6,4%)	109 (8,3%)
36	n	1072	1249
	SBP: Изменение >10 и абсолютное	64 (6,0%)	63 (5,0%)

Визит (День)		Плацебо (N=54)	ВПВ074 300-400 мг повторная доза (N=54)
	значение >130 мм. рт.ст.		
	DBP: Изменение >10 и абсолютное значение >80 мм. рт.ст.	67 (6,3%)	86 (6,9%)

N, количество участников; n, число наблюдений; SBP, систолическое артериальное давление; DBP, диастолическое артериальное давление.

ABPM в стационарных условиях

Анализ 12 ч ABPM в стационарных условиях показал результаты, очень похожие на данные ABPM, полученные в течение 24 ч в амбулаторных условиях (**Фиг. 5**). После 36 дней терапии не было значительных различий между ВПВ074 и плацебо. Аналогично амбулаторным результатам ABPM, большинство стационарных 12 ч измерений SBP и DBP на 35-й день находились в пределах 0-10 мм рт. ст. от соответствующих сопоставленных по времени исходных значений для обоих видов лечения. Никакие наблюдения не показали увеличения SBP на ≥ 30 мм рт. ст., и только несколько наблюдений показали повышение DBP на ≥ 20 мм рт. ст.

В отличие от амбулаторных показателей ABPM, измерения ABPM в стационарных условиях продемонстрировали небольшое увеличение изменения SBP, DBP и частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем (2,0-2,5 мм рт. ст./уд./мин) на 14 и 35 день; однако это не считалось клинически значимым, и была продемонстрирована не меньшая эффективность ВПВ074 по сравнению с плацебо, поскольку односторонний 95% CI для разницы ВПВ074-плацебо исключал эффект ≥ 5 мм рт. ст.

Безопасность

Наиболее частыми побочными эффектами (АЕ) во время лечения ВПВ074 были расстройства нервной системы, такие как головная боль и головокружение, за которыми следовали назофарингит, тошнота и рвота. Частота АЕ в целом была очень похожа на плацебо, особенно для наиболее частого АЕ - головной боли (n=11 [20%] для повторной дозы ВПВ074 300-400 мг два раза в день по сравнению с n=10 [19%] для плацебо). Большинство АЕ, связанных с повторной дозой ВПВ074 300-400 мг два раза в день, были легкими по своей природе, за исключением 9 АЕ средней интенсивности (головная боль, головокружение, 2-кратная боль в ротоглотке, заложенность носа, язвенное кровотечение [дословно: «геморрагические язвы на губах»]), боль в шее, боль в глазах, нарушение функции печени) и 2 АЕ тяжелой интенсивности (головная боль, расстройство полости рта [дословно: «поражение ротовой полости»]). Все АЕ, связанные с единичной дозой 400 мг ВПВ074 для женщин, были легкими по своей природе. В **Таблице 6** обобщены АЕ, которые произошли у ≥ 2 участников в любой группе лечения.

Из десяти (17%) участников, которые были исключены из исследования, 7 (12%) были связаны с АЕ (2 принимали плацебо и 5 принимали ВПВ074 на момент исключения).

Для 1 участника, получавшего плацебо, АЕ начинался до введения дозы. Одно из исключений было связано с мультиформной эритемой (с геморрагическими язвами во рту) у участника, который получил ВПВ074. В этом исследовании о серьезных АЕ не сообщалось. Не было клинически значимых изменений ЭКГ ни в одной из групп лечения, и большинство ЭКГ с 1-го по 35-й день были нормальными. Не было изменений в клинических лабораторных показателях, которые считались клинически важными.

Таблица 6. Побочные эффекты, возникающие у ≥ 2 участников любой группы лечения

Предпочтительный термин	Плацебо N=54 n (%)	Повторная доза ВПВ074 300-400 мг два раза в день N=54 n (%)	ВПВ074 400 мг единичная доза N=22 n (%)
Участники с любыми АЕ	26 (48)	25 (46)	12 (55)
Головная боль	10 (19)	11 (20)	6 (27)
Головокружение	3 (6)	6 (11)	5 (23)
Тошнота	2 (4)	4 (7)	3 (14)
Рвота	2 (4)	3 (6)	1 (5)
Диарея	3 (6)	1 (2)	0
Назофарингит	5 (9)	6 (11)	0
Орофарингеальная боль	1 (2)	2 (4)	0
Лихорадка	1 (2)	2 (4)	0
Усталость	0	2 (4)	0
Боль в конечности	2 (4)	0	0
Сыпь	3 (6)	1 (2)	0
Гиперчувствительность*	0	2 (4)	0

АЕ, побочный эффект; два раза в день. *Дословный текст: симптомы аллергии.

Фармакокинетика

После введения однократной дозы участницам-женщинам ВПВ074 характеризовался быстрым и обширным всасыванием (концентрации в плазме измерялись у всех участниц женского пола в период от 0,5 до 24 ч). Пиковые уровни были достигнуты в течение 1,5 ч после введения дозы, а затем уровни в плазме снизились со средним конечным периодом полувыведения ($t_{1/2}$), равным ~9 ч (**Таблица 7**). AUC за 24 ч интервал введения дозы [$AUC_{(0-24)}$] характеризовались небольшой межсубъектной вариабельностью (коэффициент вариации между испытуемыми [CV%] 20-25%). $AUC_{(0-24)}$ у мужчин, получавших повторную дозу ВПВ074 в дозе 400 мг два раза в день, в среднем на 10% выше, чем у женщин, получавших то же соединение в дозе 300 мг два раза в день, на 14 и

35 дни. В тех же условиях максимальная наблюдаемая концентрация ($C_{\max}$) у мужчин была в среднем на 11-19% выше, чем у женщин. После повторного введения дозы (дни 14 и 35) нормализованные по дозе AUC и $C_{\max}$ были в среднем на 17-18% и 11-17% ниже у мужчин, чем у женщин (Таблица 7), вероятно, из-за зависимости воздействия ВПВ074 от размера тела.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры ВПВ074

Повторная доза (женщины: 300 мг два раза в день; мужчины: 400 мг два раза в день)					
1 день		14 день		35 день	
Женщины (N=21)	Мужчины (N=33)	Женщины (N=21)	Мужчины (N=33)	Женщины (N=21)	Мужчины (N=33)
16200 (20,4)	19100 (19,9)	29200 (24,7)	32100 (23,5)	27400 (23,4)	30100 (21,8)
32400 (20,4)	38300 (19,9)	58300 (24,7)	64100 (23,5)	54800 (23,4)	60100 (21,8)
2570 (22,2)	3210 (22,1)	4030 (21,2)	4790 (24,1)	3990 (26,6)	4410 (21,6)
1,50 (0,50, 3,0)	1,00 (0,50, 3,0)	1,50 (1,00, 3,0)	1,00 (0,50, 2,5)	1,00 (0,50, 2,5)	1,00 (0,50, 3,0)
746 (20,8)	889 (23,6)	1440 (29,9)	1590 (28,3)	1310 (24,0)	1460 (26,4)
НО	НО	НО	НО	НО	НО
НО	НО	НО	НО	НО	НО
НО	НО	НО	НО	НО	НО
НО	НО	НО	НО	НО	НО

Параметр ФК	Одиночная доза (400 мг)
	Женщины (N=22)
	24200 (20,9)
	48300 (20,9)
	3780 (20,4)
	1,50 (0,50, 3,0)
	НО
	32800 (21,9)
	38700 (24,1)
	15,2 (8,70, 26,6)
	8,91 (13,7)
AUC ₍₀₋₁₂₎ (нг.ч/мл)*	
AUC ₍₀₋₂₄₎ (нг.ч/мл)*	
C _{max} (нг/мл)*	
t _{max} (ч) [†]	
C _{12h} (нг/мл)*	
AUC ₍₀₋₄₎ (нг.ч/мл)*	
AUC _(0-∞) (нг.ч/мл)*	
AUC _{ex} (%) [†]	
t _{1/2} (ч)	

ФК/ФД-анализы стационарных данных АВРМ (для которых были доступны наблюдаемые концентрации в плазме) показали статистически значимое, но минимальное линейное увеличение DBP и SBP с увеличением наблюдаемых концентраций ВПВ074 в плазме (Фиг. 6). Наклоны линейных зависимостей были небольшими (приблизительно $0,00077 \pm 0,00012$ и $0,00056 \pm 0,00013$ мм рт. ст./ (нг/мл)), что указывает в среднем на повышение DBP и SBP менее чем на 3 и 2 мм рт. ст. в течение 24 ч интервала.

Обсуждение

Основываясь на общих результатах этого исследования, был сделан вывод, что АВРМ в амбулаторных и стационарных условиях стабильно демонстрируют отсутствие клинически значимых изменений SBP и DBP после повторных доз ВПВ074 в течение 36 дней. Не меньшая эффективность была продемонстрирована, поскольку двусторонний 90% CI (односторонний 95% CI) для ВПВ074-плацебо исключил эффект 5 мм рт.ст. для систолического и диастолического ВР в амбулаторных и стационарных условиях. ФК/ФД-анализы данных АВРМ в стационарных условиях показали небольшое увеличение DBP и SBP с увеличением наблюдаемых концентраций ВПВ074 в плазме. Однако этот анализ показал, что повышение было ниже 3 и 2 мм рт. ст. для DBP и SBP, соответственно, и не считалось клинически значимым.

ВПВ074 хорошо переносился в этом исследовании, с большинством АЕ от легкой до умеренной степени. Наиболее частыми АЕ во время лечения ВПВ074 были головная боль и головокружение, которые наблюдали с той же скоростью, что и плацебо. АЕ также соответствовали более ранним исследованиям фазы 1 (единичная и многократная возрастающая доза) на здоровых добровольцах-мужчинах (данные в файлах) и исследованиям фазы 2 в TN (ADDIN EN.CITE <EndNote><Cite><Author>Tate</Author><Year>2015</Year><RecNum>10</RecNum><DisplayText>Tate et al. 2015</DisplayText><record><rec-number>10</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpws5402atoc09dqvwwwwbspp5ast0szzp">10</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>Tate,

S./author><author>Palmer, J./author><author>Morisset, V./author><author>Giblin, G./author><author>Obermann, M./author><author>Ettlin, D./author><author>Gunn, K./author><author>Zakrzewska, J. /author></authors></contributors><titles><title>A novel proof of concept, placebo controlled, randomised withdrawal study, demonstrating the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. </title><secondary-title>American Pain Society - 34th Annual Scientific Meeting.</secondary-title></titles><periodical><full-title>American Pain Society - 34th Annual Scientific Meeting.</full-

title></periodical><pages>S72[386].</pages><volume>16</volume><number>4</number><dates><year>2015</year></dates><urls></urls></record></Cite></EndNote>Tate et al. (2015)

Американское общество по изучению боли - 34-е ежегодное научное собрание. **16**(4): S72[386]) и PLSR (ADDIN EN.CITE

<EndNote><Cite><Author>Tate</Author><Year>2015</Year><RecNum>9</RecNum><DisplayText>Tate et al. 2015</DisplayText><record><rec-number>9</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpws5402at0e09dqvwbspp5ast0szzp">9</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>Tate, S./author><author>Palmer, J./author><author>Morisset, V./author><author>Giblin, G./author><author>Bragée, B./author><author>Gunn, K./author></authors></contributors><titles><title>A novel proof of concept, randomized, double blind, cross-over study demonstrating the safety and efficacy of CNV1014802 in subjects with neuropathic pain from lumbosacral radiculopathy. </title><secondary-title>American Pain Society - 34th Annual Scientific Meeting.</secondary-title></titles><periodical><full-

title></periodical><pages>S72[387]</pages><volume>16</volume><number>4</number><dates><year>2015</year></dates><urls></urls></record></Cite></EndNote>Tate et al. (2015) Американское общество по изучению боли - 34-е ежегодное научное собрание. **16**(4): S72[387]). Один участник сообщил о кожной сыпи в виде мультиформной эритемы, которая, как считалось, была связана с ВПВ074. Поскольку при применении других блокаторов натриевых каналов (например, ламотриджина) наблюдали аллергические кожные реакции, в будущих исследованиях будет продолжаться тщательный мониторинг появления серьезной сыпи.

Мониторинг ВР в амбулаторных условиях является более надежным средством, чем клинические измерения, для оценки дестабилизации значений ВР при применении некардиальных лекарственных средств (ADDIN EN.CITE <EndNote><Cite><Author>White</Author><Year>2002</Year><RecNum>4</RecNum><DisplayText>White et al. 2002</DisplayText><record><rec-number>4</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpws5402at0e09dqvwbspp5ast0szzp">4</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>White, W. B./author><author>Kent, J./author><author>Taylor, A./author><author>Verburg, K. M./author><author>Lefkowitz, J. B./author><author>Whelton,

Мониторинг ВР в амбулаторных условиях является более надежным средством, чем клинические измерения, для оценки дестабилизации значений ВР при применении некардиальных лекарственных средств (ADDIN EN.CITE <EndNote><Cite><Author>White</Author><Year>2002</Year><RecNum>4</RecNum><DisplayText>White et al. 2002</DisplayText><record><rec-number>4</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpws5402at0e09dqvwbspp5ast0szzp">4</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>White, W. B./author><author>Kent, J./author><author>Taylor, A./author><author>Verburg, K. M./author><author>Lefkowitz, J. B./author><author>Whelton,

A.</author></authors></contributors><titles><title>Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors</title><secondary-title>Hypertension</secondary-title></titles><periodical><full-title>Hypertension</full-title></periodical><pages>929-

34</pages><volume>39</volume><number>4</number><dates><year>2002</year></dates><isbn>1524-4563 (Electronic)0194-911X (Linking)</isbn><work-type>Clinical TrialComparative StudyRandomized Controlled TrialResearch Support, Non-U S Gov
pos;t</work-type><urls></urls></record></Cite></EndNote>White et al. (2002) Hypertension **39**(4): 929-934). Использование АВРМ в этом исследовании имеет то

преимущество, что дает показания ВР, когда субъекты находятся в их собственном окружении (в амбулаторных условиях), что считается в полевых условиях более репрезентативным для изменений, чем в условиях клиники. Дополнительные преимущества АВРМ включают: 1) неинвазивность для наблюдаемых субъектов; 2) превосходную надежность (более 24 часов) по сравнению с однократным измерением; 3) более высокое значение (более точное) в общей оценке сердечно-сосудистого риска и тяжести гипертонии (ADDIN EN.CITE

<EndNote><Cite><Author>Mancia</Author><Year>2015</Year><RecNum>3</RecNum><DisplayText>Mancia and Verdecchia 2015</DisplayText><record><rec-number>3</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpws5402atoc09dqvwvwspp5ast0szzp">3</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type></Cite></EndNote>Mancia, Giuseppe</author><author>Verdecchia, Paolo</author></authors></contributors><titles><title>Clinical Value of Ambulatory Blood Pressure: Evidence and Limits</title><secondary-title>Circulation Research</secondary-title></titles><periodical><full-title>Circulation Research</full-title></periodical><pages>1034-

1045</pages><volume>116</volume><number>6</number><dates><year>2015</year><pub-dates><date>March 13, 2015</date></pub-dates></dates><urls><related-urls><url>http://circres.ahajournals.org/content/116/6/1034.abstract</url></related-urls></urls><electronic-resource-num>10.1161/circresaha.116.303755</electronic-resource-num></record></Cite></EndNote>Mancia и Verdecchia (2015) Circulation Research **116**(6): 1034-1045). Следовательно, считается, что результаты, полученные у 54 участников, завершивших это испытание, перевешивают результаты более ранних исследований фазы 1, которые указывали на возможные эффекты ВР (данные не проиллюстрированы).

36-дневная продолжительность лечения в этом исследовании была рационально разработана, чтобы определить, развилась ли толерантность к каким-либо потенциальным эффектам ВПВ074 на SBP или DBP, поскольку эффекты ВР разрешились к 28-му дню в более раннем исследовании фазы 1. Данные этого исследования показывают небольшую тенденцию к снижению разницы ВР между ВПВ074 и плацебо между 4-м и 35-м днями, хотя различия были минимальными во всех временных точках. Дополнительным

36-дневная продолжительность лечения в этом исследовании была рационально разработана, чтобы определить, развилась ли толерантность к каким-либо потенциальным эффектам ВПВ074 на SBP или DBP, поскольку эффекты ВР разрешились к 28-му дню в более раннем исследовании фазы 1. Данные этого исследования показывают небольшую тенденцию к снижению разницы ВР между ВПВ074 и плацебо между 4-м и 35-м днями, хотя различия были минимальными во всех временных точках. Дополнительным

примечанием является то, что в доклинических исследованиях безопасности/фармакологии не было выявлено эффектов ВПВ074 на сердечно-сосудистые параметры у собак, а также на индуцированную тирамином гипертензию у крыс (данные не проиллюстрированы). Таким образом, совокупность данных, охватывающих клинические и доклинические исследования, подтверждает безопасность и минимальное влияние ВПВ074 на ВР/параметры сердечно-сосудистой системы.

Ограничениями настоящего исследования были относительно небольшая популяция и краткосрочная продолжительность лечения и оценка ВР (36 дней). Также следует учитывать, что исследование проводили среди здоровых людей, а не среди предполагаемой популяции пациентов с невропатической болью и сопутствующими заболеваниями. Текущая исследуемая популяция также была моложе (средний возраст 34,3 года), чем предполагаемая популяция пациентов; например, возраст пика развития TN составляет от 50 до 60 лет (ADDIN EN.CITE <EndNote><Cite><Author>Cruccu</Author><Year>2008</Year><RecNum>5</RecNum><DisplayText>Cruccu et al. 2008</DisplayText><record><rec-number>5</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpw5402atoc09dqvwbspp5ast0szzp">5</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>Cruccu, G.</author><author>Gronseth, G.</author><author>Alksne, J.</author><author>Argoff, C.</author><author>Brainin, M.</author><author>Burchiel, K.</author><author>Nurmikko, T.</author><author>Zakrzewska, J. M.</author></authors></contributors><titles><title>AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management</title><secondary-title>Eur J Neurol</secondary-title></titles><periodical><full-title>Eur J Neurol</full-title></periodical><pages>1013-28</pages><volume>15</volume><number>10</number><dates><year>2008</year></dates><isbn>1468-1331 (Electronic)1351-5101 (Linking)</isbn><work-type>Practice Guideline</work-type><urls></urls></record></Cite></EndNote>Cruccu et al. (2008) Eur J Neurol **15**(10): 1013-1028); и для PLSR, у людей чаще всего развиваются симптомы в возрасте 40-60 лет (ADDIN EN.CITE <EndNote><Cite><Author>Tarulli</Author><Year>2007</Year><RecNum>7</RecNum><DisplayText>Tarulli and Raynor 2007</DisplayText><record><rec-number>7</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5adzpw5402atoc09dqvwbspp5ast0szzp">7</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>Tarulli, A. W.</author><author>Raynor, E. M.</author></authors></contributors><titles><title>Lumbosacral radiculopathy</title><secondary-title>Neurol Clin</secondary-title></titles><periodical><full-title>Neurol Clin</full-title></periodical><pages>387-405</pages><volume>25</volume><number>2</number><dates><year>2007</year></dates><isbn>0733-8619 (Print)0733-8619 (Linking)</isbn><work-type>Review</work-type><urls></urls></record></Cite></EndNote>Tarulli и Raynor (2007) Neurol Clin **25**(2):

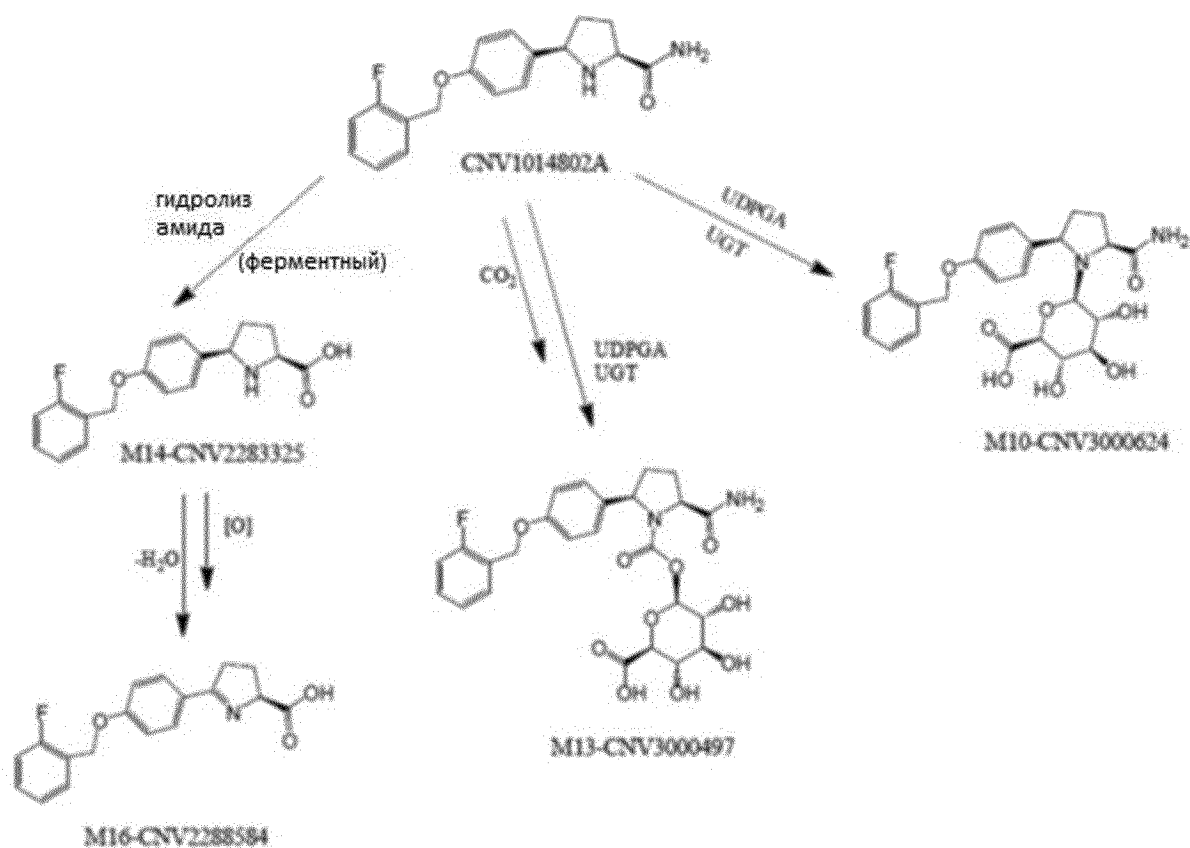
387-405). Существуют также некоторые ограничения, присущие текущим устройствам АВРМ, которые записывают только прерывистые показания ВР (каждые 15 минут) всего 24-часового профиля ВР, по сравнению с идеальным футуристическим амбулаторным устройством измерения ВР при каждом сердечном сокращении (ADDIN EN.CITE ADDIN EN.CITE.DATA Mancía и Verdecchia (2015) *Circulation Research* **116**(6): 1034-1045).

В целом, несмотря на эти ограничения, результаты этого исследования подтверждают, что маловероятно, что клинически важный сигнал гипертонии будет наблюдаться для ВПВ074 у субъектов, имеющих нормальное артериальное давление, и считается, что мониторинг ВР в клинике проводить не нужно в более крупных исследованиях.

Пример 5 Фаза 1, открытое исследование с фиксированной последовательностью для оценки влияния ингибирования UGT вальпроевой кислотой на фармакокинетику ВПВ074 у здоровых субъектов

В гепатоцитах человека ВПВ074 в основном метаболизируется уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазами (UGT). На основании клинических исследований, проведенных на сегодняшний день, метаболизм ВПВ074 с помощью UGT у людей дает 2 метаболита глюкуронида: М13 (N-карбамоилглюкуронид, CNV3000497) и М10 (N-глюкуронид, CNV3000624), последний из которых нестабилен. У людей наблюдались два дополнительных заметных циркулирующих метаболита: М14 (карбоновая кислота, CNV2283325), продуцируемая гидролизом амида, и М16 (имин карбоновой кислоты, CNV2288584), который возникает в результате окисления М14. В исследовании абсорбции, метаболизма и экскреции у человека > 90% ВПВ074 и его метаболиты выводились с мочой, а основным метаболитом (~ 40%), выделяемым с мочой, был М13 в результате UGT-опосредованного метаболизма ВПВ074. Таким образом, на ФК ВПВ074 может влиять совместное введение соединений, которые индуцируют или ингибируют UGT.

Схема 1. Профиль метаболизма ВПВ074



В клинической практике ВПВ074 можно назначать одновременно с ингибиторами UGT, что потенциально может увеличивать воздействие ВПВ074 за счет снижения степени метаболизма ВПВ074 с помощью UGT. Вальпроевая кислота, которая долгое время использовалась в качестве лекарства для лечения судорог и биполярного расстройства, является неспецифическим ингибитором UGT и использовалась в качестве зонда для определения влияния ингибирования UGT на ФК соединений, которые метаболизируются множеством UGT. В данном документе оценивалась способность ингибитора UGT вальпроевой кислоты изменять ФК разовой дозы, безопасность и переносимость ВПВ074 для информирования о возможности и безопасности совместного введения ВПВ074 с соединениями, которые, как известно, ингибируют UGT.

Первичные цели/конечные точки

Чтобы оценить влияние нескольких доз ингибитора уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT) вальпроевой кислоты на ФК единичной дозы ВПВ074.

Первичными конечными точками, относящимися к этой цели, являются: максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max}), площадь под кривой (AUC) от момента времени 0 до бесконечности (AUC_{inf}), и AUC от момента 0 до момента последней измеряемой концентрации (AUC_{last}) для ВПВ074.

Другие конечные точки, относящиеся к первичной цели представляют собой время для достижения C_{max} (T_{max}), время последней измеряемой концентрации (T_{last}), $t_{1/2}$, кажущийся клиренс (CL/F) и кажущийся объем распределения (V/F) для ВПВ074.

Вторичные цели/конечные точки

Оценить безопасность и переносимость ВПВ074 при введении отдельно и при одновременном применении с ингибитором UGT вальпроевой кислотой.

Конечные точки, относящиеся к этой цели, представляют собой частота побочных эффектов (АЕ) и серьезных побочных эффектов (SAE), а также изменения клинических лабораторных параметров, показателей жизненно важных функций, 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) и шкалу оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS).

Оценить влияние ингибитора UGT вальпроевой кислоты на ФК метаболитов M13, M14 и M16 ВПВ074.

Конечные точки, относящиеся к этой цели, представляют собой: C_{max} , AUC_{inf} , AUC_{last} , T_{max} , T_{last} , $t_{1/2}$ и соотношение метаболита к исходному соединению в AUC (MR_{AUC}) из метаболитов M13, M14 и M16 ВПВ074

Дизайн исследования

1. Однократная пероральная доза ВПВ074, вводимая утром в дни 1 и 16 после 8-часового голодания. Дозу на 16-й день вводили одновременно с утренней дозой вальпроевой кислоты.

2. Вальпроевую кислоту в дозе 500 мг три раза в день вводили с 8 по 22 дни. Утреннюю дозу на 16-й день вводили вместе с ВПВ074 после 8-часового голодания.

3. Образцы крови на ВПВ074 и ФК метаболита собирали до введения дозы и через 168 часов после введения дозы с 1 по 8 дни и с 16 по 23 дни.

4. Единичные образцы крови собирали на 13-15 дни только до утренней дозы вальпроевой кислоты для определения минимальных уровней вальпроевой кислоты.

Распространение/Воздействие/Популяции/Истории болезни

Включено 30 субъектов, завершено исследование 27 субъектов.

1 субъект прекратил на 14 день из-за АЕ (рвоты), связанной с вальпроевой кислотой

1 субъект прекратил на 17-й день (последняя доза исследуемого лекарственного средства была введена на 16-й день) из-за АЕ (рвоты), связанной с вальпроевой кислотой

1 субъект прекратил на 15 день из-за несоблюдения протокола (ненадлежащее поведение).

Популяция для оценки безопасности: 30 человек

2 субъекта без данных по безопасности для ВПВ074 с вальпроевой кислотой

Популяция ФК: 30 субъектов

2 субъекта без ФК данных для ВПВ074 с вальпроевой кислотой

Отклонения от протокола

Основные:

Для всех испытуемых на 8-й день была использована неправильная форма C-SSRS, исключая вопрос о суицидном поведении из-за ошибки персонала. С одобрения спонсора вопрос был задан испытуемыми позже. Во время исследования не было положительных ответов ни на один из вопросов C-SSRS ни от одного субъекта, а также не

было АЕ, которые считались связанными с суицидальными мыслями или склонностями.

Было сочтено, что отклонение не повлияло на целостность исследования.

Второстепенные:

24 экземпляров забора крови или биохимических/гематологических образцов вне ФК окна

Центрифугирование 7 экземпляров проб крови провели с опозданием

7 экземпляров основных показателей жизнедеятельности или данных ЭКГ, полученных вне окна или когда время/данные не задокументированы

4 случая не задокументированных ограничений позы или приема воды после введения дозы

1 случай медосмотра, проведенного с опозданием из-за недоступности PI.

Считалось, что эти отклонения не повлияли на безопасность субъектов или целостность данных.

Как проиллюстрировано на **Фиг. 6**, воздействие ВПВ074 (AUC) увеличивалось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с введением только ВПВ074. Не было изменения в C_{max} . Элиминация продолжилась.

Как проиллюстрировано на **Фиг. 7** воздействие метаболита M13, производного от UGT (AUC и C_{max}), снизилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

Как проиллюстрировано на **Фиг. 8** воздействие метаболита M14 (AUC и C_{max}) повысилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

Как проиллюстрировано на **Фиг. 9** воздействие метаболита M16 (AUC и C_{max}) повысилось после введения ВПВ074 с вальпроевой кислотой по сравнению с одним ВПВ074.

Таблица 8. Обобщение статистического анализа влияния вальпроевой кислоты на ФК ВПВ074 и метаболитов после лечения одного ВПВ074 или в комбинации с вальпроевой кислотой

		ВПВ074 с вальпроевой кислотой		только ВПВ074			90% CI Соотношение	
Аналит	Параметр	N	Среднее Geo LS	N	Среднее Geo LS	Среднее соотношени е Geo LS	Нижни й	Верхни й
ВПВ074	AUCinf (ч*нг/мл)	28	26929,72	30	16038,18	1,68	1,62	1,74
	AUClast (ч*нг/мл)	28	26536,46	30	15742,44	1,69	1,63	1,74

	C _{max} (нг/мл)	28	1264,27	30	1306,41	0,97	0,93	1,01
CNV30004 97 (M13)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)	28	28215,56	30	53961,18	0,52	0,50	0,55
	AUC _{last} (ч*нг/мл)	28	27773,23	30	53617,65	0,52	0,49	0,54
	C _{max} (нг/мл)	28	1102,29	30	3440,68	0,32	0,30	0,34
CNV22833 25 (M14)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)	28	6817,47	29	3448,00	1,98	1,88	2,08
	AUC _{last} (ч*нг/мл)	28	6386,44	30	3071,67	2,08	1,95	2,21
	C _{max} (нг/мл)	28	199,01	30	153,11	1,30	1,25	1,35
CNV22885 84 (M16)	AUC _{inf} (ч*нг/мл)	28	12107,90	30	7147,81	1,69	1,60	1,80
	AUC _{last} (ч*нг/мл)	28	11525,02	30	6535,09	1,76	1,65	1,89
	C _{max} (нг/мл)	28	200,66	30	130,14	1,54	1,44	1,65

Примечание:

1: Среднее Geo LS=Антилогарифмическая оценка среднего значения наименьших квадратов (LS) из анализа смешанной модели; Среднее отношение Geo LS=отношение ВПВ074 с вальпроевой кислотой/только ВПВ074; Соотношение 90% CI=экспоненциальный доверительный интервал 90% средней разницы логарифмически преобразованных данных.

2: AUC_{inf}=Площадь под кривой-зависимость концентрации от времени от нуля до бесконечности; AUC_{last}=Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от момента времени 0 до момента последней измеряемой концентрации; C_{max}=Максимальная наблюдаемая концентрация.

3: Результаты, полученные на основе модели смешанных эффектов с естественным логарифмическим преобразованием параметра ФК, включая условия для лечения как фиксированный эффект и субъект как случайный эффект.

4: CNV2283325 (M14) : Данные субъекта 100-113 для ФК-параметра AUC_{inf} исключены из обобщения для периода лечения только ВПВ074, так как экстраполированная площадь AUC_{inf} > 30%.

Эффекты вальпроевой кислоты на воздействие ВПВ074 и метаболитов оценивали путем расчета средних соотношений геометрических наименьших квадратов (LS) (ВПВ074 с вальпроевой кислотой и только ВПВ074).

Воздействие ВПВ074 на основании AUC_{inf} и AUC_{last} было на ~70% выше при введении с вальпроевой кислотой, чем при введении отдельно. Не наблюдали изменения в C_{max} . Все 90% доверительные интервалы (CI) для AUC были выше 1, а для C_{max} составляла 1, указывая на повышенное системное воздействие (AUC), но не влияя на C_{max} .

Воздействия M13 на основании AUC и C_{max} были на ~50% и ~70% ниже, соответственно, когда ВПВ074 вводили с вальпроевой кислотой, чем когда вводили отдельно.

Воздействия M14 и M16 на основании AUC и C_{max} были выше, когда ВПВ074 вводили с вальпроевой кислотой, чем когда вводили отдельно.

Выводы по ФК

Воздействие единичной дозы ВПВ074 в плазме было приблизительно в 1,7 раза выше при введении с ингибитором UGT вальпроевой кислотой в стабильном состоянии, чем при введении отдельно. Фаза элиминации ВПВ074 увеличивалась в присутствии вальпроевой кислоты, что отражалось в увеличении значения $t_{1/2}$.

Воздействие M13 в плазме, метаболита глюкуронида UGT ВПВ074, было примерно на 50% ниже на основании AUC и примерно на 70% ниже на основании C_{max} , когда единичную дозу ВПВ074 вводили с вальпроевой кислотой в стабильном состоянии, чем при введении отдельно. MR_{AUC} для M13 была ниже, когда единичную дозу ВПВ074 вводили с вальпроевой кислотой в стабильном состоянии ($MR_{AUC}=0,6$), чем когда вводили отдельно ($MR_{AUC}=2,0$), что согласуется со сниженным UGT-опосредованным метаболизмом ВПВ074.

Таблица 9. Общее описание побочных эффектов

	только ВПВ074 (N=30) n (%)	Одна вальпроевая кислота (N=30) n (%)	ВПВ074 с вальпроевой кислотой (N=28) n (%)	Всего (N=30) n (%)
Число субъектов с				
любым событием	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Тяжесть (a)				
Легкая	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Средняя	0	0	0	0
Сильная	0	0	0	0
Нежелательное событие (b)	0	0	0	0
Серьезное событие	0	0	0	0
Нежелательное	0	0	0	0

серьезное событие (b)				
События, приводящие прекращению приема лекарственного средства	0	0	0	0
События, приводящие прекращению исследования лекарственного средства	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
Фатальное событие	0	0	0	0

ПРИМЕЧАНИЕ 1. Тема может быть представлена более, чем в одной категории.

(a) Каждый субъект считают один раз при максимальной степени серьезности.

(b) Относилось к ВПВ074 по оценке исследователя

Прекращение приема лекарственного средства относится к прекращению приема ВПВ074.

АЕ с датой/временем начала после выписки пациента из клиники или датой/временем

ЕТV после последующего телефонного разговора по вопросам безопасности учитываются только в общей колонке.

Таблица 10. Анализ побочных эффектов

	только ВПВ074 (N=30) n (%)	Одна вальпроевая кислота (N=30) n (%)	ВПВ074 с вальпроевой кислотой (N=28) n (%)	Всего (N=30) n (%)
Количество субъектов с любым событием	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	1 (3,3)	4 (13,3)	7 (25,0)	9 (30,0)
Тошнота	0	4 (13,3)	7 (25,0)	9 (30,0)
Рвота	0	2 (6,7)	2 (7,1)	3 (10,0)
Диарея	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
Диспепсия	0	2 (6,7)	0	2 (6,7)

Боль в животе	0	0	1 (3,6)	1 (3,3)
Мягкие фекалии	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Глоссодиния	1 (3,3)	0	0	1 (3,3)
Нарушения со стороны нервной системы	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (7,1)	3 (10,0)
Головная боль	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (7,1)	3 (10,0)
Головокружение	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)
Общие расстройства и введение	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
состояние места				
Астения	0	0	1 (3,6)	1 (3,3)
Внесердечная боль в груди	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Нарушения со стороны сосудов	0	0	2 (7,1)	2 (6,7)
Бледность	0	0	2 (7,1)	2 (6,7)
Сердечные расстройства	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Зуд	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Сердцебиение	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)

ПРИМЕЧАНИЕ 1: В течение каждого периода лечения, и в целом субъект учитывался только один раз в пределах каждого класса системы органов и предпочтительного срока (MedDRA версии 20.0).

2: Класс системы органов и предпочтительный термин представлены в убывающей частоте в крайнем правом столбце таблицы.

3. АЕ с датой/временем начала после выписки пациента из клиники или датой/временем ETV после последующего телефонного разговора по вопросам безопасности учитываются только в общей колонке.

Таблица 10. Анализ АЕ

В целом по предпочтительным терминам наиболее часто встречались тошнота (9 [30,0%] субъектов), головная боль (3 [10,0%] субъекта), рвота (3 [10,0%] субъекта), диарея

(2 [6,7%] субъекта), диспепсия (2 [6,7%] субъекта) и бледность (2 [6,7%] субъекта). Обо всех остальных ТЕАЕ сообщалось только у одного субъекта.

Все ТЕАЕ, такие как тошнота, рвота, диарея и диспепсия, наблюдали у субъектов, получавших только вальпроевую кислоту или ВПВ074 в группах лечения вальпроевой кислотой, и считали связанными с вальпроевой кислотой.

Связанные с ВПВ074 ТЕАЕ не рассматривали.

Показатели жизненно важных функций, ЭКГ, физикальное обследование, C-SSRS и заключение по безопасности

Показатели жизненно важных функций: Субъекты во всех группах лечения имели спорадические клинически значимые показатели жизненно важных функций, но ни один из них не считался клинически значимым или не сообщался как ТЕАЕ.

12-Канальная ЭКГ: Ни у одного из субъектов не было увеличения QTcF от исходного уровня > 30 мсек или абсолютного QTcF > 450 мсек для мужчин или > 460 мсек для женщин. Субъекты во всех группах лечения имели спорадические значения ЭКГ, выходящие за пределы допустимого диапазона, или сдвиги в сторону отклонений от нормы, но ни один из них не считался клинически значимым или сообщался как ТЕАЕ.

Физикальные обследования: Никаких отклонений от нормы при физикальном осмотре после приема дозы не сообщалось как о ТЕАЕ.

C-SSRS: На основании оценок C-SSRS сообщений о суицидальных событиях не поступало.

Заключение по безопасности:

ВПВ074 был безопасен и хорошо переносился в этом исследовании при введении отдельно и при введении с вальпроевой кислотой.

Включение в описание изобретения сведений посредством ссылки

Все публикации, патенты, упомянутые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, в которой каждая индивидуальная публикация, патент, специфично и индивидуально указана для включения посредством ссылки. В случае конфликта настоящая заявка, включая любые определения в этом документе, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления предмета изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после рассмотрения этого описания и формулы изобретения ниже. Полный объем изобретения должен быть определен посредством ссылки на формулу изобретения вместе с их полным объемом эквивалентов и описания вместе с такими вариантами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, включающий введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, не получающему лечения ингибитором UGT.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что ингибитор UGT выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, мефенамовой кислоты, пробенецида, диклофенака, хинидина, флуконазола и вальпроевой кислоты.

4. Способ по любому из пп. 1-3, дополнительно включающий

а) определение того, получает ли субъект лечение ингибитором UGT, и

б) если субъект получает лечение ингибитором UGT, то прекращение лечения ингибитором UGT до начала лечения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом или его фармацевтически приемлемой солью, и/или

с) если субъект не получает лечения ингибитором UGT, то инструктирование субъекту не начинать лечение ингибитором UGT во время лечения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

5. Способ по любому одному из пп. 1-4, включающий инструктирование субъекту прекратить лечение ингибитором UGT перед началом лечения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

6. Способ по любому одному из пп. 1-5, отличающийся тем, что прекращение лечения ингибитором UGT включает прекращение лечения ингибитором UGT по меньшей мере за три недели до начала лечения с помощью (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ по любому одному из пп. 1-6, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день (OID).

8. Способ по любому одному из пп. 1-6, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день (BID).

9. Способ по любому одному из пп. 1-6, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли три раза в день (TID).

10. Способ по любому одному из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 150 мг до около 400 мг.

11. Способ по любому одному из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный субъект является субъектом женского пола.

12. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанный субъект является субъектом мужского пола.

13. Способ по любому одному из пп. 1-12, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе около 200 мг два раза в день (BID).

14. Способ по любому одному из пп. 1-12, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе около 150 мг три раза в день (TID).

15. Способ по любому одному из пп. 1-12, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида и его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе около 250 мг три раза в день (TID).

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, то субъекта ранее не лечили (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамидом или его фармацевтически приемлемой солью.

17. Способ по п. 15, отличающийся тем, то субъекта ранее лечили дозой 150 мг (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли; *например*, при этом субъекта идентифицировали как не отвечающего на лечение дозой около 150 мг (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по любому одному из пп. 1-12, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 300 мг до около 400 мг два раза в день (BID).

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что доза составляет около 300 мг BID.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъекта женского пола.

21. Способ по п. 19 или 20, дополнительно включающий (5R)-5-(4-{{(2-

фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлеую соль в дозе около 400 мг BID в течение начального периода времени до введения (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе около 300 мг BID.

22. Способ по п. 21, отличающийся тем, то начальный период времени составляет около одной недели.

23. Способ по п. 18, отличающийся тем, то доза составляет около 400 мг BID.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что субъект представляет собой субъекта мужского пола.

25. Способ по любому одному из пп. 1-24, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли перорально.

26. Способ по любому одному из пп. 1-25, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более терапевтически эффективными лекарственными средствами.

27. Способ по любому одному из пп. 1-26, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой боль.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что боль представляет собой невропатическую боль.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что невропатическая боль выбрана из диабетической невропатии; радикулита; неспецифической боли в пояснице; болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии; боли при рассеянном склерозе; фибромиалгии; невропатии, связанной с ВИЧ; постгерпетической невралгии; невралгии тройничного нерва; или боли в результате физической травмы, ампутации, рака, токсинов или хронического воспалительного состояния.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что невропатическая боль выбрана из невралгии тройничного нерва, болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии, эритромелалгии и невропатии мелких волокон.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что невропатическая боль представляет собой невралгию тройничного нерва.

32. Способ по п. 31, включающий введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в дозе около 250 мг три раза в день (TID).

33. Способ по п. 28, отличающийся тем, что невропатическая боль представляет собой болезненную пояснично-крестцовую радикулопатию.

34. Способ по п. 33, включающий введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой

соли субъекту в дозе около 200 мг два раза в день (BID).

35. Способ по любому одному из пп. 1-34, отличающийся тем, что (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов.

36. Способ по любому одному из пп. 1-35, отличающийся тем, что (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамид присутствует в виде гидрохлоридной соли.

37. Способ лечения заболевания или патологического состояния, опосредованного модуляцией Nav1.7, включающий введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, получающему лечение ингибитором UGT.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние связано с дефектом или дисфункцией Nav1.7.

39. Способ по п. 37 или 38, отличающийся тем, что ингибитор UGT выбран из канаглифлозина, дапаглифлозина, мефенамовой кислоты, пробенецида, диклофенака, хинидина, флуконазола и вальпроевой кислоты.

40. Способ по любому одному из пп. 37-39, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день (OID).

41. Способ по любому одному из пп. 37-39, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день (BID).

42. Способ по любому одному из пп. 37-39, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли три раза в день (TID).

43. Способ по любому одному из пп. 37-42, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе не менее, чем на 30% ниже, чем доза для субъекта, не использующего ингибитор UGT.

44. Способ по любому одному из пп. 37-42, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе не менее, чем на 50% ниже, чем доза для субъекта, не использующего ингибитор UGT.

45. Способ по любому одному из пп. 37-42, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически

приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 50 мг до около 350 мг BID.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, то доза составляет около 50 мг BID, около 100 мг BID, около 150 мг BID, около 200 мг BID или около 350 мг BID.

47. Способ по любому одному из пп. 37-42, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в дозе от около 50 мг до около 250 мг TID.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, то доза составляет около 50 мг TID, около 75 мг TID, около 100 мг TID, около 150 мг TID или около 250 мг TID.

49. Способ по любому одному из пп. 37-48, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли перорально.

50. Способ по любому одному из пп. 37-49, отличающийся тем, что введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли включает введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более терапевтически эффективными лекарственными средствами.

51. Способ по любому одному из пп. 37-50, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой боль.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что боль представляет собой невропатическую боль.

53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что невропатическая боль выбрана из диабетической невропатии; радикулита; неспецифической боли в пояснице; болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии; боли при рассеянном склерозе; фибромиалгии; невропатии, связанной с ВИЧ; постгерпетической невралгии; невралгии тройничного нерва; или боли в результате физической травмы, ампутации, рака, токсинов или хронического воспалительного состояния.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что невропатическая боль выбрана из невралгии тройничного нерва, болезненной пояснично-крестцовой радикулопатии, эритромелалгии и невропатии мелких волокон.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что невропатическая боль представляет собой невралгию тройничного нерва.

56. Способ по п. 55, включающий введение (5R)-5-(4-{{(2-фторфенил)метил}окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в дозе от около 50 мг до около 250 мг TID.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, то доза составляет около 50 мг TID, около

75 мг TID, около 100 мг TID, около 150 мг TID или около 250 мг TID.

58. Способ по п. 54, отличающийся тем, что невропатическая боль представляет собой болезненную пояснично-крестцовую радикулопатию.

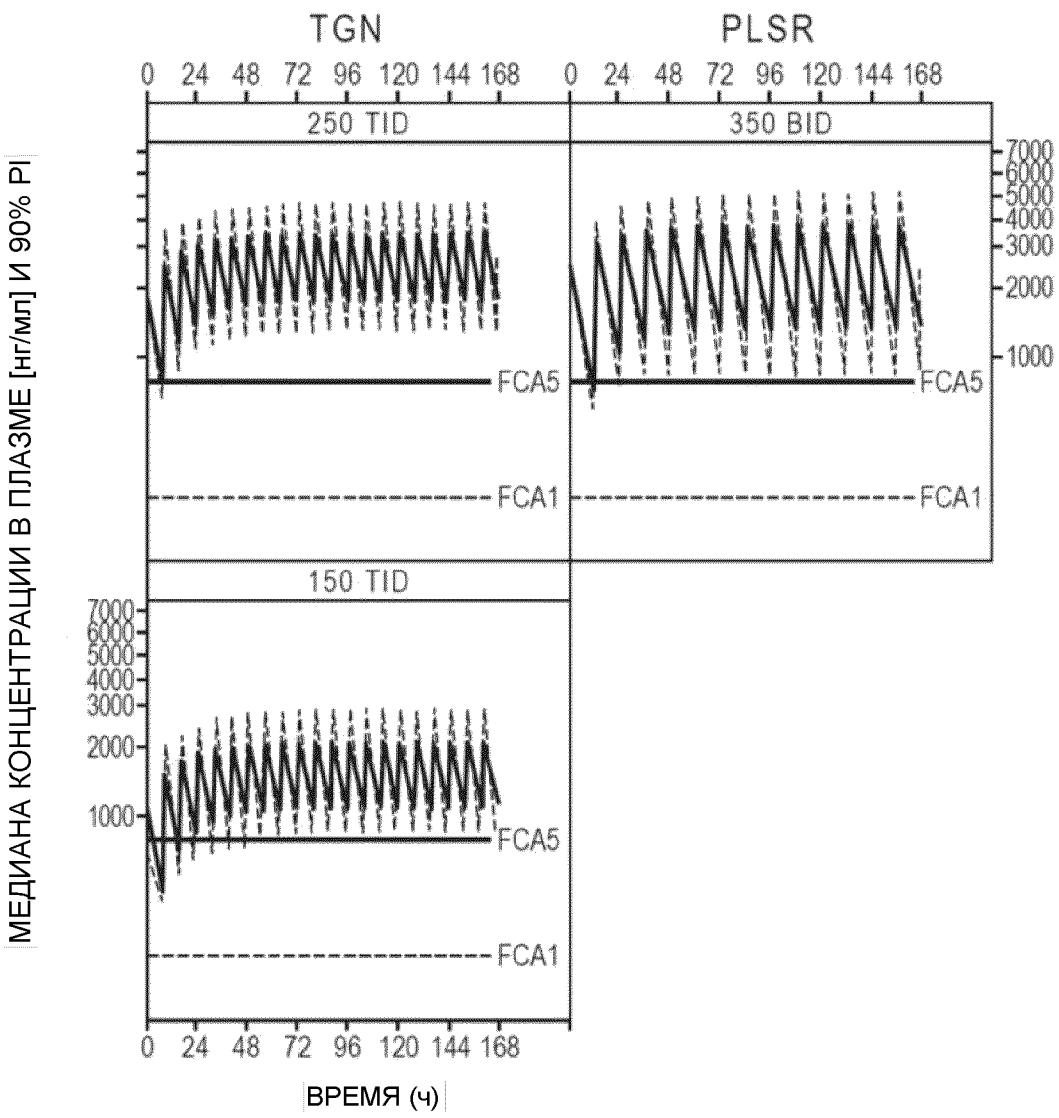
59. Способ по п. 58, включающий введение (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли субъекту в дозе от около 50 мг до около 350 мг BID.

60. Способ по п. 59, отличающийся тем, что доза составляет около 50 мг BID, около 75 мг BID, около 100 мг BID, около 150 мг BID, около 200 мг BID или около 350 мг BID.

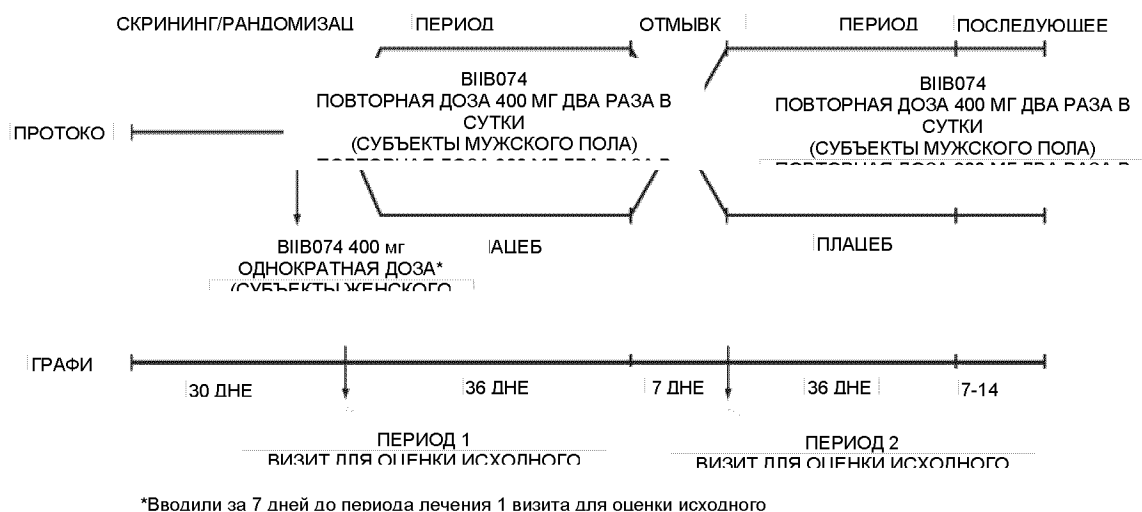
61. Способ по любому одному из пп. 37-60, включающий введение (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамида или его фармацевтически приемлемой соли в виде фармацевтической композиции, содержащей один или более фармацевтически приемлемых из одного или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и/или эксципиентов.

62. Способ по любому одному из пп. 37-61, отличающийся тем, что (5R)-5-(4-[(2-фторфенил)метил]окси}фенил)-L-пролинамид присутствует в виде гидрохлоридной соли.

По доверенности

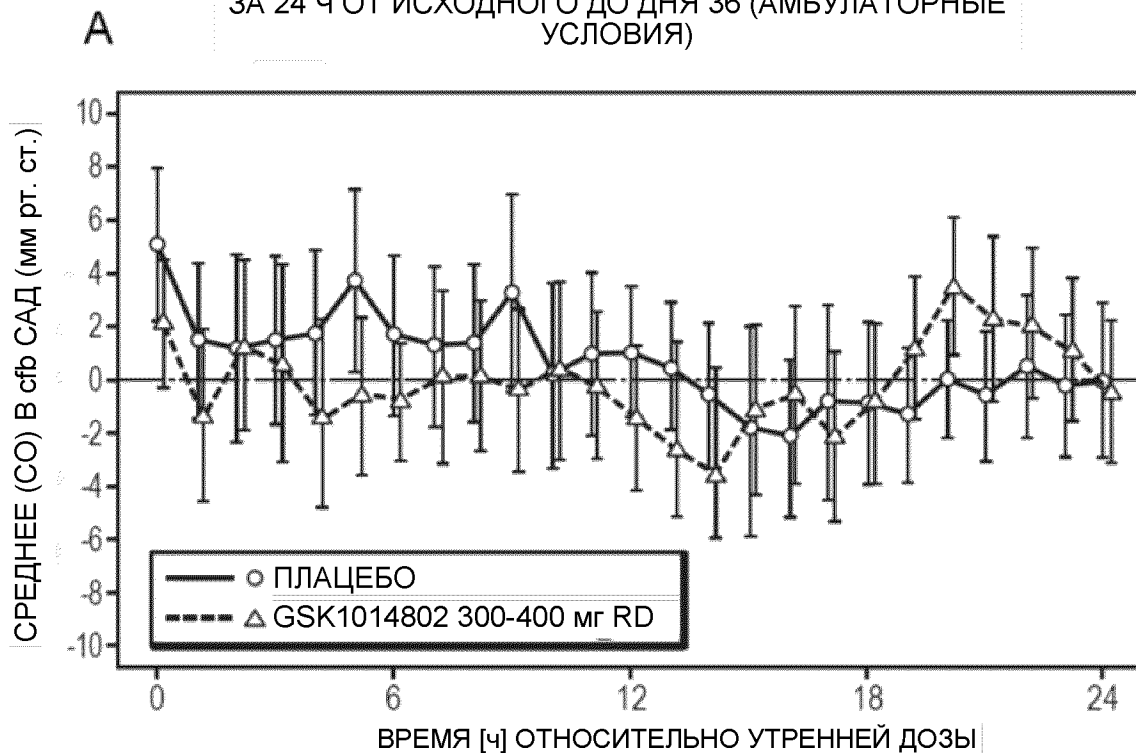


ФИГ. 1

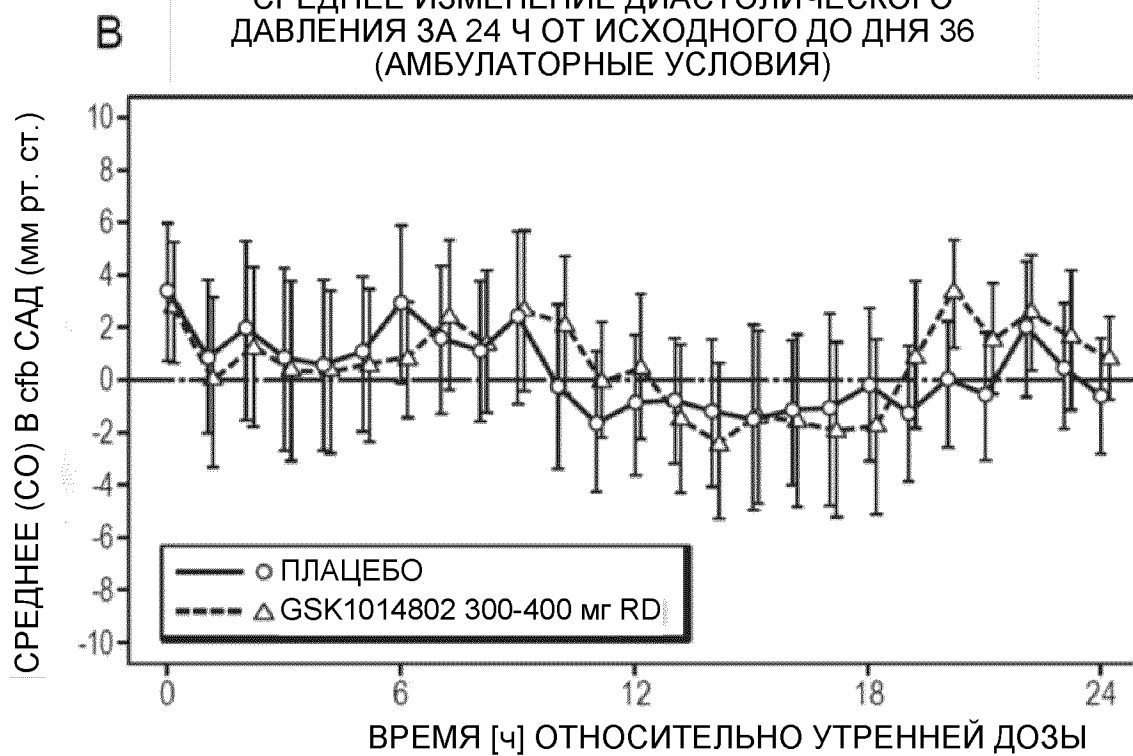


ФИГ. 2

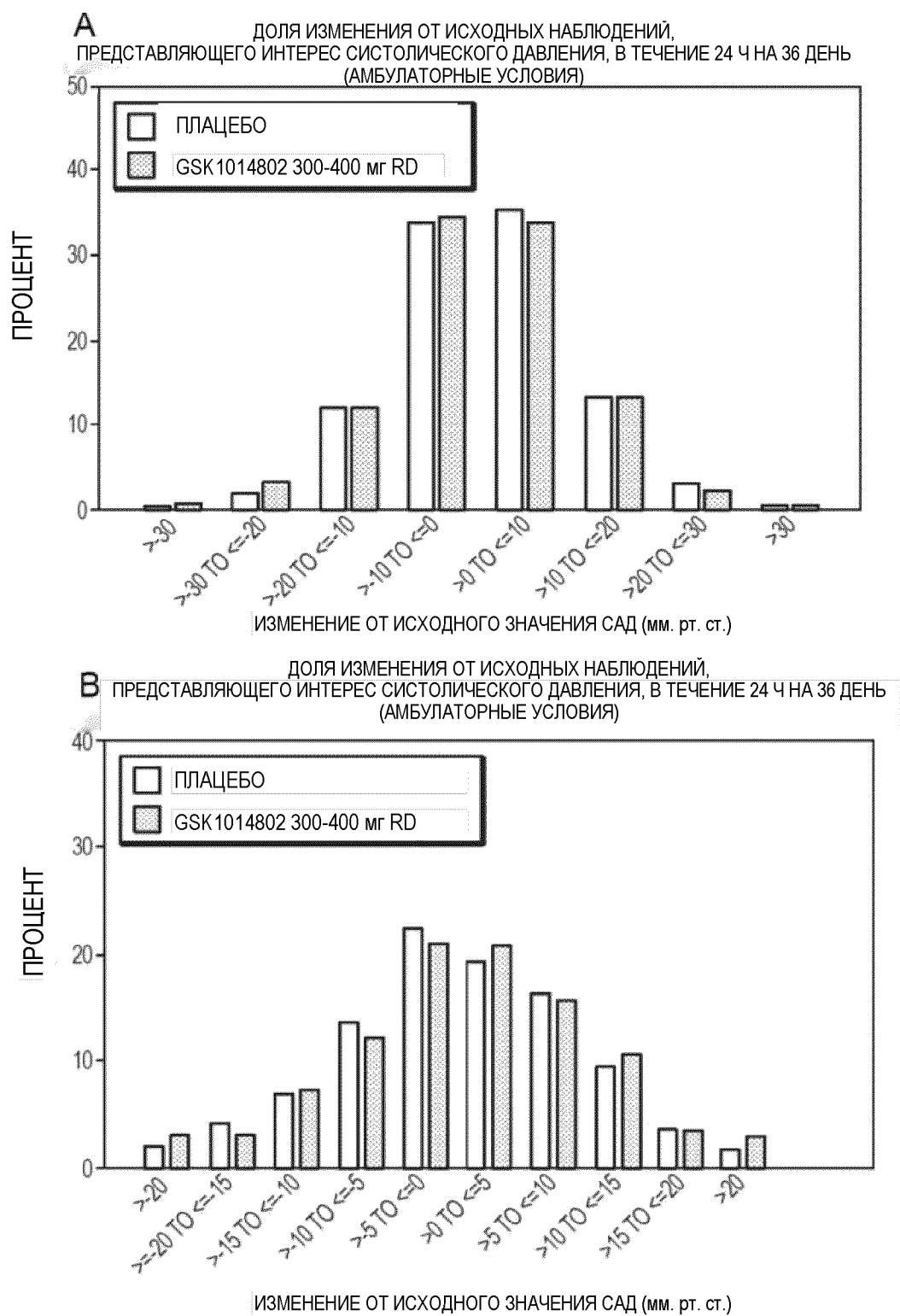
СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ
ЗА 24 Ч ОТ ИСХОДНОГО ДО ДНЯ 36 (АМБУЛАТОРНЫЕ
УСЛОВИЯ)



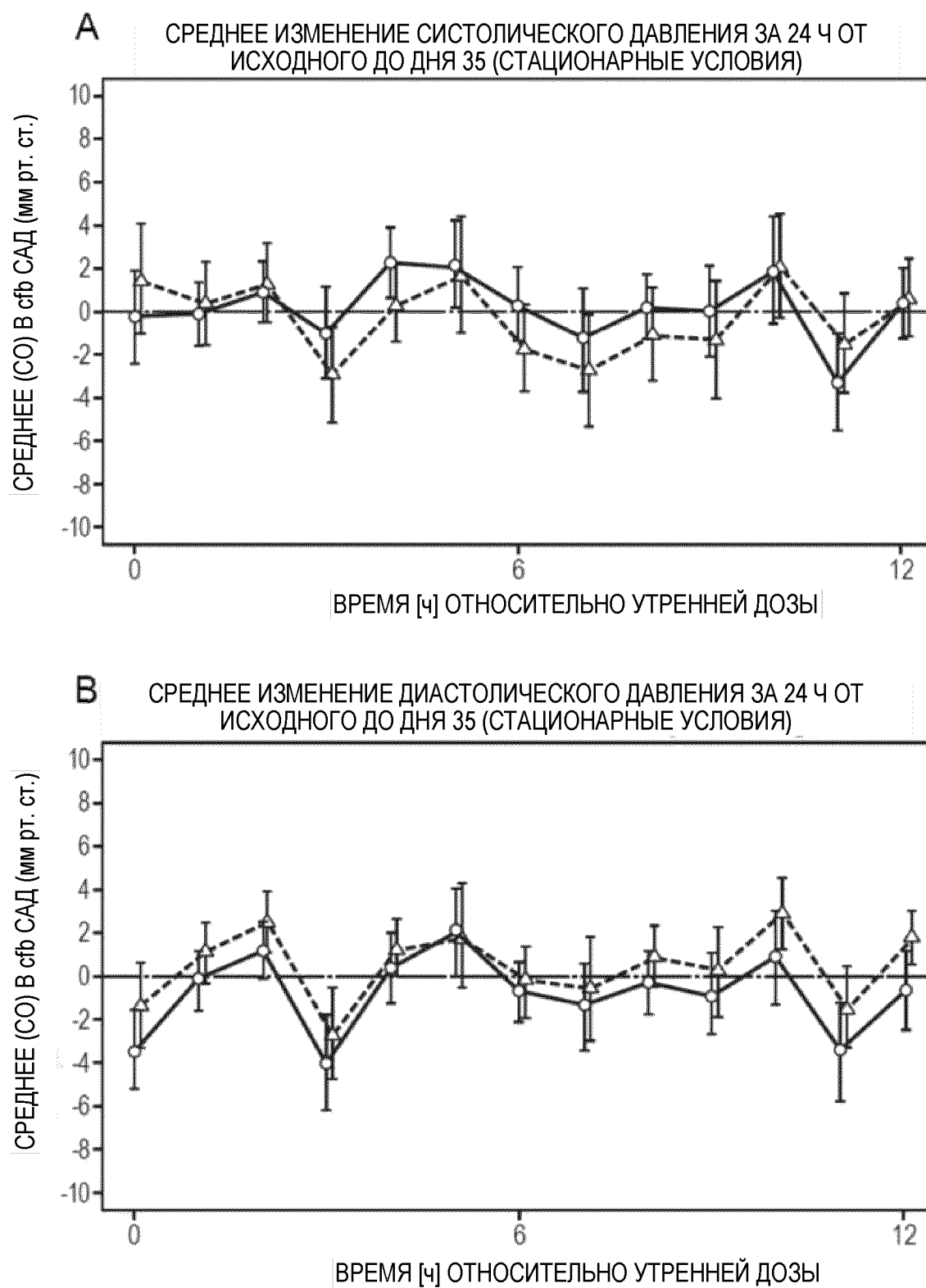
СРЕДНЕЕ ИЗМЕНЕНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО
ДАВЛЕНИЯ ЗА 24 Ч ОТ ИСХОДНОГО ДО ДНЯ 36
(АМБУЛАТОРНЫЕ УСЛОВИЯ)



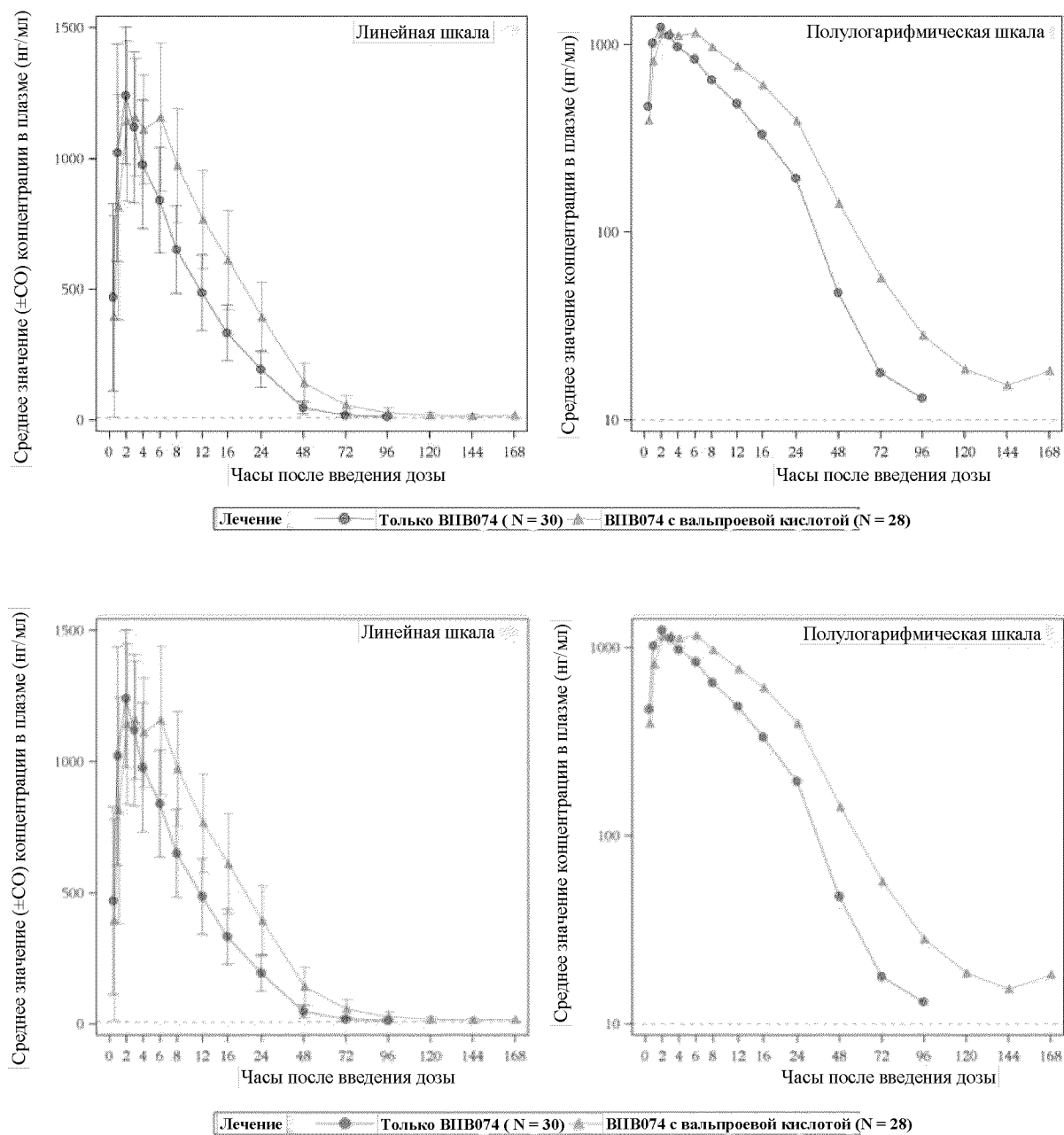
ФИГ. 3



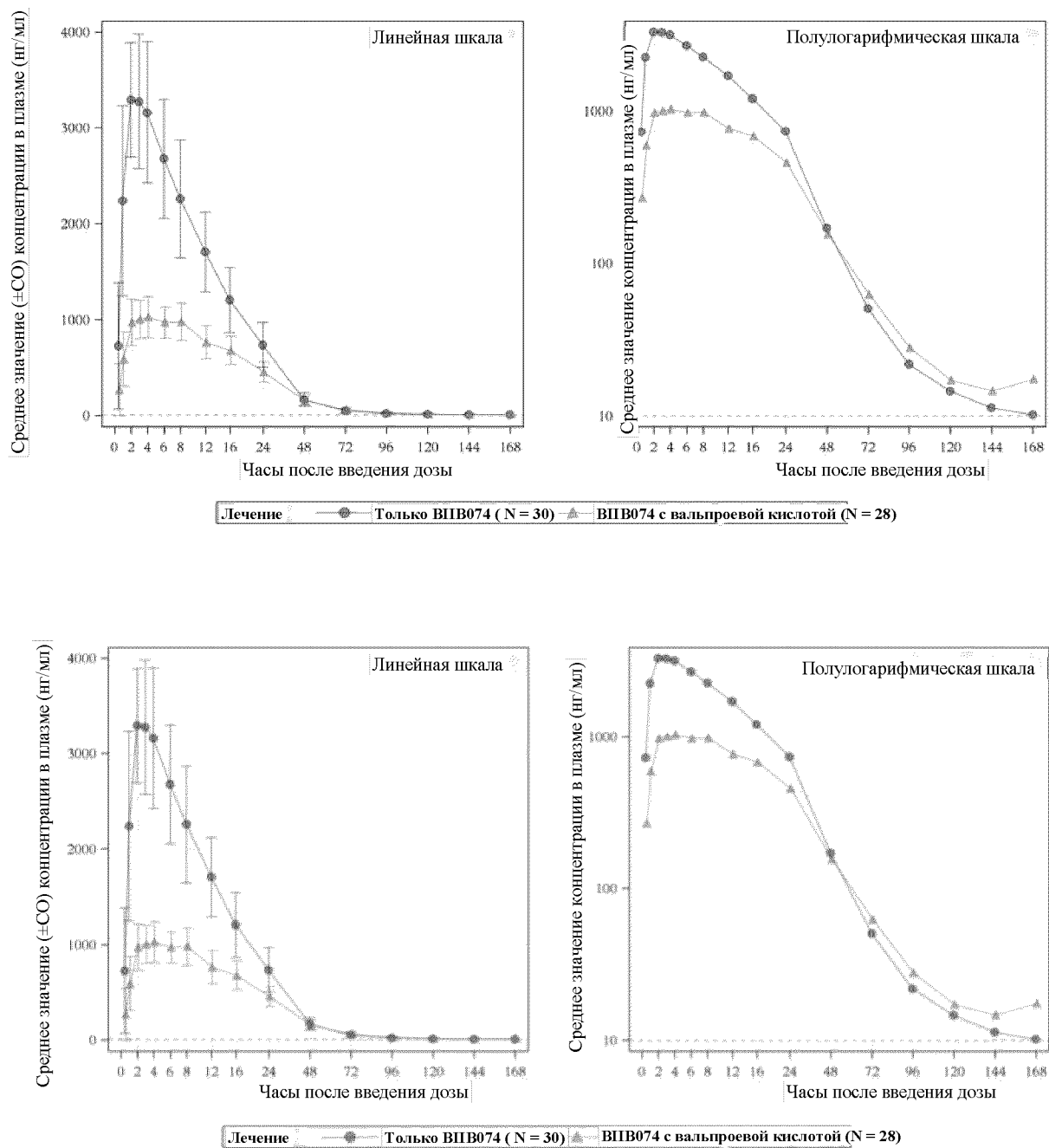
ФИГ. 4



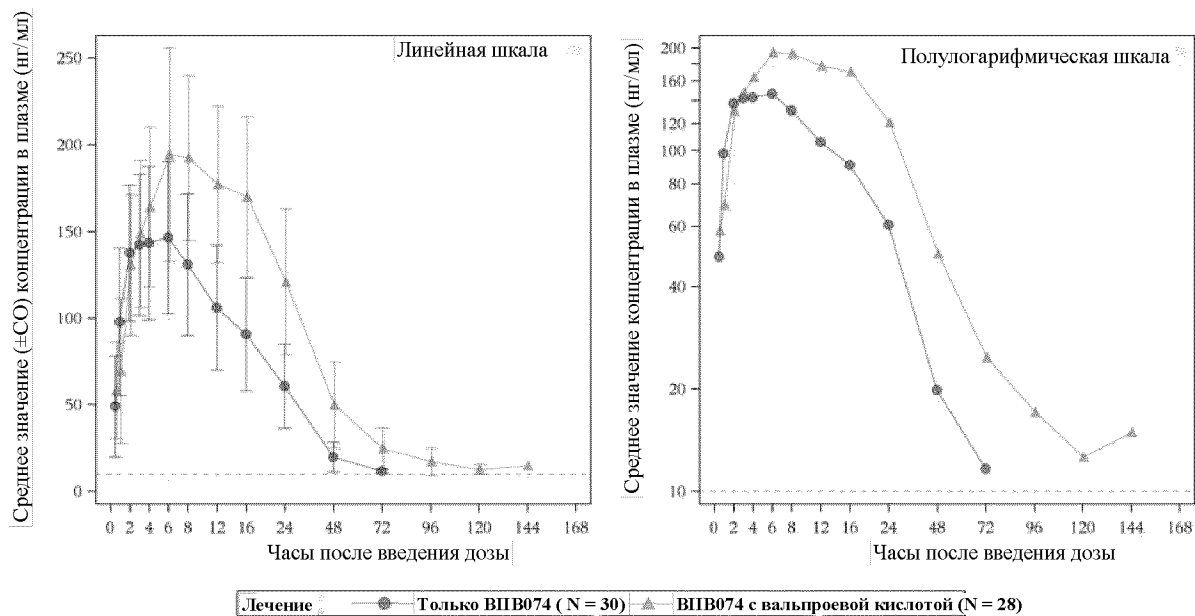
ФИГ. 5



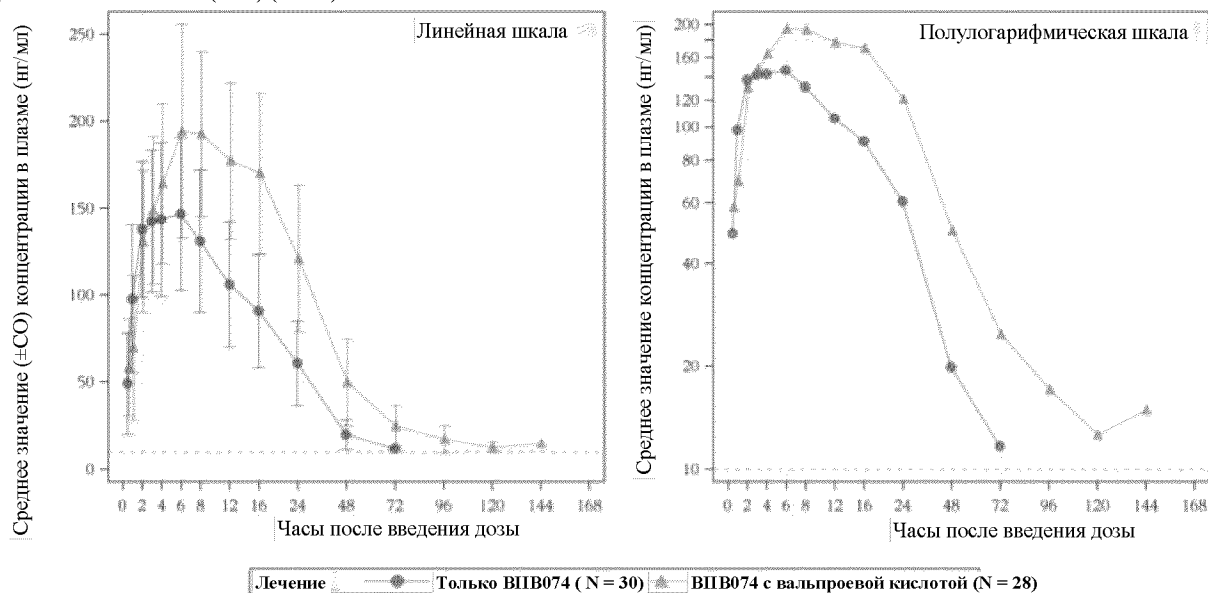
ФИГ. 6



ФИГ. 7



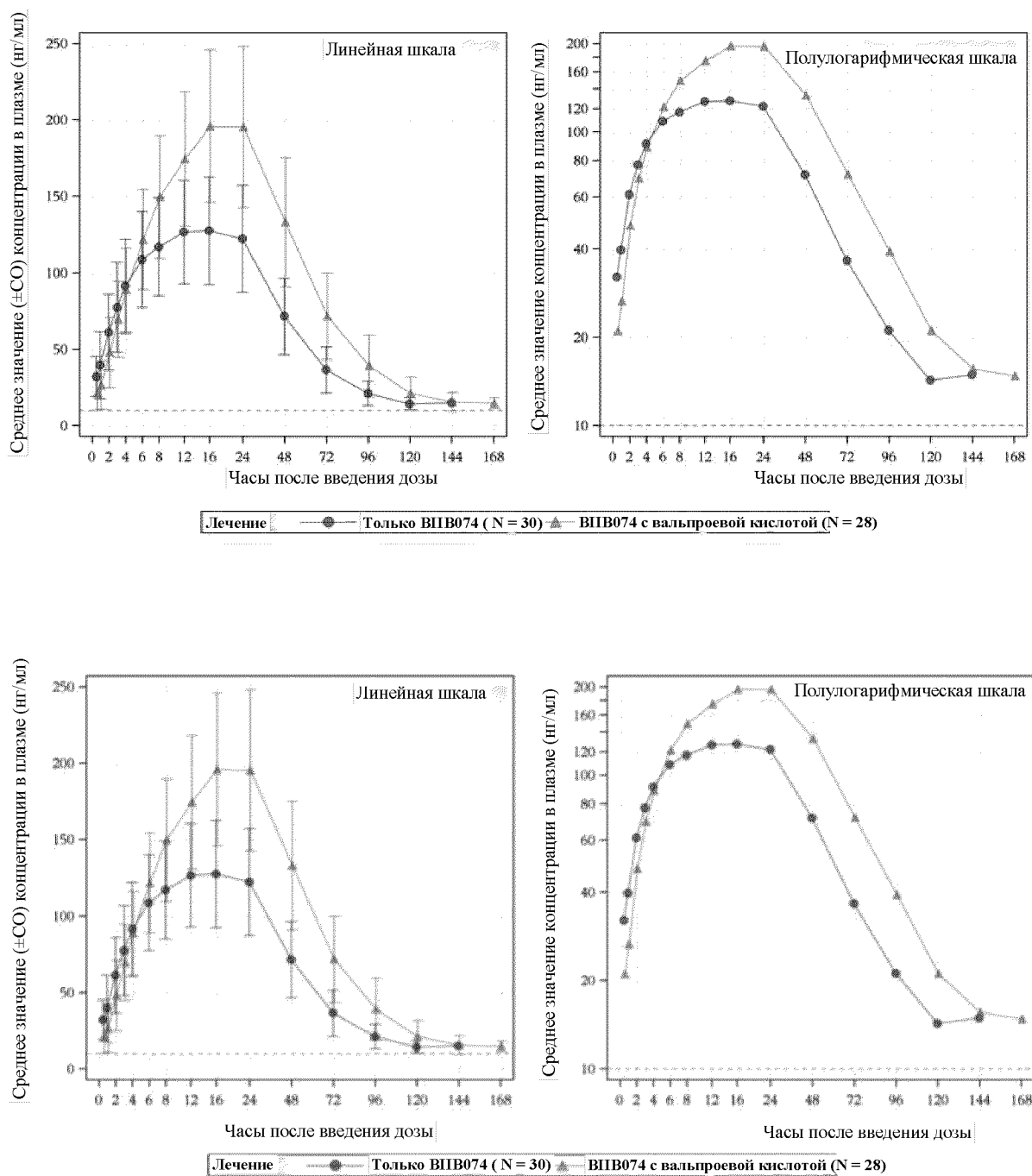
Аналит CNV2283325 (M14) (нг/мл)



ПРИМЕЧАНИЕ: Нижний предел количественного определения = 10,0 (нг/мл). BLQ считают отсутствующим. Неопределяемый считают отсутствующим.

Источник: bii074hv/802hv109/csr/f-pkconc-mean.sas Момент окончания сбора данных: 04JAN2018 Срок начинается с даты: 15 февраля 2018

ФИГ. 8



ФИГ. 9