

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192037** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2021.10.05**

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2020.01.21**

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ  
РЕЗИНИФЕРАТОКСИНА**

(31) **62/795,530; 62/915,802**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.01.22; 2019.10.16**

**Нахама Алексис, Цзи Хенри**

(33) **US**

**Хунцзюнь (US)**

(86) **PCT/US2020/014361**

(74) Представитель:

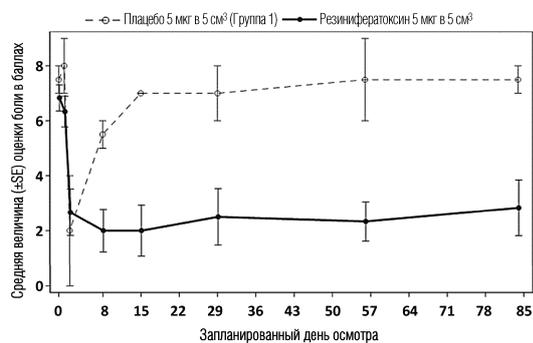
(87) **WO 2020/154261 2020.07.30**

**Медведев В.Н. (RU)**

(71) Заявитель:

**СОРРЕНТО ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)**

(57) В изобретении раскрыты способы введения резинифератоксина (RTX) для лечения боли при остеоартрите (ОА) и композиции для применения в этих способах.



**202192037**

**A1**

**A1**

**202192037**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 569766EA/55

### СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ РЕЗИНИФЕРАТОКСИНА

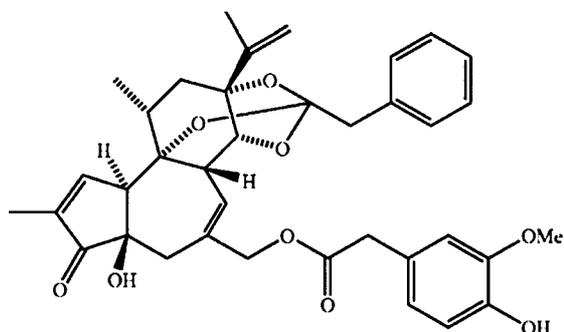
#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] В этой заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/795530, зарегистрированной 22 января 2019 года, и предварительной заявки на патент США №62/915802, зарегистрированной 16 октября 2019 года, полное содержание которых во всех случаях включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[002] В настоящем изобретении предлагаются способы лечения остеоартрита (ОА), включающие введение резинифератоксина (RTX), и резинифератоксин для применения в таких способах.

[003] Резинифератоксин (RTX) является чрезвычайно сильнодействующим аналогом капсаицина, основного жгучего ингредиента красного перца. Резинифератоксин представляет собой трициклический дитерпен, выделенный из некоторых видов молочая. Важной структурной особенностью капсаицина и наиболее выраженным признаком, отличающим резинифератоксин от типичных родственных форболу соединений, является наличие в структуре гомованиллильной группы. Природный резинифератоксин имеет следующую структуру:



вызывающего боль тепла и повышающе регулируется во время определенных типов воспалительных стимулов. Активация TrpV1 в периферических тканях химическим агонистом приводит к открытию кальциевых каналов и передаче болевого ощущения (Szallasi et al. (1999) Mol. Pharmacol. 56: 581-587). Однако непосредственное нанесение конкретных агонистов TrpV1 на клеточное тело нейрона (ганглия), экспрессирующего TrpV1, открывает кальциевые каналы и запускает каскад событий, ведущих к запрограммированной гибели клеток ("апоптозу") (Karai et al. (2004) J. of Clin. Invest. 113: 1344-1352).

[006] От боли в суставах страдают более 30 миллионов пациентов в развитых странах, половина из которых страдает от боли при остеоартрите коленного сустава. Остеоартрит (ОА) представляет собой дегенеративное заболевание суставов, которое возникает вследствие разрушения и эрозии суставного хряща. Остеоартрит в основном поражает людей в возрасте 55 лет и старше, почти каждого одного из 12 американцев. Повреждение хряща связано с воспалением и является прогрессирующим. Остеоартрит связан с накоплением жидкости и структурными изменениями, такими как патологическое разрастание костной ткани, которые могут ограничивать движения. Остеоартрит поражает в основном опорные суставы коленей, бедер и позвоночника, а также суставы запястий, пальцев и стоп. Почти универсальным и доминирующим симптомом является боль, которая на более поздних стадиях может стать настолько сильной, что пациент становится кандидатом на замену сустава. Боль при остеоартрите купируют путем использования самых разнообразных подходов, которые включают изменение образа жизни (например, снижение веса, физические упражнения), применение кремов, гелей и пластырей для местного применения, системных лекарственных средств, включающих нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) и опиоиды, и проведение внутрисуставного лечения. Тем не менее, боль при остеоартрите часто остается трудноизлечимой для большинства пациентов, при этом многие из обычно назначаемых анальгетиков не обеспечивают достаточного облегчения. Замена сустава (например, бедра или колена) показана при тяжелом симптоматическом остеоартрите. По оценкам Центров по контролю заболеваемости США (The Centers for Disease Control), ежегодно выполняется более 700000 операций по замене коленного сустава (TKR). Несмотря на то, что доля успешных хирургических вмешательств является высокой (~90%), тем не менее, срок службы замененного сустава ограничивается периодом времени от 15 до 20 лет. Повторные операции связаны с повышенной частотой возникновения осложнений и повышенными расходами. Отсрочка хирургического вмешательства или его отмена путем медикаментозного купирования боли может быть особенно предпочтительным подходом в случае более молодых пациентов или пожилых пациентов, которые не могут являться подходящими кандидатами на хирургическое вмешательство.

[007] Внутрисуставные (IA) инъекции позволяют достигать лечебного эффекта в процессе лечения боли при остеоартрите, однако только внутрисуставные инъекции кортикостероидов неизменно демонстрировали анальгетическую эффективность. К

сожалению, симптоматическое улучшение после инъекций стероидов является непродолжительным (2-4 недели). Обычно рекомендуется делать не более 3 инъекций в год в один и тот же сустав в связи с опасностью разрушения костей и прогрессирующего повреждения хряща. Недавно, Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (US FDA) была одобрена инъекция триамцинолона ацетонида с пролонгированным высвобождением в качестве однократной инъекции на основании наблюдаемой более высокой эффективности относительно плацебо. Однако, при анализе данных вторичного исследования, не было обнаружено статистически значимого различия между Zilretta и активным контролем (триамцинолона ацетонид с немедленным высвобождением), в силу чего остается неясным, какое преимущество дает инъекция триамцинолона ацетонида пролонгированного высвобождения по сравнению с препаратом с немедленным высвобождением.

[008] Пероральные лекарственные средства, такие как нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) и содержащие опиоиды средства, одобрены для лечения умеренной и сильной боли. Однако эти лекарственные средства имеют недостатки, обусловленные сопутствующими им побочными эффектами, включая риск возникновения зависимости от опиоидов. Эти ограниченные возможности выбора терапевтических средств при остеоартрите указывают на огромную неудовлетворенную потребность в внутрисуставном инъекционном препарате, который обеспечивал бы безопасное и эффективное долговременное облегчение боли без использования инъекций стероидов и пероральных анальгетиков. Следовательно, в данной области существует необходимость в улучшении методов лечения остеоартрита.

[009] Соответственно, предлагаются следующие примеры вариантов осуществления изобретения.

[0010] Вариант осуществления 1 представляет собой способ лечения боли при остеоартрите (ОА), включающий введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина субъекту, нуждающемуся в этом.

[0011] Вариант осуществления 2 представляет собой композицию, включающую резинифератоксин, для применения в способе лечения боли при остеоартрите, где способ включает введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина субъекту, нуждающемуся в этом.

[0012] Вариант осуществления 3 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 1 или 2, где доза резинифератоксина составляет от приблизительно 1 мкг до приблизительно 100 мкг.

[0013] Вариант осуществления 4 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, где доза резинифератоксина составляет величину в диапазоне 0,1-1 мкг, 1-2 мкг, 2-5 мкг, 5-10 мкг, 10-20 мкг, 20-30 мкг, 30-40 мкг, 40-50 мкг, 50-60 мкг, 60-70 мкг, 70-80 мкг, 80-90 мкг или 90-100 мкг.

[0014] Вариант осуществления 5 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, где доза резинифератоксина

составляет от приблизительно 5 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 15 мкг до приблизительно 25 мкг.

[0015] Вариант осуществления 6 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 12,5 мкг.

[0016] Вариант осуществления 7 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 3, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 20 мкг.

[0017] Вариант осуществления 8 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с любым одним из предшествующих вариантов осуществления, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 5 мкг, 12,5 мкг, 20 мкг или 30 мкг, необязательно, где доза находится в объеме от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 15 мл, например, где объем составляет приблизительно 5 мл или 10 мл.

[0018] Вариант осуществления 9 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с любым одним из предшествующих вариантов осуществления, где введение проводят путем внутрисуставной инъекции в пораженный сустав.

[0019] Вариант осуществления 10 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 9, где пораженный сустав представляет собой коленный сустав, тазобедренный сустав, сустав руки, плечевой сустав, голеностопный сустав, сустав ноги, локтевой сустав, кистевой сустав, крестцово-подвздошный сустав, или межпозвоночный сустав, или их комбинации.

[0020] Вариант осуществления 11 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с вариантом осуществления 9, где пораженный сустав представляет собой крупный сустав.

[0021] Вариант осуществления 12 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с любым одним из предшествующих вариантов осуществления 9-11, где резинифератоксин вводят в одно единственное место.

[0022] Вариант осуществления 13 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с любым одним из предшествующих вариантов осуществления 9-11, где резинифератоксин вводят во множество мест.

[0023] Вариант осуществления 14 представляет собой способ или композицию для применения в соответствии с любым одним из предшествующих вариантов осуществления, где способ включает введение фармацевтической композиции, включающей резинифератоксин и фармацевтически приемлемый носитель.

[0024] Вариант осуществления 15 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 14, где фармацевтически приемлемый носитель включает воду.

[0025] Вариант осуществления 16 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 14 или 15, где фармацевтически приемлемый носитель включает полисорбат 80.

[0026] Вариант осуществления 17 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-16, где фармацевтически приемлемый носитель включает полиэтиленгликоль.

[0027] Вариант осуществления 18 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-17, где фармацевтически приемлемый носитель включает сахар или сахарный спирт.

[0028] Вариант осуществления 19 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 18, где фармацевтически приемлемый носитель включает маннит.

[0029] Вариант осуществления 20 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 18 или 19, где фармацевтически приемлемый носитель включает декстрозу.

[0030] Вариант осуществления 21 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-20, где фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемый буфер.

[0031] Вариант осуществления 22 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 21, где фармацевтически приемлемый носитель включает фосфатный буфер.

[0032] Вариант осуществления 23 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-22, где фармацевтическая композиция имеет величину рН в диапазоне от 6 до 7,6.

[0033] Вариант осуществления 24 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 23, где фармацевтическая композиция имеет величину рН в диапазоне от 6 до 6,4, от 6,3 до 6,7, от 6,4 до 6,8, от 6,8 до 7,2, от 7 до 7,4, или от 7,2 до 7,6.

[0034] Вариант осуществления 25 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 23, где фармацевтическая композиция имеет величину рН 6,5 или 7,2.

[0035] Вариант осуществления 26 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-25, где фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемую соль.

[0036] Вариант осуществления 27 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 26, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой NaCl.

[0037] Вариант осуществления 28 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 14-27, где концентрация

резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,1 до 300 мкг/мл.

[0038] Вариант осуществления 29 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 28, где концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне 0,1-1 мкг/мл, 1-5 мкг/мл, 5-10 мкг/мл, 10-20 мкг/мл, 20-50 мкг/мл, 50-100 мкг/мл, 100-150 мкг/мл, 150-200 мкг/мл, 200-250 мкг/мл или 250-300 мкг/мл.

[0039] Вариант осуществления 30 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 28 или 29, где концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 150 до 250 мкг/мл, или составляет 200 мкг/мл.

[0040] Вариант осуществления 31 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где субъект представляет собой млекопитающее.

[0041] Вариант осуществления 32 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 31, где субъект представляет собой кошку, собаку, лошадь, свинью, жвачное животное, корову, овцу, козу или одомашненное млекопитающее.

[0042] Вариант осуществления 33 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 31, где субъект представляет собой человека.

[0043] Вариант осуществления 34 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где резинифератоксин вводят периодически.

[0044] Вариант осуществления 35 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 34, где резинифератоксин вводят периодически приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в год; 1, 2 или 3 раза в месяц; или 1 или 2 раза в неделю.

[0045] Вариант осуществления 36 представляет собой способ или композицию для применения по варианту осуществления 34, где продолжительность периодического введения составляет от приблизительно 1 недели до приблизительно 12 месяцев или более, от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 месяца до 4 месяцев, или приблизительно 3 месяца.

[0046] Вариант осуществления 37 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 34-36, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, 2 недели, необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, один месяц, также необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, два месяца.

[0047] Вариант осуществления 38 представляет собой способ или композицию для применения по любому одному из вариантов осуществления 34-36, где

продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, три месяца, необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, четыре месяца, также необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, шесть месяцев.

### III. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0048] На фигуре 1 представлены данные из примера 1, демонстрирующие большие различия при оценке интенсивности боли в баллах между пациентами, которым вводили резинифератоксин (RTX), и контрольными пациентами, которым вводили плацебо.

[0049] На фигуре 2 представлены данные из примера 3, демонстрирующие различия при оценке интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале боли (NPRS) между пациентами, которым вводили резинифератоксин, и контрольными пациентами, которым вводили плацебо.

[0050] На фигуре 3 представлены данные из примера 3 демонстрирующие различия при оценке интенсивности боли по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) между пациентами, которым вводили резинифератоксин, и контрольными пациентами, которым вводили плацебо.

### IV. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0051] Далее будут более подробно описаны конкретные варианты осуществления изобретения, примеры которых проиллюстрированы на прилагаемых чертежах. Несмотря на то, что изобретение будет описано в сочетании с проиллюстрированными вариантами осуществления, тем не менее, следует иметь в виду, что объем изобретения не ограничивается этими вариантами осуществления. Напротив, предполагается, что изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в изобретение на основании прилагаемой формулы изобретения.

[0052] Перед ознакомлением с подробным описанием идей настоящего изобретения, следует иметь в виду, что изобретение не ограничивается конкретными композициями или стадиями процесса, в силу того, что они могут изменяться. Следует отметить, что используемая в описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа включает форму множественного числа, если из контекста в явном виде не вытекает иное. Так, например, ссылка на "конъюгат" включает множество конъюгатов, а ссылка на "клетку" включает множество клеток и так далее.

[0053] Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Следует иметь в виду, что измеренные и измеряемые величины являются приблизительными, принимая во внимание значащие цифры и погрешность, связанную с проведением измерения. Кроме того, предполагается, что использование слов "составлять", "составляет", "составляющий", "содержать", "содержит", "содержащий", "включать", "включает" и "включающий" не означает какое-либо ограничение. Следует иметь в виду, что как предшествующее общее описание, так и следующее далее подробное описание изобретения, являются только иллюстрациями и пояснениями, и они никоим образом не ограничивают идеи изобретения.

[0054] Если специально не указано в приведенном выше описании изобретения, то варианты осуществления в описании, в которых используют термин "содержащий" перечисленные различные компоненты, подразумевают также "состоящий из" или "состоящий по существу из" перечисленных компонентов; варианты осуществления в описании, в которых используют термин "состоящий из" различных перечисленных компонентов, подразумевают также "содержащий" или "состоящий по существу из" перечисленных компонентов; и варианты осуществления в описании, в которых используют термин "состоящий по существу из" различных перечисленных компонентов, подразумевают также "состоящий из" или "содержащий" перечисленные компоненты (эта взаимозаменяемость не применяется к использованию этих терминов в формуле изобретения).

[0055] Заголовки разделов в настоящем изобретении используют только с целью систематизированного изложения, и их никоим образом не следует рассматривать в качестве ограничения желаемого объекта изобретения. В случае, если содержание любой публикации, включенной в изобретение путем ссылки на нее, противоречит любому термину, определенному в данном описании изобретения, то это описание имеет преимущественную силу. Несмотря на то, что идеи настоящего изобретения описаны в сочетании с различными вариантами осуществления, предполагается, что идеи настоящего изобретения не ограничиваются такими вариантами осуществления. Напротив, идеи настоящего изобретения охватывают различные альтернативы, модификации и эквиваленты, которые являются очевидными для специалистов в данной области техники.

#### А. Определения

[0056] "Боль при остеоартрите" (или "боль при ОА ") относится к боли, вызванной остеоартритом в суставе млекопитающего. Млекопитающим боль воспринимается как исходящая из пораженного сустава и тканей, окружающих сустав.

[0057] "Пораженный сустав" относится к костному суставу у млекопитающего (человека или не относящегося к человеку млекопитающего), имеющего остеоартрит, и он может включать любой костный сустав в организме, в котором присутствует хрящ. Неограничивающие примеры пораженного сустава включают плечевые суставы, спинной хребет, суставы в руке, суставы в ноге, в том числе голеностопный сустав, и крупные опорные суставы, такие как коленный сустав или тазобедренный сустав или спинной хребет.

[0058] Используемый в изобретении термин "крупный сустав" относится к коленному суставу, голеностопному суставу, плечевому суставу, тазобедренному суставу или локтевому суставу в случае человека (например, подростка, такого как человек в возрасте 10 лет или старше, или взрослого человека, такого как человек в возрасте 18 лет или старше) и эквивалентным суставам у других млекопитающих (например, млекопитающих с массой тела 25 кг или более).

[0059] Используемая в изобретении "внутрисуставная инъекция" (или "IA инъекция" или "внутрисуставное введение") представляет собой инъекцию соединений в водном растворе в пораженный сустав, такой как крупный сустав, например, коленный сустав или локтевой сустав. Например, объем для внутрисуставного введения для коленного сустава взрослого человека может составлять от 3 до 10 мл объема и от 5 до 50 мкг резинифератоксина. Коленные суставы детей или субъектов ветеринарии (таких как собаки или кошки) имеют меньшие размеры, и они соразмерны по величине относительным размерам коленных суставов представителей биологических видов.

[0060] Используемое в изобретении "периодическое введение" или "периодически вводимый" относится к многократному введению в различные моменты времени, включающему начальное введение композиции, за которым следует заранее определенный период времени, и затем одно или более дополнительных введений, каждое из которых может быть также отделено аналогичным заранее определенным периодом времени. Заранее определенный период времени может составлять, например, от приблизительно 4 часов до приблизительно 24 часов.

[0061] Используемые в изобретении термины "или их комбинация" или "или их комбинации" относятся к всевозможным сочетаниям и комбинациям перечисленных элементов, предшествующих элементу. Например, предполагается, что выражение "А, В, С или их комбинации" включает, по меньшей мере, один из следующих вариантов: А, В, С, АВ, АС, ВС или АВС, и, если в определенном контексте важным моментом является порядок элементов, то также ВА, СА, СВ, АСВ, СВА, ВСА, ВАС или САВ. В продолжение этого примера, в явном виде включены комбинации, которые содержат повторы одного или нескольких объектов или элементов, такие как ВВ, ААА, ААВ, ВВС, АААВСССС, СВВААА, САВАВВ и так далее. Для специалиста в данной области является очевидным, что обычно нет ограничений на количество объектов или элементов в любой комбинации, если из контекста не очевидно иное.

[0062] "Или" используют в включающе-отличающем смысле, то есть, эквивалентно "и/или", если из контекста не следует иное.

#### В. Способы и композиции для применения

[0063] В изобретении предлагаются способы лечения боли при остеоартрите, включающие введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина субъекту, нуждающемуся в этом. Кроме того, предлагаются композиции, включающие резинифератоксин, для применения в способе лечения боли при остеоартрите, где способ включает введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина субъекту, нуждающемуся в лечении боли при остеоартрите.

[0064] Не приводя в качестве обоснования какую-либо конкретную теорию, тем не менее, можно утверждать, что описанное в изобретении введение резинифератоксина для лечения боли при остеоартрите путем внутрисуставной инъекции позволяет достигать положительных эффектов, таких как безопасное и эффективное длительное облегчение боли без применения инъекций стероидов или пероральных анальгетиков, таких как

нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) и средства, содержащие опиоиды, которые имеют недостатки в части связанных с ними побочных эффектов, включающих риск развития различных побочных эффектов от приема противовоспалительных препаратов (NSAID) (например, боль в желудке, язвы желудка, повышенное кровотечение/пониженное свертывание крови, и так далее) и зависимость от опиоидов, соответственно.

### 1. Субъекты

[0065] Описанные в изобретении композиции и способы предназначаются для применения в отношении любого субъекта, на которого резинифератоксин оказывает эффективное действие, например, связывает или активирует TrpV1 или его гомолог, и которому необходимо проведение лечения боли при остеоартрите. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее представляет собой кошку. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее представляет собой собаку. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее представляет собой жвачное животное. В некоторых вариантах осуществления, млекопитающее представляет собой лошадь, корову, свинью, овцу или козу.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, субъект страдает от боли при остеоартрите. Например, боль при остеоартрите может возникать в любом костном суставе в организме, в котором присутствует хрящ. Неограничивающие примеры пораженного сустава включают плечевые суставы, спинной хребет, суставы в руке, суставы в ноге, в том числе голеностопный сустав, и крупные опорные суставы, такие как коленный сустав или тазобедренный сустав или спинной хребет.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, субъект имел один или более симптомов остеоартрита перед лечением, и лечение облегчало или исключало один или более симптомов. Например, симптомы остеоартрита включают скованность, опухание сустава, сниженный объем движений, и, в случае поражения спины, слабость или онемение рук и ног.

### 2. Места введения

[0068] В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят путем внутрисуставной инъекции. Инъекции могут быть осуществлены, например, используя размер шприца, соответствующий объему дозы, который может представлять собой шприц объемом 1 см<sup>3</sup>.

[0069] Резинифератоксин может быть введен путем внутрисуставной инъекции в одно или более чем одно место, в зависимости от суставов, обуславливающих боль при остеоартрите. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят путем внутрисуставной инъекции в одно единственное место. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят путем внутрисуставной инъекции во множество мест.

[0070] В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в коленный сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в тазобедренный сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в сустав руки. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в плечевой сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в голеностопный сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в сустав ноги. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в локтевой сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в кистевой сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в крестцово-подвздошный сустав. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в межпозвоночный сустав.

### 3. Дозирование

[0071] В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 0,1-100 мкг. В некоторых вариантах осуществления, доза резинифератоксина составляет величину в диапазоне 0,1-0,5 мкг, 0,5-1 мкг, 1-2 мкг, 2-5 мкг, 5-10 мкг, 10-20 мкг, 20-30 мкг, 30-40 мкг, 40-50 мкг, 50-60 мкг, 60-70 мкг, 70-80 мкг, 80-90 мкг или 90-100 мкг.

[0072] Дозирование и объем дозы могут быть скорректированы в зависимости от близости места введения в пораженный сустав, а также размера сустава. В частности, резинифератоксин является специфичным в отношении рецептора TRPV1 и, поэтому, не воздействует на нецелевые нервы, такие как двигательные нейроны, которые не имеют достаточного количества рецепторов TRPV1, для того чтобы быть чувствительными к воздействию резинифератоксина.

[0073] Дозирование и объем дозы могут быть скорректированы в зависимости от размера пораженного сустава. Для крупного сустава взрослого человека, могут быть использованы более высокие дозы и объем.

[0074] Указанные выше дозы вводят внутрисуставно в объемах 2,5-15 мл в зависимости от сустава и размера конкретного субъекта. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 5 мкг в 2,5-15 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 12,5 мкг в 2,5-15 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 20 мкг в 2,5-15 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 12,5 мкг в 2,5 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 12,5 мкг в 5 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 12,5 мкг в 10 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 12,5 мкг в 15 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 20 мкг в 2,5 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 20 мкг в 5 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 20 мкг в 10 мл. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят в дозе 20 мкг в 15 мл.

[0075] Концентрацию резинифератоксина в внутрисуставной инъекции корректируют в соответствии инъекцируемой дозой резинифератоксина и объемом для

достижения выбранной дозы резинифератоксина, которая должна быть введена. В некоторых вариантах осуществления, доза резинифератоксина составляет от приблизительно 1 мкг/мл до приблизительно 100 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления, доза резинифератоксина составляет от приблизительно 5 мкг/мл до приблизительно 40 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления, доза резинифератоксина составляет приблизительно 20 мкг/мл.

[0076] В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин может быть введен однократно в форме разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят периодически. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят периодически субъекту, нуждающемуся в лечении боли при остеоартрите, путем внутрисуставной инъекции в пораженный сустав в нужном количестве для снижения степени тяжести боли и/или для облегчения боли. В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят один раз в день (например, приблизительно каждые 24 часа). В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин вводят 1-12 раз в год, 1-3 раза в месяц, или 1-2 раза в неделю. Предполагается, что указанная продолжительность времени для периодического введения должна быть такой, которая необходима для облегчения или практического успокоения боли и/или для облегчения и поддержания успокоения боли. В некоторых вариантах осуществления, продолжительность периодического введения составляет от приблизительно 1 недели до приблизительно 12 месяцев или более, от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 месяца до 4 месяцев, от приблизительно 1 месяца до 2 месяцев, от приблизительно 2 до 3 месяцев, или от приблизительно 3 до 4 месяцев (например, приблизительно 2 месяца или приблизительно 3 месяца). В некоторых вариантах осуществления, продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, 2 недели, по меньшей мере, один месяц, по меньшей мере, 2 месяца, по меньшей мере, 3 месяца, по меньшей мере, 4 месяца, или, по меньшей мере 6 месяцев.

#### 4. Композиции

[0077] В литературе можно найти множество примеров композиций резинифератоксина. Смотрите, например, публикацию Ueda et al. (2008) *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* 51:513-520, и патентный документ US 2015/0190509 A1. Может быть использована любая подходящая для парентерального введения композиция резинифератоксина (например, для инъекции).

[0078] В некоторых вариантах осуществления, резинифератоксин, который может находиться в описанных выше дозах, вводят с фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает воду. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает полисорбат 80. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает сахар или сахарный

спирт. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает маннит. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает декстрозу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемый буфер. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает фосфатный буфер. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает NaCl. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый носитель включает органический растворитель, такой как этанол или DMSO, например, в качестве неосновного или остаточного компонента, используемый в качестве вещества, способствующего растворению резинифератоксина перед разбавлением в основной водной композиции. В других вариантах осуществления, резинифератоксин приготавливают в композиции, включающей комбинации двух или более фармацевтически приемлемых носителей, которые могут включать любой из указанных выше фармацевтически приемлемых носителей.

[0079] Концентрация резинифератоксина в композиции может составлять любую подходящую величину для доставки заданной дозы. В некоторых вариантах осуществления, концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции составляет величину в диапазоне от 0,1 до 300 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления, концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции составляет величину в диапазоне 0,1-1 мкг/мл, 1-5 мкг/мл, 5-10 мкг/мл, 10-20 мкг/мл, 10-30 мкг/мл, 20-30 мкг/мл, 20-50 мкг/мл, 50-100 мкг/мл, 100-150 мкг/мл, 150-200 мкг/мл, 200-250 мкг/мл или 250-300 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления, концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции составляет величину в диапазоне от 150 до 250 мкг/мл, или 200 мкг/мл.

[0080] Композиция может иметь любую величину pH, подходящую для внутрисуставного введения. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, включающая резинифератоксин и фармацевтически приемлемый носитель, имеет величину pH в диапазоне от 6 до 7,6. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, включающая резинифератоксин и фармацевтически приемлемый носитель, имеет величину pH в диапазоне от 6 до 6,4, от 6,3 до 6,7, от 6,4 до 6,8, от 6,8 до 7,2, от 7 до 7,4, или от 7,2 до 7,6. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, включающая резинифератоксин и фармацевтически приемлемый носитель, имеет величину pH 6,5 или 7,2.

[0081] В некоторых вариантах осуществления, композиция включает полисорбат 80 и декстрозу. В некоторых вариантах осуществления, концентрация полисорбата 80 составляет 2-4% масса/объем, и/или концентрация декстрозы составляет 4-6% масса/объем. В некоторых вариантах осуществления, концентрация полисорбата 80 составляет 3% масса/объем, и/или концентрация декстрозы составляет 5% масса/объем. В

некоторых вариантах осуществления, в любой из указанных выше композициях, концентрация резинифератоксина может составлять 10-30 мкг/мл, например, 10 мкг/мл или 25 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно включает фосфатный буфер, например, при концентрации и величине pH, приведенных для фосфатного буфера в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция дополнительно включает NaCl, например, при концентрации, приведенной для NaCl в таблице 1. При присутствии обоих компонентов, фосфатный буфер и NaCl могут присутствовать (но это необязательно) в комбинации при концентрациях и величине pH фосфатного буфера, приведенных для конкретной композиции.

[0082] Примеры композиций резинифератоксина приведены в следующей таблице.

[0083]

Таблица 1. Примеры композиций растворов резинифератоксина		
Номер композиции	Компоненты композиции	Концентрация компонента
1	Резинифератоксин Полисорбат 80 Декстроза 30 мМ Фосфатный буфер масса/0,44% NaCl	200 мкг/мл 7,0% масса/объем 0,8% масса/объем 30 мМ, pH 7,2
2	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 Декстроза 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,73% NaCl	200 мкг/мл 3,0% по объему 0,1% масса/объем 0,8% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
3	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,86% NaCl	200 мкг/мл 30,0% по объему 1,0% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
4	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,88% NaCl	200 мкг/мл 30,0% по объему 0,04% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
5	Резинифератоксин Полисорбат 80 Декстроза 30 мМ Фосфатный буфер масса/0,54% NaCl	200 мкг/мл 3,0% масса/объем 0,8% масса/объем 30 мМ, pH 7,2
6	Резинифератоксин	200 мкг/мл

	Полисорбат 80 Маннит 30 мМ Фосфатный буфер масса/0,54% NaCl	3,0% масса/объем 0,8% масса/объем 30 мМ, pH 7,2
7	Резинифератоксин Полисорбат 80 Маннит 30 мМ Фосфатный буфер масса/0,45% NaCl	200 мкг/мл 7,0% масса/объем 0,8% масса/объем 30 мМ, pH 7,2
8	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 Маннит 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,74% NaCl	200 мкг/мл 3,0% по объему 0,1% масса/объем 0,8% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
9	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 Декстроза 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,34% NaCl	200 мкг/мл 3,0% по объему 0,1% масса/объем 3,0% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
10	Резинифератоксин Полиэтиленгликоль 300 Полисорбат 80 Маннит 10 мМ Фосфатный буфер масса/0,36% NaCl	200 мкг/мл 3,0% по объему 0,1% масса/объем 3,0% масса/объем 10 мМ, pH 6,5
11	Резинифератоксин Полисорбат 80 Декстроза 30 мМ Фосфатный буфер масса/0,54% NaCl	200 мкг/мл 0,03% масса/объем 0,05% масса/объем 30 мМ, pH 7,2

[0084] В некоторых вариантах осуществления, концентрацию резинифератоксина в композиции, приведенную в таблице 1, корректируют до любой из описанных в изобретении концентраций резинифератоксина или диапазонов концентраций. Например, в некоторых вариантах осуществления, концентрацию резинифератоксина в композиции, приведенную в таблице 1, корректируют до величины в диапазоне 10-50 мкг/мл. В качестве еще одного примера, в некоторых вариантах осуществления, концентрацию резинифератоксина в композиции, приведенную в таблице 1, корректируют до величины в диапазоне 10-30 мкг/мл. В качестве еще одного примера, в некоторых вариантах осуществления, концентрацию резинифератоксина в композиции, приведенную в таблице 1, корректируют до величины в диапазоне 20-30 мкг/мл. В качестве еще одного примера, в

некоторых вариантах осуществления, концентрацию резинифератоксина в композиции, приведенную в таблице 1, корректируют до 25 мкг/мл.

[0085] Композиции в таблице 1 могут быть приготовлены с помощью приведенных в качестве примеров методов, которые предлагаются для композиций 3 и 5, но могут быть применены любым специалистом в данной области и к другим композициям. Композиция 3 может быть получена путем приготовления 30 мМ, рН 7,2 фосфатного буфера. Затем смешивают 1,43% масса/объем полисорбат 80 и 0,86% масса/объем NaCl с образованием водного компонента. Добавляют 20 мг резинифератоксина к 100 мл водного компонента в мерной колбе. Затем добавляют 30 мл PEG 300, и раствор подвергают воздействию ультразвука для растворения твердых веществ. Добавляют водный компонент до приблизительно 80% объема, и затем подвергают воздействию ультразвука для смешения. Следует отметить, что резинифератоксин будет иногда первоначально осаждаться на границе раздела водного раствора и PEG, но после обработки ультразвуком он будет обратно переходить в раствор. Всю смесь в колбе разбавляют до объема водным компонентом и перемешивают путем перевертывания колбы. Всю композицию фильтруют через политетрафторэтиленовый (PTFE) фильтр с размером 0,2 мкм.

[0086] Композиция 5 может быть получена путем приготовления 30 мМ, рН 7,2 фосфатного буфера. Затем смешивают вместе 3,0% масса/объем полисорбат 80, 0,8% масса/объем декстрозу, и 0,54% масса/объем NaCl с образованием водного компонента. Добавляют 20 мг резинифератоксина к 100 мл водного компонента в мерной колбе. Добавляют водный компонент до приблизительно 80% объема, и затем подвергают воздействию ультразвука для растворения всех твердых веществ. В качестве варианта, резинифератоксин может быть изначально растворен в небольшом объеме этанола или DMSO, и затем этот раствор может быть добавлен к водному компоненту. Всю смесь в колбе разбавляют до объема водным компонентом и перемешивают путем перевертывания колбы. Всю композицию фильтруют через политетрафторэтиленовый (PTFE) фильтр с размером 0,2 мкм.

[0087] Композицию в соответствии с композицией 11 приготавливают, используя 200 мкг резинифератоксина, 20 мг полисорбата 80 (используя выпускаемый промышленностью полисорбат 80); 5,4 мг хлорида натрия, 50 мг декстрозы и 30 мМ водного фосфатного буфера, воду (воду для инъекций WFI) до 1 мл.

[0088] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция находится в лекарственной форме с разовой дозой. В такой форме, препарат разделяют на разовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Лекарственная форма с разовой дозой может представлять собой расфасованный препарат, где упаковка содержит дискретные количества композиции, например, во флаконах, ампулах или предварительно загруженных шприцах. Кроме того, лекарственная форма с разовой дозой может представлять собой, например, раствор или лиофилизированную композицию для растворения.

[0089] Дополнительную подробную информацию по поводу методов приготовления композиций и способов их введения можно найти в монографии Gennaro, A., Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990) (Mack Publishing Co., Easton, Pa.).

## V. ПРИМЕРЫ

### Пример 1. Способы

[0090] Проводили исследование, описанное как "Фаза 1b двойного слепого исследования по предварительной оценке безопасности и эффективности внутрисуставного введения резинифератоксина при сравнении с плацебо при лечении боли, обусловленной от умеренной до тяжелой формой остеоартрита коленного сустава".

[0091] Субъектов с от умеренной до тяжелой формой остеоартрита, диагностированного на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) и рентгенологического исследования, включали для участия в фазе 1b двойного слепого исследования по предварительной оценке безопасности, переносимости и эффективности внутрисуставного введения резинифератоксина при сравнении с плацебо при лечении боли, обусловленной от умеренной до тяжелой формой остеоартрита коленного сустава. Пациенты удовлетворяли следующим критериям: (1) исходная оценка боли в баллах по величине индекса коленного сустава (подшкала боли вопрос A1 WOMAC)  $\geq 5$  но  $\leq 9$  в течение четырех недель до включения в исследование; (2) средняя величина бальной оценки NPRS  $\geq 5$  но  $\leq 9$  в течение 8 из 10 дней до включения в исследование; и (3) боль, продолжающаяся в течение, по меньшей мере, 6 месяцев до включения в исследование.

[0092] К августу 2019 года, включение в исследование пациентов во все группы с планируемыми уровнями дозы было закончено. В эти группы для исследования по увеличению дозы было включено 40 пациентов, при этом 30 пациентов получали резинифератоксин и 10 пациентов получали плацебо (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование). В каждой группе, шести пациентам внутрисуставно вводили резинифератоксин и двум пациентам вводили физиологический раствор в качестве контроля control (группа пациентов, получающая плацебо). Демографические сведения по пациентам приведены в таблице 2. 69% составляют женщины, и 31% составляют мужчины. Медианный возраст составляет 62 года (диапазон 44-83), и исходная величина бальной оценки NPRS A1 составляла в среднем 6,5 (стандартное отклонение 1,5).

[0093] Пациентам вводили однократно внутрисуставную дозу резинифератоксина или физиологического раствора в качестве плацебо при увеличении уровня дозы 5 мкг, 12,5 мкг, 20 мкг и 30 мкг в 5 или 10 мл в группах для исследования увеличения дозы. Для каждой группы, включающей 8 пациентов, первого пациента рассматривали в качестве сигнального пациента, который получал немаскированное лекарственное средство. После подтверждения безопасности приема лекарственного средства у сигнального пациента, остальные 7 пациентов в группе участвовали в слепом исследовании, при этом 2 пациента

получали плацебо, и 5 пациентов получали резинифератоксин. После подтверждения безопасности при каждом уровне дозы, начинали исследование воздействия следующего более высокого уровня дозы. Проводили наблюдения за пациентами по поводу безопасности и эффективности применения лекарственного средства в течение 12 недель. У пациентов была возможность пройти последующее врачебное наблюдение в течение до 52 недель. Эффективность оценивали, используя сообщаемые пациентом балльные оценки боли по шкале WOMAC и шкале NPRS. В соответствии с протоколом, распределение в группы лечения могло быть проведено без использования слепого метода на неделе 12.

[0094]

Таблица 2. Демографические сведения по пациентам, которым вводили резинифератоксин и плацебо		
Основные характеристики	Группа введения плацебо, N=10	Группа введения резинифератоксина с возрастающим уровнем дозы, N=30
Женщины, мужчины	8 (80%), 2 (20%)	20 (66,7%), 10 (33,3%)
Возраст, медиана (минимум, максимум)	59,9 (45,1, 78,1)	62,2 (44,4, 83,6)
BMI, среднее значение (стандартное отклонение)	33,1 (5,1)	30,6 (5,9)
Оценка исследователя по оценочная шкала Келлгрена-Лоуренса	G2: 4 (40%); G3: 6 (60%)	G2: 9 (30%); G3: 21 (70%)
# Коленные суставы, пораженные остеоартритом	1 колено: 4 (40%); 2 колена (6 (60%)	1 колено: 10 (33,3%); 2 колена (20 (66,7%)
WOMAC A1, среднее значение (стандартное отклонение)	6 (2)	6 (1)
NPRS, среднее значение (стандартное отклонение)	6,5 (1,5)	6,4 (1,4)

Пример 2

[0095] В этом примере приводятся результаты проводимого клинического испытания по увеличению уровня дозы резинифератоксина, описанного в примере 1.

[0096] Первоначальные результаты исследования показали: (1) быстрое достижение облегчения боли (через день после инъекции) и устойчивый клинический эффект (определяемый через 84 дня) при введении самой низкой испытуемой дозы; (2) боль при ходьбе (10 баллов по шкале WOMAC (по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера)) уменьшилась на 4,7 балла по сравнению с контролем на 84-й день; и (3) отсутствие как дозолимитирующей токсичности (DLT), так и существенных неблагоприятных явлений, в случае любой группы с различным дозированием.

[0097] Результаты приведены в таблице 3.

Группа (увеличение уровня дозы)	Доза резинифератоксина	# Субъекты	Статус	Статус маскирования	Оценка безопасности	Заметные неблагоприятные явления
1	5 мкг	6+2	Включенный в исследование	Открытое исследование	Нет DLT	Нет
2	12,5 мкг	6+2	Включенный в исследование	Открытое исследование	Нет DLT	Нет
3	12,5 мкг (в 10 мл)	6+2	Включенный в исследование	Открытое исследование	Нет DLT	Нет
4	20 мкг	6+2	Включенный в исследование	Открытое исследование	Нет DLT	Нет
5	30 мкг	6+2	Включенный в исследование	Открытое исследование	Нет DLT	Нет

[0098] На момент проведения исследования, не было обнаружено дозолимитирующей токсичности ни для одной группы доз (смотрите таблицу 3), и большинство пациентов, которым вводили активное лекарственное средство, сообщали о положительных клинических эффектах по уменьшению боли.

[0099] Субъектам в группе с наименьшей дозой однократно вводили инъекцию в коленный сустав (с 5 мкг резинифератоксина), и группу демаскировали через двенадцать

недель наблюдения в соответствии с протоколом. Пациенты, получавшие резинифератоксин, имели среднее значение оценки боли в баллах на 4,7 балла ниже, чем пациенты в контрольной группе (при оценке боли по 10-балльной шкале WOMAC) на 84 день (смотрите фигуру 1). Эффект снижения боли наступал уже на следующий день после введения лекарственного средства и продолжался в течение длительного времени. У пациентов во всех дозовых группах также обнаруживается быстрое и устойчивое улучшение. Таким образом, на основе этих данных можно определить безопасную и эффективную дозу резинифератоксина.

[00100] Затем проводили анализ данных, полученных в группах с увеличением уровня дозы (N=40).

[00101] Не сообщалось о дозопределяющей токсичности, и не определяли максимальную переносимую дозу (то есть хорошо переносилась самая высокая введенная доза 30 мкг). Наиболее частыми неблагоприятными явлениями, возникающими при лечении, были боли, связанные с процедурой введения лекарственного средства (боль после введения и боль в месте инъекции), о которых сообщалось у 62% пациентов, которым вводили плацебо (суммарно), и у 100% пациентов, которым вводили резинифератоксин. У всех пациентов, которым вводили плацебо, боль, связанная с процедурой введения, была легкой по степени тяжести, тогда как у пациентов, которым вводили резинифератоксин, боль была легкой у 55% и умеренной у 45%. Связанная с процедурой введения боль у пациентов, которым вводили резинифератоксин, обычно длилась 2-3 часа после инъекции резинифератоксина и ее купировали фентанилом и другими анальгетиками. Другими менее часто сообщаемыми неблагоприятными явлениями (по меньшей мере, у 2 субъектов) были тошнота, рвота, гипертензия, артралгия и головная боль. Все пациенты могли быть выписаны домой в день инъекции. Не было очевидной связи между неблагоприятными явлениями и дозой. Одно серьезное неблагоприятное явление (SAE), перелом малоберцовой и большеберцовой костей, считали несвязанным с введением лекарственного средства.

[00102] Что касается оценки эффективности на основе полученных демаскированных данных, то сообщаемое пациентами оценка снижения боли по шкале WOMAC A1 и шкале NPRS наблюдалось при всех уровнях доз. Разница в средней оценке боли для вопроса A1 WOMAC (боль при ходьбе по ровной поверхности) на 12-й неделе между всеми пациентами, которым вводили плацебо, и пациентами, которым вводили резинифератоксин, демаскированными во время проведения этого анализа (9 плацебо, 28 резинифератоксин), выраженная с помощью метода наименьших квадратов как средняя величина разницы изменения от исходного уровня по сравнению с плацебо, варьировала от -0,38 до -2,70 балла в зависимости от уровня дозы, вводимой в группе. При анализе изменения средней еженедельной оценки боли по шкале NPRS от исходного уровня на 12-й недели, разница между всеми пациентами, которым вводили плацебо, и пациентами, которым вводили резинифератоксин, составляла от -0,34 до -2,29, в зависимости от уровня дозы, вводимой в группе. По сравнению с оценкой исходной боли, было достигнуто более

70% уменьшение боли у 54% всех пациентов, которым вводили резинифератоксин, по шкале WOMAC A1 и у 41% пациентов по шкале NPRS. При анализе смешанной модели повторных измерений (MMRM), наибольшее уменьшение боли наблюдалось при дозе 12,5 мкг (полученная методом наименьших квадратов разница по сравнению с плацебо на 12 недели составляла -2,29 при оценке по шкале NPRS ( $p=0,051$ ,  $N=6$ ), -2,70 при оценке по шкале WOMAC A1 ( $p=0,029$ ,  $N=6$ ), и -14,20 по индексу боли WOMAC AC ( $p=0,016$ ,  $N=6$ )).

[00103] Таким образом, резинифератоксин продемонстрировал безопасность и предварительную эффективность при однократном внутрисуставном введении вплоть до запланированной максимальной дозы 30 мкг.

[00104] Затем были дополнительно проанализированы результаты, полученные во всех группах. В дополнение к группам, в которых увеличивали дозу, были включены 1 группа с разным объемом дозы и дополнительные 4 группы с увеличением дозы (испытание двух введений анальгетиков для контроля боли при проведении эксперимента).

[00105] Не сообщалось о дозопределяющей токсичности, и не определяли максимальную переносимую дозу. Наиболее частыми неблагоприятными явлениями, возникающими при лечении, были боли, связанные с процедурой введения лекарственного средства (боль после введения и боль в месте инъекции), о которых сообщалось у 70% пациентов, которым вводили плацебо (суммарно), и у 91% пациентов, которым вводили резинифератоксин. У всех пациентов, которым вводили плацебо, боль, связанная с процедурой введения, была легкой по степени тяжести, тогда как у пациентов, которым вводили резинифератоксин, боль была легкой у 65% и умеренной у 26%. Связанная с процедурой введения боль у пациентов, которым вводили резинифератоксин, обычно длилась 2-3 часа после инъекции резинифератоксина и ее купировали фентанилом и другими анальгетиками. Другими менее часто сообщаемыми неблагоприятными явлениями (по меньшей мере, у 2 субъектов) были тошнота, рвота, гипертензия, артралгия, гипестезия, арефлексия, удлиненный интервал QTc на электроокулограмме (EOG), и головная боль, как это подробно показана в таблице 4. Все пациенты могли быть выписаны домой в день инъекции. Не было очевидной связи между неблагоприятными явлениями и дозой. Одно серьезное неблагоприятное явление (SAE), перелом малоберцовой и большеберцовой костей, считали несвязанным с введением лекарственного средства.

[00106] В таблице 4 приведены данные по частоте возникновения неблагоприятных явлений у субъектов, которым вводили резинифератоксин.

Возникающее во время лечения неблагоприятное явление (TEAE)	Тяжесть	Все группы, в которых вводили плацебо (N=10)	Все группы, в которых вводили резинифератоксин (N=57)

Связанная с процедурой введения боль	Легкая	7 (70,0%)	37 (64,9%)
	Умеренная	0	15 (26,3%)
Тошнота	Легкая	2 (20,0%)	18 (31,6%)
	Умеренная	0	2 (3,5%)
Рвота	Легкая	0	8 (14,0%)
	Умеренная	0	2 (3,5%)
Гипертензия	Легкая	0	4 (7,0%)
	Умеренная	0	4 (7,0%)
Артралгия	Легкая	1 (10,0%)	4 (7,0%)
	Умеренная	0	1 (1,8%)
Гипестезия	Легкая	0	5 (8,8%)
Арефлексия	Легкая	0	2 (3,5%)
	Умеренная	0	2 (3,5%)
Удлиненный интервал QTc на электроокулограмме (EOG)	Легкая	1 (10,0%)	3 (5,3%)
Головная боль	Легкая	0	3 (5,3%)

[00107] Что касается оценки эффективности, то сообщаемое пациентами оценка снижения боли по шкале WOMAC A1 и шкале NPRS наблюдалось при всех уровнях доз.

[00108] Как показано на фигуре 2, при анализе еженедельного изменения средней оценки боли по шкале NPRS от исходного уровня вплоть до недели 12, среднее изменение (стандартное отклонение) у пациентов из группы 4, которым вводили резинифератоксин в дозе/в объеме 12,5 мкг/5 мл составляло -5,30 (1,94) по сравнению со средним изменением у всех пациентов, которым вводили плацебо, -2,14 (1,92). Как показано на фигуре 3, при анализе еженедельного изменения средней оценки боли при ответе на вопрос A1 WOMAC (боль при ходьбе по ровной поверхности) от исходного уровня вплоть до недели 12, среднее изменение (стандартное отклонение) у пациентов из группы 4, которым вводили резинифератоксин, составляло -5,67 (1,51) по сравнению со средним изменением у всех пациентов, которым вводили плацебо, -2,33 (2,88).

[00109] Как показано в таблице 5 ниже, фармакокинетические данные указывают на то, что у большинства пациентов резинифератоксин в крови не обнаруживался.

Таблица 5

Группа	Доза и объем	Число субъектов с введенным резинифератоксином, у которых определяли фармакокинетические показатели	Число субъектов с введенным резинифератоксином с BQL	Число субъектов с введенным резинифератоксином с количественно определенными фармакокинетическими показателями	$C_{max}$	AUC (0-6 час)(пг*час/мл)
1	5 мкг/ 5 мл	6	5	1	121 пг/мл при 1,08 часа	509
4	12,5 мкг/ 5 мл	6	6	0	Не определяли	Не определяли
4а	12,5 мкг/ 10 мл	6	5	1	103 пг/мл при 0,75 часа	146
5	20 мкг/ 5 мл	6	4	2	71 пг/мл при 0,68 часа; 54 пг/мл при 0,8 часа	68; 18,8
6	30 мкг/ 5 или 10 мл	6	5	1	87,8 пг/мл при 0,47 часа	85,4

(BQL=ниже предела количественного определения)

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения боли при остеоартрите (ОА), включающий введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина (RTX) субъекту, нуждающемуся в этом.

2. Композиция, включающая резинифератоксин для применения в способе лечения боли при остеоартрите, где способ включает введение терапевтически эффективного количества резинифератоксина субъекту, нуждающемуся в этом.

3. Способ или композиция для применения по п. 1 или 2, где доза резинифератоксина составляет от приблизительно 1 мкг до приблизительно 100 мкг.

4. Способ или композиция для применения по п. 3 где доза резинифератоксина составляет величину в диапазоне 0,1-1 мкг, 1-2 мкг, 2-5 мкг, 5-10 мкг, 10-20 мкг, 20-30 мкг, 30-40 мкг, 40-50 мкг, 50-60 мкг, 60-70 мкг, 70-80 мкг, 80-90 мкг или 90-100 мкг.

5. Способ или композиция для применения по п. 3, где доза резинифератоксина составляет от приблизительно 5 мкг до приблизительно 40 мкг, от приблизительно 10 мкг до приблизительно 30 мкг, от приблизительно 15 мкг до приблизительно 25 мкг.

6. Способ или композиция для применения по п. 3, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 12,5 мкг.

7. Способ или композиция для применения по п. 3, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 20 мкг.

8. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 1-3, где доза резинифератоксина составляет приблизительно 5 мкг, 12,5 мкг, 20 мкг или 30 мкг, необязательно, где доза находится в объеме от приблизительно 2,5 мл до приблизительно 15 мл, например, где объем составляет приблизительно 5 мл или 10 мл.

9. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 1-8, где введение проводят путем внутрисуставной инъекции в пораженный сустав.

10. Способ или композиция для применения по п. 9, где пораженный сустав представляет собой коленный сустав, тазобедренный сустав, сустав руки, плечевой сустав, голеностопный сустав, сустав ноги, локтевой сустав, кистевой сустав, крестцово-подвздошный сустав, или межпозвоночный сустав, или их комбинации.

11. Способ или композиция для применения по п. 9, где пораженный сустав представляет собой крупный сустав.

12. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 9-11, где резинифератоксин вводят в одно единственное место.

13. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 9-11, где резинифератоксин вводят во множество мест.

14. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 1-13, где способ включает введение фармацевтической композиции, включающей резинифератоксин и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ или композиция для применения по п. 14, где фармацевтически приемлемый носитель включает воду.

16. Способ или композиция для применения по п. 14 или 15, где фармацевтически приемлемый носитель включает полисорбат 80.

17. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-16, где фармацевтически приемлемый носитель включает полиэтиленгликоль.

18. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-17, где фармацевтически приемлемый носитель включает а сахар или сахарный спирт.

19. Способ или композиция для применения по п. 18, где фармацевтически приемлемый носитель включает маннит.

20. Способ или композиция для применения по п. 18 или 19, где фармацевтически приемлемый носитель включает декстрозу.

21. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-20, где фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемый буфер.

22. Способ или композиция для применения по п. 21, где фармацевтически приемлемый носитель включает фосфатный буфер.

23. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-22, где фармацевтическая композиция имеет величину рН в диапазоне от 6 до 7,6.

24. Способ или композиция для применения по п. 23, где фармацевтическая композиция имеет величину рН в диапазоне от 6 до 6,4, от 6,3 до 6,7, от 6,4 до 6,8, от 6,8 до 7,2, от 7 до 7,4, или от 7,2 до 7,6.

25. Способ или композиция для применения по п. 23, где фармацевтическая композиция имеет величину рН 6,5 или 7,2.

26. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-25, где фармацевтически приемлемый носитель включает фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ или композиция для применения по п. 26, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой NaCl.

28. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 14-27, где концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 0,1 до 300 мкг/мл.

29. Способ или композиция для применения по п. 28, где концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне 0,1-1 мкг/мл, 1-5 мкг/мл, 5-10 мкг/мл, 10-20 мкг/мл, 20-50 мкг/мл, 50-100 мкг/мл, 100-150 мкг/мл, 150-200 мкг/мл, 200-250 мкг/мл или 250-300 мкг/мл.

30. Способ или композиция для применения по п. 28 или 29, где концентрация резинифератоксина в фармацевтической композиции находится в диапазоне от 150 до 250 мкг/мл, или составляет 200 мкг/мл.

31. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 1-30, где субъект представляет собой млекопитающее.

32. Способ или композиция для применения по п. 31, где субъект представляет собой кошку, собаку, лошадь, свинью, жвачное животное, корову, овцу, козу или одомашненное млекопитающее.

33. Способ или композиция для применения по п. 31, где субъект представляет собой человека.

34. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 1-34, где резинифератоксин вводят периодически.

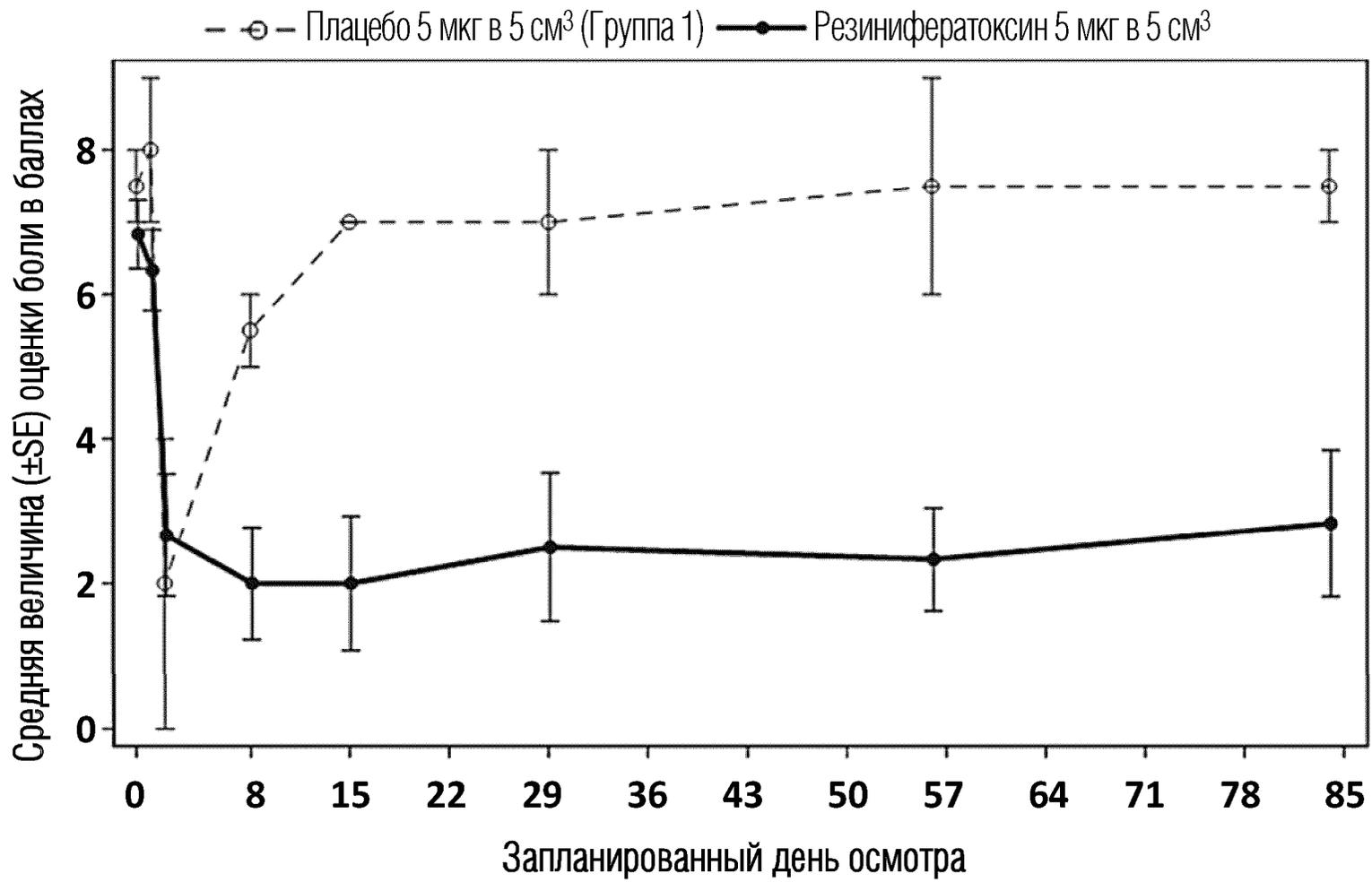
35. Способ или композиция для применения по п. 34, где резинифератоксин вводят периодически приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 раз в год; 1, 2 или 3 раза в месяц; или 1 или 2 раза в неделю.

36. Способ или композиция для применения по п. 34, где продолжительность периодического введения составляет от приблизительно 1 недели до приблизительно 12 месяцев или более, от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 месяцев, от приблизительно 1 месяца до 4 месяцев, или приблизительно 3 месяца.

37. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 34-36, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, 2 недели, необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, один месяц, также необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, два месяца.

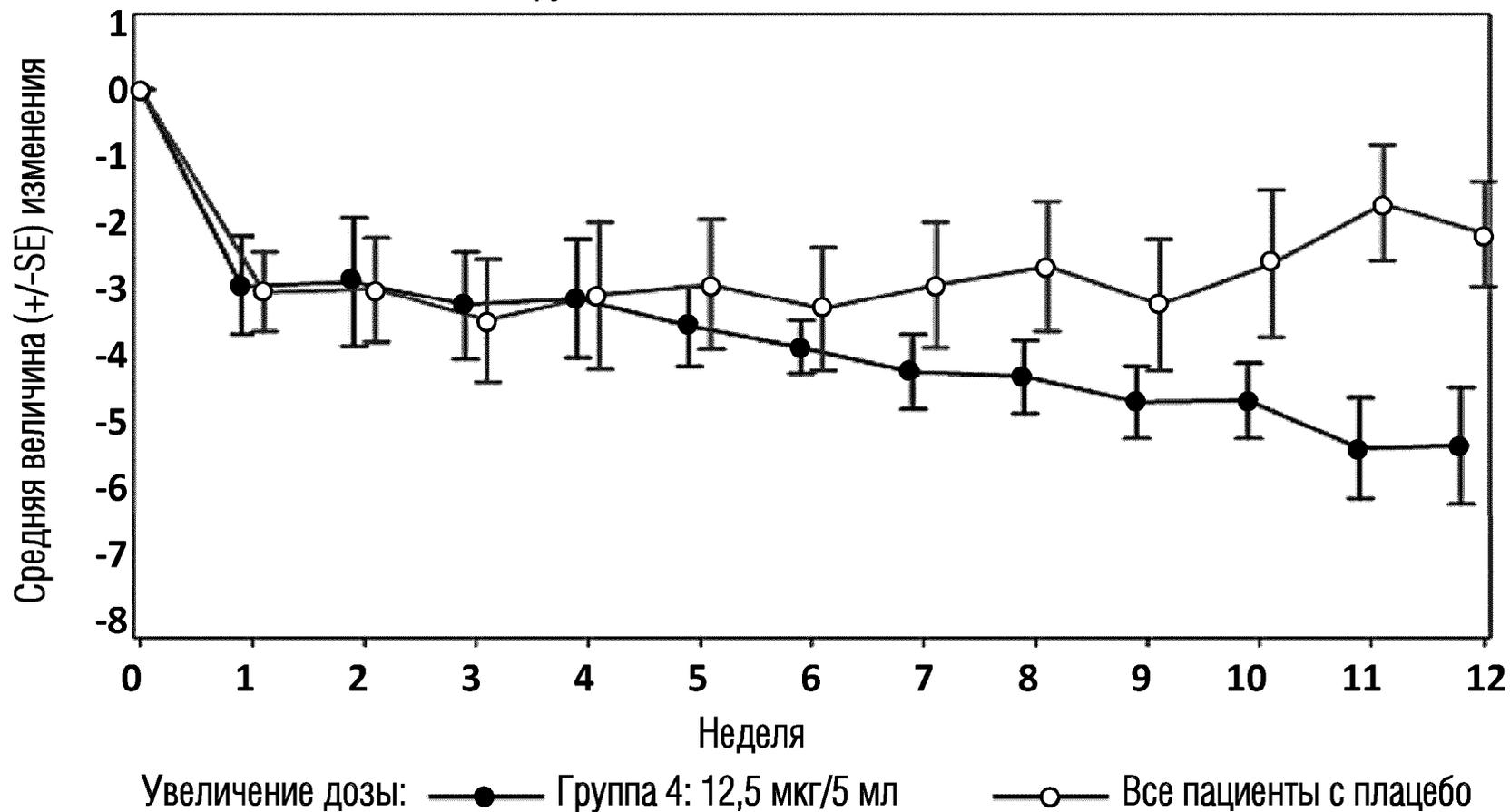
38. Способ или композиция для применения по любому одному из пп. 34-36, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, три месяца, необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, четыре месяца, также необязательно, где продолжительность периодического введения составляет, по меньшей мере, шесть месяцев.

По доверенности



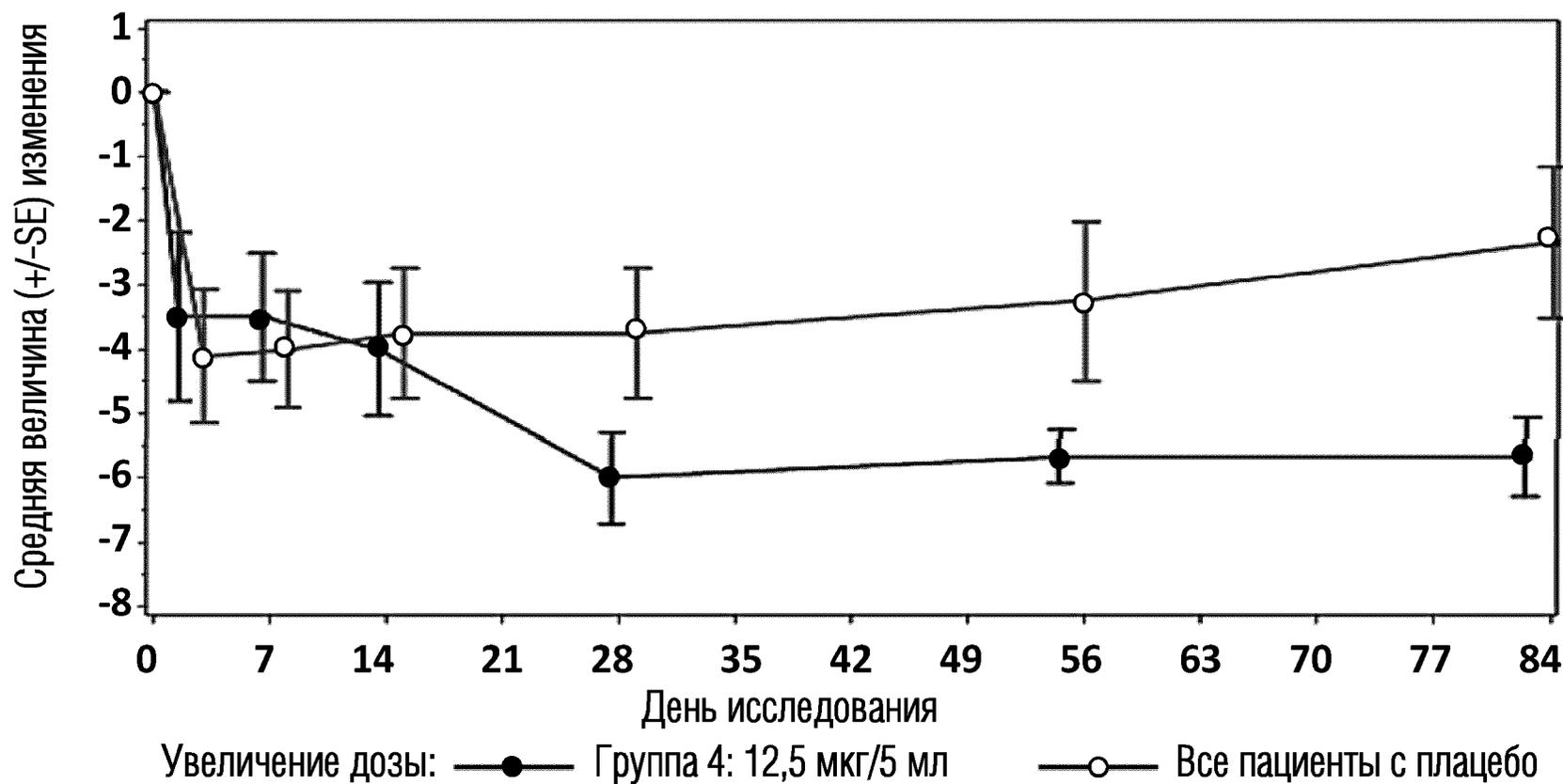
ФИГ. 1

Оценка по шкале NPRS: Средняя величина изменения от начальной величины во времени на протяжении 12 недель  
Группа 4 и все пациенты с плацебо



ФИГ. 2

Оценка по шкале WOMAC A1: Средняя величина изменения от начальной величины во времени на протяжении 12 недель  
Группа 4 и все пациенты с плацебо



ФИГ. 3