

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041645**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.17

(21) Номер заявки
202090416

(22) Дата подачи заявки
2018.07.30

(51) Int. Cl. **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ ГАСТРОПАРЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕЛУСЕТРАГА

(31) **62/539,229**

(32) **2017.07.31**

(33) **US**

(43) **2020.05.25**

(86) **PCT/US2018/044337**

(87) **WO 2019/027881 2019.02.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА Ар энд Ди
АйПи, ЭлЭлСи (US); АЛЬФАСИГМА
С.п.А. (IT)**

(72) Изобретатель:
**Барнс Кристофер Ноэль (US),
Вискоми Джузеппе Клаудио, Рензулли
Сесилия, Гримальди Мария (IT)**

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

(56) ANGELA AHN ET AL: "Su1426 Velusetrag Improves Gastric Emptying Time in Subjects With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis", GASTROENTEROLOGY, vol. 148, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages S-507, XP055510854, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1016/S0016-5085(15)31697-8 the whole document

M. GOLDBERG ET AL: "Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT4 agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-control led, dose-response study: Clinical trial: efficacy of velusetrag in chronic idiopathic constip", ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS., vol. 32, no. 9, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 1102-1112, XP055510786, GB ISSN: 0269-2813, DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04456.x title, abstract

**US-A1-2005228014
WO-A1-2013024164**

(57) Настоящее изобретение относится к способам и фармацевтическим композициям для лечения всех симптомов гастропареза у пациента-человека, причем способ включает введение пациенту-человеку от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки, велусетрага или его фармацевтически приемлемой соли.

B1**041645****041645 B1**

Уровень техники, к которому относится изобретение

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к велусетрагу ((1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гидрокси-3-(метансульфонилметиламино)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амид 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты), и к содержащим его фармацевтическим композициям для лечения и/или применения для лечения симптомов, ассоциированных с идиопатическим или диабетическим гастропарезом у пациента-человека, путем введения пациенту-человеку велусетрага или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки.

Уровень техники

Изменения основных пищеварительных функций, возникающие в желудочно-двенадцатиперстной области желудочно-кишечного тракта, являются очень распространенным состоянием, от которого страдает большое количество людей. Нарушения желудочно-кишечного тракта различной природы ухудшают одну или несколько его функций. Структурные и нервные аномалии могут замедлять, останавливать или ускорять движение кишечного содержимого на любом уровне желудочно-кишечного тракта. Воспалительные и язвенные состояния желудочно-кишечного тракта могут нарушать секрецию, моторику и всасывание. Воспаление или обструкция печени, поджелудочной железы или желчного пузыря могут изменять метаболизм и приводить к локальным или системным симптомам, или и к тем, и к другим. Многие клинические проявления расстройств желудочно-кишечного тракта являются неспецифическими и могут вызываться различными нарушениями. По меньшей мере 20% популяции имеют хронические симптомы, которые могут быть отнесены к нарушениям желудочно-двенадцатиперстной функции, это состояние значительно влияет на повседневную активность пациента и характеризуется одним или несколькими из следующих симптомов: тошнота, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, быстрое насыщение, рвота, боль в верхней части живота, изжога, желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта. Симптомы могут быть хроническими, возникающими, по меньшей мере, раз в неделю и на протяжении по меньшей мере 6 месяцев при отсутствии органического объяснения (Tack, J., et al. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466-1479).

Сходный набор клинических проявлений присутствует у пациентов, страдающих гастропарезом, который является распространенным, но тем не менее серьезным, хроническим чувствительно-двигательным нарушением верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, определяется наличием замедленной эвакуации содержимого желудка (GE) в отсутствие механической обструкции и ассоциирован с выраженной симптоматикой (например, тошнота, рвота, быстрое насыщение, вздутие и боль в животе), которая может значительно влиять на качество жизни (QOL) (Parkman, H.P. et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Stein, B. et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Parkman, et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

Этиология гастропареза является разнообразной, хотя он часто ассоциирован с сахарным диабетом (Stein, B. et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Bharucha, A. E., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 9-19). Однако основная причина не может быть идентифицирована приблизительно у 50% пациентов, например при идиопатическом заболевании.

При гастропарезе, а также при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта, определение симптомов заболевания остается в некоторой степени неоднозначным, с трудом понятным и интерпретируемым пациентами, врачами и исследователями, тем самым замедляя достижение положительного терапевтического исхода. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этих симптомов, являются комплексными и многофакторными. Симптоматика гастропареза в значительной степени перекрывается с симптоматикой заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, с которыми ассоциировано замедление GE. Более чем у одного из четырех пациентов с нарушениями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта имеются признаки замедленной эвакуации содержимого желудка (Samelli G. et al. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788) и в одном исследовании 86% пациентов с гастропарезом имели симптомы, указывающие на вовлечение желудочно-двенадцатиперстного сегмента: тошнота, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, раннее насыщение, рвота, боль в верхней части живота, изжога, желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и нарушения стула, указывающие на возможные сходные патофизиологические признаки этих состояний.

В настоящее время единственным одобренным FDA лекарственным средством против диабетического гастропареза является метоклопрамид, антагонист рецептора дофамина D2 и антагонист рецептора 5-HT₃ со слабой активностью агониста 5-HT₄, который показан для лечения симптомов, ассоциированных с острым и рецидивирующим диабетическим желудочным стазом для лечения в течение не более чем 12 недель. Было обнаружено, что метоклопрамид в равной степени эффективен для кратковременного контроля симптомов диабетического гастропареза с домперидоном; однако, у метоклопрамида побочные эффекты на ЦНС являются значительно более частыми и обычно более тяжелыми (Patterson, D., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(5), 1230-1234). Эффекты метоклопрамида быстро снижаются с течением времени, и длительное применение ограничивается относительно часто встречающимся неблагоприятными эффектами на ЦНС (сообщаемыми для вплоть до 30% пациентов, проходящих терапию с ежедневным приемом), включая седацию и беспокойство, а также частые экстрапирамидальные эффекты,

наиболее часто острую дистонию. Таким образом, метоклопрамид не рекомендуется в стандартном порядке вследствие его неопределенной эффективности и побочных эффектов (включая обратимую позднюю дискинезию).

Акотиамида представляет собой ингибитор ацетилхолинэстеразы, ускоряющий эвакуацию содержимого желудка и усиливающий аккомодацию желудка (Kusunoki H. et al. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540545). В двойном слепом плацебо-контролируемом испытании, вовлекающем пациентов с функциональной диспепсией в Японии, улучшение симптомов наблюдалось у 52% пациентов, которым была назначена терапия активным средством, по сравнению с 35% пациентами, которым назначалось плацебо (Matsueda K. et al. *Gut* 2012; 61: 821-828); значительные улучшения были идентифицированы в отношении чувства переполнения после приема пищи, вздутия верхней части живота и раннего насыщения, но не в отношении боли или дискомфорта в верхней части живота. Лекарственные средства, такие как буспирон и тандоспирон, действующие на рецептор 1A 5-гидрокситриптамина и вызывающие релаксацию дна желудка, также тестировали в отношении функциональной диспепсии: буспирон продемонстрировал эффективность в отношении расслабления дна желудка и снижения вздутия и чувства переполнения после приема пищи у 17 пациентов с функциональной диспепсией, вовлеченных в рандомизированное перекрестное испытание (Tack J. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, вовлекающем 144 пациента, частота ответа после лечения тандоспироном в течение 4 недель составляла 31,5% по сравнению с 12,7% в случае плацебо (Miwa H. et al. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787).

Эритромицин представляет собой макролидный антибиотик и активатор рецептора мотилина, который, как было показано, улучшает эвакуацию содержимого желудка; однако клинические данные, касающиеся эффективности в отношении контроля симптомов гастропареza, являются противоречивыми (Camilleri, M., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37; Maganti, K., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(2), 259-263; Sturm, A., et al., *Digestion*, 1999, 60(5), 422-427). Аналогично метоклопрамиду эффективность ограничивается быстрым развитием тахифилаксии. Эритромицин удлиняет интервал QT и ассоциирован с сердечными аритмиями (включая пируэтную тахикардию), в частности, у пациентов с сосуществующими факторами риска (например, женский пол, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии, синдром длинного QT). Другие неблагоприятные эффекты, ассоциированные с эритромицином, включают гипотензию и колит *C. difficile*. Кроме того, является возможным развитие резистентности к антибиотикам.

Домперидон представляет собой антагонист рецептора D2, сходный с метоклопрамидом, но обычно ассоциированный с более низким риском серьезных неблагоприятных эффектов. Домперидон продемонстрировал сходную эффективность с метоклопрамидом; однако он не является одобренным FDA ни для каких показаний и доступен через программу Расширенного доступа к экспериментальным лекарственным препаратам для пациентов, у которых польза, вероятно, перевесит потенциальные риски. Программа расширенного доступа требует получения назначающими врачами одобрения IND и IRB, что далее ограничивает доступ к домперидону. Домперидон ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций, включая остановку сердца и внезапную смерть, главным образом, вследствие удлинения интервала QT; встречаемость этих событий является низкой (Camilleri, M., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37).

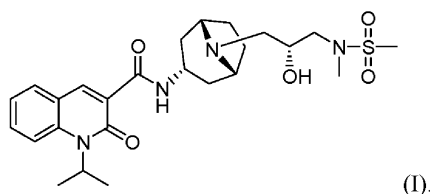
Более того, помимо того, что описанные индивидуальные симптомы являются частыми в общей популяции, существует значительное перекрытие между пищеварительными симптомами у более чем одной трети пациентов с кластеризацией симптомов, вероятно ассоциированных посредством общих или сходных патофизиологических механизмов, особенно в наиболее тяжелых случаях. Факторный анализ выявил по меньшей мере три группы, где первая группа включала чувство переполнения, вздутие и раннее насыщение, вторая группа включала тошноту и рвоту, и третья группа включала дискомфорт, боль, отрыжку и рефлюкс.

Несмотря на тщательные исследования варианты фармакологического лечения остаются ограниченными и часто ассоциированы с серьезными побочными эффектами. Что касается лечения гастропареza, недавний большой общественный опрос продемонстрировал, что только 19% респондентов оценили их удовлетворенность доступным лечением, включая как фармакологические, так и нефармакологические возможности, как от в некоторой степени удовлетворительного (15%) до удовлетворительного (4%), и 60% оценили их удовлетворенность лечением как от в некоторой степени неудовлетворительного до неудовлетворительного (Yu, D., et al., *Dig. Dis. Sei.*, 2017, 62(4), 879-893).

На сегодняшний день существует выраженная неудовлетворенная медицинская потребность в способе лечения/медикаменте для пациентов с гастропарезом, их основные симптомы которых связаны с верхним отделом желудочно-кишечного тракта, такие как: тошнота, вздутие, чувство переполнения после приема пищи, раннее насыщение, рвота, боль в верхней части живота, изжога и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, и их различные комбинации по группам симптомов, которые могут присутствовать при хроническом идиопатическом гастропарезе. Проблему, в частности, трудно решить вследствие значительного уровня вариабельности и перекрытия симптомов, которые часто ассоциированы с неправильным диагнозом. Также существует потребность в способе лечения/лекарственном сред-

стве, пригодном для эффективного лечения всех симптомов гастропареза, в частности, идиопатического и/или диабетического гастропареза. Также существует потребность в лекарственном средстве, способном лечить, снижать, смягчать и/или ослаблять симптомы, ассоциированные с гастропарезом, без обеспечения эвакуации содержимого желудка или с обеспечением нормализации эвакуации содержимого желудка.

Велусетраг является новым сильнодействующим, действующим по всему ЖКТ, высокоселективным агонистом рецептора 5-гидрокситриптамина 4 подтипа (5-HT₄) с прокинетической активностью, который был разработан частично для лечения гастропареза. Химическим наименованием велусетрага является {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гидрокси-3-(метансульфонилметиламино)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амид 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты и его химическая структура представлена ниже в формуле I



Велусетраг ранее был описан в принадлежащей тому же правообладателю предварительной заявке США № 60/560076, поданной 7 апреля 2004 года, и в патентной заявке США № 11/100113, поданной 6 апреля 2005 года; и кристаллическая форма была описана в предварительной заявке США № 60/668780, поданной 6 апреля 2005 года, и патентной заявке США № 11/398119, поданной 5 апреля 2016 года, соответствующей ЕР 1735304. Все патенты, патентные заявки и документы, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме.

Велусетраг в настоящее время проходит тестирование в клинических условиях в качестве соли хлористоводородной кислоты для лечения гастропареза. Исходя из неудовлетворенной медицинской потребности и основываясь на данных по улучшению эвакуации содержимого желудка при лечении велусетрагом была запущена программа разработок при диабетическом и идиопатическом гастропарезе, оценивающая эффект велусетрага (5, 15 и 30 мг) на симптомы гастропареза и оценивающая эвакуацию содержимого желудка с использованием скинтиграфии эвакуации содержимого желудка. Априорный статистический анализ первичного конечного результата, т.е. изменение с поправкой на плацебо от исходного уровня показателя симптомов, отмечаемое пациентами, после дозирования в течение четырех недель, позволил предположить, что эти данные указывают на зависимое от дозы улучшение показателя симптомов в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг.

Сущность изобретения

Неожиданно было обнаружено, что, когда велусетраг используют для лечения гастропареза у взрослых пациентов с диабетическим или идиопатическим заболеванием, смягчение симптомов, сообщаемое пациентами, не коррелирует с увеличенной моторикой. Ожидалось, что симптомы пациентов будут улучшаться при максимальной эвакуации содержимого желудка, исходя из более раннего испытания фазы 2а, но вместо этого и неожиданно пациенты сообщали более выраженное облегчение симптомов при дозе приблизительно 5 мг/сутки или ниже по сравнению с более высокими дозами, которые обеспечивают более быструю скорость эвакуации содержимого желудка, такими как 15 или 30 мг/сутки, или более высокие дозы. До настоящего времени не осознавалось, что существует обратная взаимосвязь между более низкой дозой и симптомами, отмечаемыми пациентами. Таким образом, изобретение, главным образом, относится к обнаружению правильного равновесия между уровнем эвакуации содержимого желудка и отмечаемыми пациентами симптомами для эффективного лечения пациентов с гастропарезом.

Изобретение относится к способам предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, у пациента-человека путем введения велусетрага или его фармацевтически приемлемой соли в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки, с приемом пищи или без приема пищи. Изобретение также относится к соответствующим композициям для применения в указанных способах. В соответствии с настоящим изобретением, способы предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, основаны на введении велусетрага в дозе приблизительно 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 10, 15, 20, 25 или 30 мг/сутки или выше. В соответствии с настоящим изобретением, достигается улучшение всех симптомов и, в частности, всех основных симптомов гастропареза (чувство переполнения/раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота, изжога, тошнота, рвота).

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения, предупреждения, смягчения и/или ослабления симптомов гастропареза у пациентов с диабетом.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения, предупреждения, смягчения и/или ослабления симптомов гастропареза у пациентов с идиопатическим заболеванием.

В одном варианте осуществления пациент может иметь диабетический или идиопатический гастропарез и в другом варианте осуществления введение велусетрага у пациента с диабетическим гастропарезом приводит к от небольшого увеличения уровня гипергликемии и/или глюкозы до его отсутствия. В другом варианте осуществления фармацевтически приемлемой солью является гидрохлорид. В другом варианте осуществления велусетраг находится в кристаллической форме, как описано в патенте США № 7728004.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения, предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, включающим введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способам лечения, предупреждения, смягчения и/или ослабления симптомов, выбранных из тошноты и рвоты, включающим введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка, в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к способам предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов, выбранных из чувства переполнения в животе после приема пищи и раннего насыщения, включающим введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения боли в верхней части живота, включающие введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

Следующий вариант осуществления относится к способам предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения изжоги, включающим введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В одном варианте осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения нарушений перистальтики кишечника, включающие введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка, в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы предупреждения, и/или смягчения, и/или ослабления, и/или лечения тошноты и/или рвоты, и/или чувства переполнения в животе после приема пищи, и/или раннего насыщения, и/или вздутия, боли в верхней части живота, и/или изжоги, и/или нарушений перистальтики кишечника, или их комбинации, включающие введение терапевтического количества велусетрага индивидууму с замедленной эвакуацией содержимого желудка, в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления предусматривается способ достижения обратного ответа на дозу на протяжении периода введения велусетрага в суточной дозировке 5 мг или ниже.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, и/или смягчения, и/или ослабления, и/или снижения, и/или лечения желудочно-кишечных симптомов у пациента, где в ходе лечения возникает тахифилаксия или снижение эффектов.

Другой вариант осуществления относится к способам, где изменения симптомов при введении велусетрага в дозе от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки соответствуют снижению тяжести симптомов на 0,5-1,5 балла от тяжелых симптомов до умеренных симптомов, от умеренных симптомов до мягких симптомов.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способам предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения, где велусетраг вводят в количестве от 0,5 до 30 мг/сутки настолько долго, насколько это необходимо, например, в течение 1 недели, 4 недель, 8 недель, 12 недель или более. В другом варианте осуществления в предшествующем способе проводят введение в количестве от

0,5 вплоть до 15 мг/сутки, более предпочтительно в количестве от 0,5 до 5 мг/сутки, и наиболее предпочтительно в количестве приблизительно 5 мг/сутки.

Следующий вариант осуществления относится к способу эффективного предупреждения, и/или смягчения, и/или ослабления, и/или лечения, и/или снижения, и/или достаточного облегчения одного или нескольких симптомов, коррелирующих с гастропарезом.

Дополнительный вариант осуществления включает достаточное смягчение симптомов гастропаре-за, включающее снижение одного или нескольких симптомов, выбранных из: тошноты, рвоты, чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги и нарушений перистальтики кишечника. Уменьшение симптома идентифицируют по снижению относительно исходного показателя для этого симптома. В одном варианте осуществления исходные показатели симптомов определяют до лечения.

В одном варианте осуществления адекватное облегчение симптомов гастропаре-за включает ответ "да" от индивидуума, которому задается вопрос, и при заполнении опросника.

В соответствии с одним аспектом в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы улучшения показателей качества жизни (QOL) у индивидуума с симптомами гастропаре-за.

В соответствии с одним аспектом в рамках настоящего изобретения предусматриваются способы улучшения показателей QOL у индивидуума с симптомами гастропаре-за, включающие введение велусетрага.

В соответствии с другим аспектом изобретение относится к способам улучшения показателей QOL у индивидуума с симптомами гастропаре-за, включающим введение велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки в течение периода, составляющего 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель, 14 недель или более. В другом варианте осуществления введение в этом способе проводят в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В одном варианте осуществления при введении велусетрага происходит улучшение одного или нескольких показателей QOL, включающих симптомы, выбранные из: тошноты, рвоты, чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, нарушений перистальтики кишечника, дисфории, ощущения своего тела, беспокойства о здоровье, социальной реакции и взаимоотношений.

В другом варианте осуществления предусматриваются фармацевтические композиции для применения для лечения гастропаре-за. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представляют собой твердую смесь, по существу, состоящую из лекарственного вещества (велусетраг HCl), гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы и стеарата магния.

Следующий вариант осуществления относится к фармацевтической композиции с контролируемым высвобождением, содержащей эффективное количество велусетрага.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения, предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов, выбранных из: тошноты, рвоты, чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, нарушений перистальтики кишечника у мужчин или женщин, нуждающихся в этом.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу снижения, предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения и/или лечения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, у индивидуумов с идиопатическим и диабетическим заболеванием в возрасте приблизительно 50 лет или более 55 лет.

Изобретение также относится к способу снижения, предупреждения, ослабления, смягчения, облегчения и/или лечения симптомов гастропаре-за у индивидуума, страдающего этими симптомами, в течение от приблизительно 1 недели до 1 года перед лечением велусетрагом.

В другом варианте осуществления изобретения предусматриваются фармацевтические композиции с различными путями введения велусетрага пациенту-человеку. Пути введения включают, среди прочего, пероральный, парентеральный, буккальный, сублингвальный, ректальный, внутрибрюшинный или эндотрахеальный пути введения. Например, парентеральное введение может осуществляться путем инфузии, инъекции или имплантации. Парентеральное введение также может включать чрескожное введение посредством подкожного, внутримышечного, внутривенного, трансдермального или имплантационного путей. Если велусетраг вводят парентерально, он может быть в форме жидкости, твердого вещества или геля. Аналогично, если велусетраг вводят перорально, он может иметь форму жидкости, капсулы, таблетки, жевательной таблетки или растворимой пленки.

В одном варианте осуществления изобретение относится к набору, включающему инструкции по применению и дозированию на вкладыше в упаковку фармацевтического продукта, содержащего велусетраг, по изобретению. В другом варианте осуществления вкладыш в упаковку инструктирует пациента вводить велусетраг в течение периода, составляющего 1 неделю, 2 недели, 4 недели, 8 недель, 12 недель или более.

В одном варианте осуществления продукт содержит велусетраг в количестве от приблизительно 0,5

до приблизительно 30 мг с маркировкой для лечения симптомов гастропареза. В другом варианте осуществления продукт содержит велусетраг в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг или приблизительно 5 мг с маркировкой для лечения симптомов гастропареза.

В другом варианте осуществления продукт содержит велусетраг в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, или приблизительно 5 мг, маркированный для лечения симптомов гастропареза у субъекта с диабетическим или идиопатическим гастропарезом.

В одном варианте осуществления изобретения предусматриваются способы предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения тошноты, рвоты, чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, нарушений перистальтики кишечника, путем введения индивидууму, нуждающемуся в этом, суточной дозировки велусетрага от 0,5 до 30 мг/сутки, от 0,5 до 15 мг/сутки, от 0,5 до 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления изобретения относится к способам предупреждения, снижения, ослабления, смягчения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза у индивидуума, где указанные симптомы встречаются в течение по меньшей мере 1 недели перед лечением велусетрагом в дозе от 0,5 до 30 мг/сутки, от 0,5 до 15 мг/сутки, от 0,5 до 5 мг/сутки или приблизительно 5 мг/сутки.

Также изобретение относится к обратному ответу на дозу в большинстве доменов симптомов GCSI-24H при введении велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения одного или нескольких симптомов гастропареза, где достигается обратный ответ на дозу в большинстве доменов симптомов.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения одного или нескольких симптомов гастропареза, где снижение симптомов согласно общему показателю GCSI-24H составляет по меньшей мере 0,4 или выше по сравнению с плацебо в ходе лечения велусетрагом в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг.

Другой вариант осуществления включает способ предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения одного или нескольких симптомов гастропареза, где снижение симптомов согласно общему показателю GCSI-24H на 4 неделе составляет по меньшей мере 0,4 или выше по сравнению с плацебо.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается уменьшение симптомов от исходного уровня и относительно плацебо согласно среднему составному показателю GCSI-24H за 7 суток на 4 неделе.

Аналогично, изобретение также относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается уменьшение симптомов от исходного уровня согласно среднему составному показателю GCSI-24 Н ежедневно и за 7 суток с 1 недели по 3 неделю и с 5 недели по 12 неделю лечения.

Также изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается уменьшение симптомов от исходного уровня согласно среднему составному показателю GCSI-24 Н ежедневно и за 7 суток на протяжении 1-12 недель лечения.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где происходит более высокое снижение симптомов от исходного уровня согласно среднему составному показателю GCSI-24 Н ежедневно и за 7 суток у пациентов с идиопатическим заболеванием по сравнению с пациентами с диабетом с более высокой эффективностью в случае велусетрага в суточных дозировках от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления изобретение относится к более высокому снижению симптомов от исходного уровня согласно среднему составному показателю GCSI-24 Н ежедневно и за 7 суток у пациентов с идиопатическим заболеванием по сравнению с пациентами с диабетом с более высокой эффективностью более чем через 4 недели.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение GCSI-24H от исходного уровня относительно плацебо на 4 неделе составляет приблизительно 0,2 в случае велусетрага в дозе 5 мг/сутки у пациентов с диабетом.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение GCSI-24H от исходного уровня относительно плацебо на 8 неделе составляет приблизительно 0,1 в случае велусетрага в дозе 5 мг/сутки у пациентов с диабетом.

В одном варианте осуществления предусматривается способ предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение GCSI-24H от исходного уровня относительно плацебо сохраняется на 8 неделе периода лечения велусетрагом 5 мг/сутки у пациентов с диабетом.

В другом варианте осуществления предусматривается способ предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза у индивидуума, где снижение GCSI-24H от исходного уровня относительно плацебо на 14 неделе составляет приблизительно 0,1 в случае велусетрага 30 мг/сутки у пациентов с диабетом.

Другой вариант осуществления относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где изменение показателя GCSI-24 H от исходного уровня у пациентов с идиопатическим заболеванием составляет приблизительно 0,4 в случае велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг на протяжении времени лечения.

Один вариант осуществления относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение симптомов от исходного показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием на 4 неделе составляет приблизительно 0,6 балла в случае велусетрага в суточной дозировке 5 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение симптомов относительно исходного показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием на 8 неделе составляет приблизительно 0,6 балла в случае велусетрага в суточной дозировке 5 мг.

Один вариант осуществления относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение симптомов относительно исходного показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием на 12 неделе составляет приблизительно 0,6 балла в случае велусетрага в суточной дозе 5 мг.

Другой вариант осуществления относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение симптомов относительно исходного показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием сохраняется на протяжении времени лечения велусетрагом в суточной дозировке 5 мг.

В одном варианте осуществления предусматривается способ предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где снижение симптомов относительно исходного показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием на 4 неделе составляет приблизительно 0,3 в случае велусетрага в суточной дозировке 15 мг, и это изменение сохраняется на протяжении времени лечения.

В одном варианте осуществления изобретение относится к снижению симптомов от исходного уровня, составляющему приблизительно 0,3 балла на 8 неделе у пациентов с идиопатическим заболеванием по сравнению с пациентами с диабетом в случае суточной дозировки велусетрага 15 мг. В другом варианте осуществления изобретение относится к изменению от исходного уровня, составляющему приблизительно 0,2 балла на 12 неделе у пациентов с идиопатическим заболеванием по сравнению с пациентами с диабетом с суточной дозировкой велусетрага 15 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к снижению симптомов от исходного уровня, составляющему приблизительно 0,1 балла на 14 неделе у пациентов с идиопатическим заболеванием по сравнению с пациентами с диабетом с суточной дозировкой велусетрага 15 мг.

Один вариант осуществления относится к способу обеспечения улучшения по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня индивидуальных компонентов GCSI-24 H при каждой недельной оценке (1-12) на протяжении недель 1-3 и 5-12 и в случае любой терапии велусетрагом в диапазоне от приблизительно 0,5 мг/сутки до приблизительно 5 мг/сутки.

Другой вариант осуществления относится к способу обеспечения статистически значимого отличия, или снижения, или улучшения общего показателя GCSI-24H на 4 неделе за все время лечения путем введения приблизительно 5 мг велусетрага или менее.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где у некоторой части индивидуумов происходит улучшение по меньшей мере на 1 балл исходного уровня индивидуальных компонентов GCSI-24 H каждого недельного показателя (1-12) на протяжении недель 1-3 и недель 5-12 лечения. В одном варианте осуществления изобретение относится к статистически значимому отличию, или снижению, или улучшению общего показателя GCSI-24H на 4 неделе.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу обеспечения статистически значимого отличия, снижения и/или улучшения общего показателя GCSI-24H на 4 неделе во все время лечения путем введения приблизительно 5 мг велусетрага или ниже.

В другом варианте осуществления изобретение относится к значительному улучшению симптомов в виде чувства переполнения в животе после приема пищи/раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, тошноты и рвоты посредством введения 5 мг велусетрага или менее.

В другом варианте осуществления изобретение относится к значительному улучшению симптомов в виде чувства переполнения в животе после приема пищи/раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, тошноты и рвоты посредством введения приблизительно 5 мг велусетрага или ниже во все время лечения.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается снижение симптомов от исходного уровня согласно среднему составному показателю GRS за период лечения на протяжении недель лечения 1-3 и недель 5-12 или более. Аналогично, изобретение также относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается снижение симптомов от исходного уровня согласно показателям индивидуальных компонентов среднего составного GRS за период лечения на протяжении 1-12 недель лечения. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где часть индивидуумов имеет улучшение по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня индивидуальных компонентов GRS каждого недельного показателя (1-12) на неделях 1-3 и неделях 5-12 лечения и более у пациентов с диабетическим или идиопатическим заболеванием.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где предусматривается статистически значимое отличие, или снижение, или улучшение общего показателя GRS на 4 неделе. В другом варианте осуществления изобретение относится к статистически значимому отличию, или снижению, или улучшению общего показателя GRS на 4, 8, 12 неделе или в ходе времени лечения у пациентов с диабетом и пациентов с идиопатическим заболеванием.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу обеспечения статистически значимого отличия, или снижения, или улучшения общего показателя GRS на 4 неделе посредством введения велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг, или приблизительно 5 мг.

Изобретение также относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза посредством введения соединения с прямым механизмом через рецепторный комплекс 5-HT₄.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения: чувства переполнения в животе после приема пищи/раннего насыщения, вздутия и боли в верхней части живота, посредством введения велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения чувства переполнения/раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота и изжоги, когда достигают статистически значимого LS-среднего отличия, превышающего 0,4 балла, по сравнению с плацебо.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза путем обеспечения значительного улучшения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, согласно общему показателю GRS на 4 неделе без эффекта тахифилаксии в случае велусетрага в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг/сутки, от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мг/сутки, или приблизительно 5 мг/сутки.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза, где при суточной дозировке велусетрага приблизительно 5 мг снижение симптомов от исходного уровня GRS (фактор 1: чувство переполнения/раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота, изжога) составляет более 0,2 для любого времени лечения.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов гастропареза у пациентов с идиопатическим заболеванием, где при суточной дозировке велусетрага приблизительно 5 мг снижение симптомов от исходного уровня GRS (фактор 1) превышает 0,5 для всего времени лечения.

В следующем варианте осуществления снижение симптомов при введении велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг составляет более 0,1-1,5 балла от исходного уровня относительно уровня нагрузки симптомами от тяжелых симптомов до умеренных/мягких или от умеренных до мягких симптомов/их отсутствия.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу нормализации желудочной функции путем введения велусетрага в суточной дозировке от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу предупреждения, снижения, ослабления, смягчения, облегчения и/или лечения тошноты и рвоты, где предусматривается статистически значимое LS-среднее отличие более 0,2 балла по сравнению с плацебо.

Изобретение также относится к способам предупреждения, смягчения, ослабления, снижения, облегчения и/или лечения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, включающим введение терапевтического количества велусетрага индивидууму, нуждающемуся в этом, в количестве от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/сутки или выше с целью лечения подгруппы основных симптомов без ухудшения остальных симптомов гастропареза.

Краткое описание чертежей

Различные аспекты настоящего изобретения иллюстрируются с помощью прилагаемых чертежей.

На фиг. 1 проиллюстрированы LS-средние отличия для изменений в каждой подгруппе от исходного уровня еженедельного GCSI-24H I на 4 неделе и 12 неделе. LS вычисляли на основе смешанной модели с повторяющимися измерениями с изменением еженедельного общего показателя GCSI-24H от исходного уровня в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареза (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (ретроспективное против проспективного), общим показателем GCSI на исходном уровне, временем (категорийный), эффектом взаимодействия для лечения в зависимости от времени, общим показателем GCSI на исходном уровне в зависимости от времени, лечением в зависимости от типа гастропареза и лечением с течением времени в зависимости от типа гастропареза в качестве фиксированного эффекта, случайным эффектом у индивидуума в данном регионе, с использованием неструктурированной ковариационной структуры.

На фиг. 2 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по полу на 4 и 12 неделях (фиг. 2A и 2B соответственно).

На фиг. 3 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по типу гастропареза на 4 и 12 неделях (фиг. 3A и 3B соответственно).

На фиг. 4 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по возрасту на 4 и 12 неделях (фиг. 4A и 4B соответственно).

На фиг. 5 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по типу скринингового теста эвакуации содержимого желудка на 4 и 12 неделях (фиг. 5A и 5B соответственно).

На фиг. 6 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по скринингу GES и тяжести GEBT на 4 и 12 неделях (фиг. 6A и 6B соответственно).

На фиг. 7 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H по общему показателю на исходном уровне на 4 и 12 неделях (фиг. 7A и 7B соответственно).

На фиг. 8 проиллюстрирован общий показатель GCSI-24H на 4 и 12 неделях по диабетическому и идиопатическому типу гастропареза и по полу (фиг. 8A и 8B соответственно).

На фиг. 9 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по полу на 4 и 12 неделях (фиг. 9A и 9B соответственно).

На фиг. 10 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по типу гастропареза на 4 и 12 неделях (фиг. 10A и 10B соответственно).

На фиг. 11 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по возрасту на 4 и 12 неделях (фиг. 11A и 11B соответственно).

На фиг. 12 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по типу скринингового теста эвакуации содержимого желудка, ретроспективному и проспективному, на 4 и 12 неделях (фиг. 12A и 12B соответственно).

На фиг. 13 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по типу скринингового теста эвакуации содержимого желудка на 4 и 12 неделях (фиг. 13A и 13B соответственно).

На фиг. 14 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по скринингу GES и тяжести GEBT на 4 и 12 неделях (фиг. 14A и 14B соответственно).

На фиг. 15 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по общему показателю на исходном уровне на 4 и 12 неделях (фиг. 15A и 15B соответственно).

На фиг. 16 проиллюстрировано отношение шансов для пациентов, ответивших на лечение, согласно GCSI-24H, по диабетическому и идиопатическому типу гастропареза и полу на 4 и 12 неделях (фиг. 16A и 16B соответственно).

На фиг. 17 проиллюстрированы взвешенные (LS) средние отличия от исходного уровня еженедельного общего показателя GRS на протяжении 14 недель для плацебо, и 5, 15 и 30 мг велусетрага. LS вычисляли на основе смешанной модели с повторяющимися измерениями с изменением еженедельного общего показателя GRS от исходного уровня в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареза (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (ретроспективное против проспективного), общим показателем GRS на исходном уровне, временем (категориальная), эффектом взаимодействия для лечения в зависимости от времени, общим показателем GRS на исходном уровне в зависимости от времени, лечением в зависимости от типа гастропареза и лечением с течением времени в зависимости от типа гастропареза в качестве фиксированного эффекта, случайным эффектом у индивидуума в данном регионе, с использованием неструктурированной ковариационной структуры. Звездочками на группе данных 5 мг идентифицированы те точки данных, которые на значимом уровне отличаются от плацебо в отношении изменения от исходной номинальной величины $p < 0,05$.

На фиг. 18 проиллюстрирован общий показатель GRS по полу на 4 и 12 неделях (фиг. 18А и 18В соответственно).

На фиг. 19 проиллюстрирован общий показатель GRS по типу гастропареза на 4 и 12 неделях (фиг. 19А и 19В соответственно).

На фиг. 20 проиллюстрирован общий показатель GRS по возрасту на 4 и 12 неделях (фиг. 20А и 20В соответственно).

На фиг. 21 проиллюстрирован общий показатель GRS по типу скринингового теста эвакуации содержимого желудка, ретроспективному и проспективному, на 4 и 12 неделях (фиг. 21А и 21В соответственно).

На фиг. 22 проиллюстрирован общий показатель GRS по типу скринингового теста эвакуации содержимого желудка на 4 и 12 неделях (фиг. 22А и 22В соответственно).

На фиг. 23 проиллюстрирован общий показатель GRS по скринингу GES и тяжести GEBT на 4 и 12 неделях (фиг. 23А и 23В соответственно).

На фиг. 24 проиллюстрирован общий показатель GRS по скринингу GES и тяжести GEBT на 4 и 12 неделях (фиг. 24А и 24В соответственно).

На фиг. 25 проиллюстрирован общий показатель GRS по диабетическому и идиопатическому типу гастропареза и полу на 4 и 12 неделях (фиг. 25А и 25В соответственно).

На фиг. 26 проиллюстрирована оценка по подшкалам GRS в зависимости от индивидуальных симптомов (фиг. 26А и 26В соответственно).

На фиг. 27 проиллюстрирована оценка по подшкалам GRS в зависимости от индивидуальных симптомов (фиг. 27А, 27В).

На фиг. 28 проиллюстрирована оценка по подшкалам GRS в зависимости от индивидуальных симптомов (фиг. 28А, 28В).

На фиг. 29 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для тошноты, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 30 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для рвоты, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 31 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для чувства переполнения/раннего насыщения, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 32 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для вздутия, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 33 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для боли в верхней части живота, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 34 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей GRS для желудочно-кишечных (ЖКТ) показателей изжоги, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 35 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня показателей движения кишечника GRS, недели 1-14 (популяция ИТТ, плацебо и велусетраг 5 мг).

На фиг. 36 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 1 (выбора для анализа ИТТ).

На фиг. 37 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 2 (выбора для анализа ИТТ).

На фиг. 38 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 1 (популяция диабетического гастропареза).

На фиг. 39 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 2 (популяция диабетического гастропареза).

На фиг. 40 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 1 (популяция идиопатического гастропареза).

На фиг. 41 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня еженедельного суммарного показателя 2 (популяция идиопатического гастропареза).

На фиг. 42 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня и плацебо суммарного показателя 1 на 12 неделе (выборка для анализа ИТТ, VEL 5 мг и плацебо).

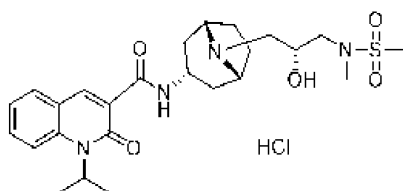
На фиг. 43 проиллюстрировано LS-среднее изменение от исходного уровня и плацебо суммарного показателя 2 на 12 неделе (выборка для анализа ИТТ, VEL 5 мг и плацебо).

На фиг. 44 проиллюстрированы отношения LS для положительного еженедельного ответа суммарного показателя 1 (выборка для анализа ИТТ).

На фиг. 45 проиллюстрированы LS-доли для положительного еженедельного ответа суммарного показателя 2 (выборка для анализа ИТТ).

Подробное описание изобретения

Велусетраг представляет собой соединение I, и он образует кристаллическую соль хлористоводородной кислоты, как показано в формуле II



(II).

Велусетраг и его фармацевтически приемлемая соль представляют собой высокоселективный агонист рецептора 5-гидрокситриптамина подтипа 4 (5-HT₄), пригодный для лечения гастропареza, хронического идиопатического запора, а также других показаний, см., например, показания, приведенные в патентах США № 7375114, 7728004 и 8404711.

Настоящее изобретение относится частично к лечению симптомов, ассоциированных с гастропарезом, у пациента-человека посредством соли хлористоводородной кислоты велусетрага в дозе приблизительно от 0,5 до 30 мг, от 0,5 до 15 мг, от 0,5 до 5 мг или приблизительно 5 мг, каждые сутки.

Как указано выше, гастропарез представляет собой мультисимптомное расстройство желудка, характеризующееся замедленной эвакуацией содержимого желудка в отсутствие механической обструкции (Parkman, H.P., et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622). Полагают, замедление эвакуации содержимого желудка является механизмом, в результате которого возникают симптомы, хотя точная взаимосвязь между функциональным замедлением и симптоматикой еще не была продемонстрирована однозначно (Ardila-Hani, et al., *Dig. Dis. Sci.*, 2013, 58(2), 478-487).

Для оценки симптомов гастропареza проводили испытание фазы 2b (DIGEST I). В исследование было включено всего 233 пациента с гастропарезом, причем приблизительно 50% имели диабетический гастропарез и 50% имели идиопатический гастропарез.

При оценке эффективности велусетрага включение пациентов с идиопатическим заболеванием позволяло селекцию и оценку симптомов и их снижения.

Фармацевтически эффективное количество или терапевтически эффективное количество для способа, описанного в настоящем описании, также можно использовать для лечения гастропареza у пациента-человека. Эта суточная дозировка может составлять от приблизительно 0,5 до приблизительно 15 мг, включая 0,5, 1, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,4, 4,6, 4,8, 5,0, 5,2, 5,4, 5,6, 5,8, 6,0, 6,2, 6,4, 6,6, 6,8, 7,0, 7,2, 7,4, 7,6, 7,8, 8,0, 8,2, 8,4, 8,6, 8,8, 9,0, 9,2, 9,4, 9,6, 9,8, 10,0, 10,2, 10,4, 10,6, 10,8, 11,0, 11,2, 11,4, 11,6, 11,8, 12,0, 12,2, 12,4, 12,6, 12,8, 13,0, 13,2, 13,4, 13,6, 13,8, 14,0, 14,2, 14,4, 14,6 или 14,8 мг велусетрага. Альтернативно суточная дозировка может составлять от приблизительно 1 мг до приблизительно 15 мг, включая 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10,0, 10,5, 11,0, 11,5, 12,0, 12,5, 13,0, 13,5, 14,0 или 14,5 мг велусетрага. В предпочтительном варианте осуществления велусетраг, необязательно в форме его фармацевтически приемлемой соли, вводят в суточной дозе 5 мг. Если используют фармацевтически приемлемую соль велусетрага, в количество велусетрага, приведенное выше, вносят поправку на массу соли.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль велусетрага представляет собой соль хлористоводородной кислоты велусетрага. Кристаллическая соль хлористоводородной кислоты по изобретению, как правило, содержит от приблизительно 0,8 до приблизительно 1,2 молярных эквивалентов хлористоводородной кислоты на молярный эквивалент соединения формулы I, включая от приблизительно 0,9 до приблизительно 1,1 молярных эквивалентов хлористоводородной кислоты на молярный эквивалент соединения формулы I.

В дополнение к солевой форме, велусетраг может быть в кристаллической и/или гидратированной форме. В другом варианте осуществления велусетраг находится в кристаллической форме, как описано в патенте США № 7728004 и описано в настоящем описании в примерах.

Гастропарез может возникать на вторично на фоне различных хронических заболеваний, таких как диабет, неврологические нарушения (болезнь Паркинсона, миотоническая дистрофия и автономная дисфункция), коллагеновые заболевания сосудов (склеродермия или синдром Эхлерса-Данлоса), и синдром хронической усталости. Гастропарез также может возникать после хирургической операции (фундопликация Ниссена, операция Уиппла, трансплантация) или вирусная инфекция. Более часто причина гастропареza является неизвестной или идиопатической. Диабетический и идиопатический гастропарез охватывает большинство пациентов (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Karamanolis, et al., *Gut*, 2007, 56(1), 29-36). Кроме того, существует значительное перекрытие между идиопатическим гастропарезом и функциональной диспепсией, так что 37% пациентов, которые удовлетворяли критериям Rome II в отношении функциональной диспепсии, имели замедленную эвакуацию содержимого желудка (Tack, J., et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(4), 1239-1255).

В одном варианте осуществления изобретения способ лечения сфокусирован на симптомах, связанных с диабетическим или идиопатическим гастропарезом. В другом варианте осуществления введение велусетрага пациенту с диабетическим гастропарезом приводит к от небольшого увеличения гипергликемии и/или уровня глюкозы до его отсутствия.

Симптомы гастропареza обычно являются хроническими с эпизодическими обострениями и могут

быть в высокой степени тягостными как для индивидуума (болезненность и смертность), так и для общества (использование ресурсов здравоохранения) (Parkman, H.P., et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064; Jung, et al., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233). При анализе индивидуумов, включенных в реестр по гастропарезу, 89% индивидуумов имели хронические симптомы, причем у 75% из этих индивидуумов происходило ухудшение симптомов с течением времени или периодические обострения. Только 11% индивидуумов оценивали их симптомы как циклические по своей природе, где кратковременный вариант терапии, такой как метоклопрамид, вероятно, мог быть полезным (Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

Основные симптомы гастропареза включают тошноту, рвоту, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, раннее насыщение и боль в верхней части живота (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404). Пациенты могут испытывать любую комбинацию симптомов с различной степенью тяжести каждого симптома. Тошнота является практически универсальным симптомом до некоторой степени у пациентов с гастропарезом и является наиболее частой причиной оценки в отношении гастропареза (Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064). Тошнота и боль в верхней части живота описываются вплоть до 90% пациентов (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Chertan, D., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 8(8), 676-681); эти пациенты также часто сообщают о ежедневной рвоте, раннем насыщении, чувстве переполнения в животе после приема пищи и вздутии (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453). В частности, боль и вздутие считаются наиболее ограничивающими качество жизни (QOL) симптомами, и они влияют на способность продолжать работу; их интенсивность часто коррелирует с тяжестью других симптомов (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502).

Встречаемость и распространенность гастропареза описаны недостаточно хорошо; однако согласно оценке, количество индивидуумов, страдающих от симптомов в США (U.S.) составляет более 4 миллионов (Stein, B., et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7)). Этим состоянием в основном страдают молодые женщины после полового созревания. Встречаемость, определяемая типичными симптомами и замедленной эвакуацией содержимого желудка, подтвержденной скинтиграфией, в исследовании местного уровня (1996-2006) составила 24/100000 для мужчин и 98/100000 для женщин (Jung, et al., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233).

Хотя остаются затруднения в сопоставлении тяжести замедления эвакуации содержимого желудка в соответствии со скинтиграфией и симптомами, Консорциум по гастропарезу сообщил, что раннее насыщение и чувство переполнения в животе после приема пищи являются частыми симптомами у пациентов. Увеличение тяжести этих симптомов ассоциировано с увеличением удержания в желудке твердой пищи и снижением объема в ходе испытания с нагрузкой водой. Кроме того, эти симптомы также были ассоциированы с другими симптомами гастропареза, включая субпоказатели тошнота/рвота, раннее насыщение/чувство переполнения в животе после приема пищи, вздутие и боль в верхней части живота и желудочно-пищеводный рефлюкс (GERD). Увеличение тяжести раннего насыщения и чувства переполнения в животе после приема пищи также было ассоциировано с увеличением тяжести гастропареза, снижением индекса массы тела (BMI) и снижением качества жизни (QOL) в соответствии с Оценкой пациентом индекса тяжести желудочно-кишечных симптомов (PAGI)-QOL и короткой формой опросника о показателях физического здоровья (SF)-36 (Parkman, H.P., et al., *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 29(4)).

Влияние гастропареза на общее QOL и стабильность трудоспособности не является малозначимым. Боль в животе, вздутие и тошнота считаются наиболее ограничивающими симптомами гастропареза. Важно, что их интенсивность часто коррелирует с тяжестью других симптомов, что в конечном итоге может значительно ухудшать связанную со здоровьем QOL (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502; Jaffe, J. K., et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2011, 45(4), 317-321). Симптомы не только значительно влияют на QOL, но и их клинические последствия могут быть серьезными. Например, после развития у пациента затяжной тошноты и рвоты, обеспечение адекватного питания, гидратации и доступа к терапевтическим средствам может стать значительной проблемой для клиницистов (Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95). Кроме того, пациенты с диабетическим гастропарезом могут иметь увеличение затрудненности контроля уровня глюкозы в крови вследствие непредсказуемой эвакуации содержимого желудка и измененного всасывания перорально вводимых гипогликемических и прокинетических лекарственных средств (Alam, U., et al., *Diabetes Ther.*, 2010, 1(1), 32-43; O'Donovan, D., et al., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309). Тяжелые симптомы могут вызывать осложнения, такие как недостаточное питание, дегидратация, метаболические нарушения, эзофагит и синдром Меллори-Бейса, который может быть результатом отрыжки и рвоты (O'Donovan, D., et al., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309; Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95; Parkman, H. P., and Schwartz, S. S., *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147(8), 1477-1480; Younes, Z., and Johnson, D. A., *J. Clin. Gastroenterol.*, 1999, 29(4), 306-317). Существуют многие другие примеры последствий гастропареза для здоровья, включая госпитализацию и осложнения.

Перед завершением и анализом DIGEST I, данные указывали на зависимое от дозы улучшение по-

казателя симптомов в дозе от 5 до 15 мг до 30 мг велусетрага, что согласуется с объективной эвакуацией содержимого желудка, наблюдаемой в испытании ранней фазы 2a. Таким образом, важной задачей настоящего изобретения было предоставление доказательств дозозависимого смягчения симптомов, на которое указывает сообщаемый пациентом показатель симптомов, определенный с использованием Индекса основных симптомов гастропареза (GCSI) после дозирования в течение 4 недель, с использованием показателя оценки гастропареза (GRS) на 4 и 12 неделях, Оценки пациентом индекса тяжести симптомов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) и объективного измерения улучшения времени эвакуации содержимого желудка. Симптомы, определяемые в клинических условиях, включают, но не ограничиваются ими, тошноту, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, раннее насыщение, рвоту, боль в верхней части живота, изжогу, желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и нарушения перистальтики кишечника. Мониторинг сообщенных пациентами исходов для введения велусетрага один раз в сутки проводили в течение 14 недель в группах плацебо, 5 мг велусетрага, 15 мг велусетрага и 30 мг велусетрага, и проводили оценку изменения от исходного уровня еженедельного общего показателя GRS на протяжении 14 недель, причем последние две недели отражали показатели, когда пациенты уже завершили терапию.

Неожиданно в рамках настоящего изобретения было обнаружено, что, когда велусетраг используют для лечения гастропареза у взрослых пациентов с диабетическим или идиопатическим заболеванием, смягчение симптомов, сообщаемое пациентами, не коррелирует с усилением перистальтики.

Цели контроля для пациентов с гастропарезом включают коррекцию пищевого статуса, снижение симптомов, улучшение эвакуации содержимого желудка и у диабетиков достижение контроля гликемии (Camilleri, M., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37). Существует ограниченное количество безопасных и эффективных фармакологических способов терапии для пациентов, страдающих от гастропареза, которые не отвечают на изменение рациона и другие нефармакологические варианты лечения. Таким образом, с использованием современных подходов и способов терапии цели контроля часто не удовлетворяются и существует неотложная медицинская потребность в разработке лекарственных средств с благоприятным профилем риск-польза для лечения пациентов с гастропарезом (FDA Draft Guidance, July 2015).

Настоящее изобретение относится к оценке эффективности велусетрага в отношении симптомов у индивидуумов с гастропарезом. Эти симптомы включают тошноту, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, раннее насыщение, рвоту, боль в животе, изжогу, желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и нарушения перистальтики кишечника, оцениваемые на различных уровнях эвакуации содержимого желудка. Сообщенные пациентом исходы определяли с использованием психометрических свойств CGSI-24 Н и GRS, как описано ниже.

Определение используемых терминов и условий.

На протяжении настоящей заявки и в формуле изобретения, которая следует ниже, определены следующие термины со следующими значениями, если нет иных указаний.

Форма единственного числа включает соответствующие формы множественного числа, если контекст применения явно не указывает на иное.

Термин "приблизительно" или "примерно", когда его используют в контексте дозировки, определяется погрешностью, которая обычно составляет приблизительно два стандартных отклонения или полуширину 95%-ного доверительного интервала. Термин "приблизительный" в других местах описания может быть использован для указания на стандартное отклонение или величину вариации или дисперсии набора данных. Все числа, выражающие количества в настоящем описании, следует понимать как определенные во всех случаях термином "приблизительно", если нет иных указаний. Термин "приблизительно" или "примерно", когда его используют в контексте дозировки, обычно составляет $\pm 0,5$ мг, предпочтительно $\pm 0,2$ мг. Каждое количество должно истолковываться с учетом сообщенных значащих цифр и с использованием стандартных способов округления.

Термин "все симптомы" включает следующие: тошнота, вздутие, чувство переполнения в животе после приема пищи, раннее насыщение, рвота, боль в животе, изжога, желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и нарушения перистальтики кишечника. Термин "все симптомы" определяется как по меньшей мере 3 из всех симптомов, приведенных выше, предпочтительно 5 из всех симптомов и наиболее предпочтительно 9 из всех симптомов.

Подразумевается, что термины "содержащий", "включающий" и "имеющий" являются включительными и означают, что могут существовать дополнительные элементы, отличные от приведенных элементов.

Индекс основных симптомов гастропареза (GCSI) представляет собой сообщенный пациентом исход, в котором определяется 3 симптома: (1) тошнота/рвота в качестве единого симптома, (2) чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение в качестве единого симптома; и (3) вздутие, с использованием вплоть до 9 вопросов, оценивающих тяжесть каждого домена симптомов.

Показатель оценки гастропареза представляет собой сообщенный пациентом исход, который определяет 9 симптомов: (1) тошнота, (2) вздутие, (3) чувство переполнения в животе после приема пищи, (4)

раннее насыщение, (5) рвота, (6) боль в животе, (7) изжога, (8) желудочный рефлюкс с изжогой или без нее и (9) нарушения перистальтики кишечника, с использованием вплоть до 27 вопросов, оценивающих тяжесть симптома, частоту симптома в сутки, длительность симптома в сутки и наличие продолжительности симптома в течение 24 ч.

Термин "пациент-человек" включает пациентов-детей, пациентов-подростков и взрослых пациентов.

Оценку пациентом индекса тяжести симптомов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) определяют как основанный на воспоминаниях за 2 недели сообщенный пациентами исход, который оценивает гастропарез, функциональную диспепсию и желудочно-пищеводный рефлюкс с 20 положениями тяжести симптомов, которые охватывают следующие симптомы: (1) тошнота, (2) рвота, (3) чувство переполнения в животе после приема пищи, (4) раннее насыщение, (5) вздутие, (6) боль в верхней части живота, (7) боль в нижней части живота, (8) изжога и (9) отрыжка. Оценку пациентом индекса тяжести симптомов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) определяют как основанный на воспоминаниях за 2 недели сообщенный пациентами исход, который оценивает гастропарез, функциональную диспепсию и желудочно-пищеводный рефлюкс с 20 положениями тяжести симптомов, которые охватывают следующие симптомы: (1) тошнота, (2) рвота, (3) чувство переполнения в животе после приема пищи, (4) раннее насыщение, (5) вздутие, (6) боль в верхней части живота, (7) боль в нижней части живота, (8) изжога и (9) отрыжка.

Эвакуацию содержимого желудка и замедление эвакуации содержимого желудка определяют с использованием следующих критериев на основе используемой оценки: половинное время эвакуации содержимого желудка ($GE\ t_{1/2}$), оцененное время, за которое половина содержимого желудка эвакуируется после тестового приема пищи, превышение 180 мин для 4-часового дыхательного теста с октановой кислотой, процент удержания твердой пищи в желудке свыше 10% через 4 ч после тестового приема пищи для сцинтиграфии эвакуации содержимого желудка, скорость экскреции $^{13}CO_2$ в минуту после тестового приема пищи ниже следующих пороговых значений: 12,9 через 45 мин, 26,9 через 90 мин, 34,4 через 12 мин, 39,5 через 150 мин, 43 через 180 мин и 35 через 240 мин для дыхательного теста со спиролиной.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, который не является биологически или иным образом неприемлемым при использовании в рамках изобретения. Например, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к материалу, который может быть включен в композицию и введен пациенту без возникновения неприемлемых биологических эффектов или взаимодействия неприемлемым образом с другими компонентами композиции. Такие фармацевтически приемлемые материалы, как правило, удовлетворяют требуемым стандартам токсикологического и производственного испытания, и включают материалы, идентифицированные в качестве пригодных неактивных ингредиентов Управлением США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, полученную из основания или кислоты, которая является приемлемой для введения пациенту, такому как млекопитающее (например, соли, имеющие приемлемую безопасность у млекопитающего в данном режиме дозирования). Фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы из фармацевтически приемлемых неорганических и органических оснований и из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот. Кроме того, когда соединение содержит как основную часть, такую как амин, пиридин или имидазол, и кислотную часть, такую как карбоновая кислота или тетразол, могут образовываться цвиттерионы, и они входят в термин "соль", как используют в рамках изобретения. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли аммония, кальция, меди, двухвалентного железа, трехвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия и цинка, и т.п. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, встречающиеся в природе амины и т.п., такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабаин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперадин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых неорганических кислот, включают соли борной, угольной, галогеноводородной (бромистоводородной, хлористоводородной, фтористоводородной или йодистоводородной), азотной, фосфорной, сульфаминовой и серной кислот. Соли, образованные из фармацевтически приемлемых органических кислот, включают соли алифатических гидроксикислот (например, лимонная, глюконовая, гликолевая, молочная, лактобионовая, яблочная и виннокаменная кислоты), алифатических монокарбоновых кислот (например, уксусная, масляная, муравьиная, пропионовая и трифторуксусная кислоты), аминокислот (например, аспарагиновая и глутаминовая кислоты), ароматических карбоновых кислот (например, бензойная, п-хлорбензойная, дифенилуксусная, гентиизиновая, гиппуровая и трифенилуксусная кислоты), ароматических гидроксикислот (например, о-гидроксibenзойная, п-гидроксibenзойная, 1-гидроксинафталин-2-карбоновая и 3-гидроксинафталин-2-карбоновая кислоты), аскорбиновой, дикарбоновых кислот (например, фумаровая, малеиновая, щавелевая и янтарная кислоты), глюкуроновой, мин-

дальной, муциновой, никотиновой, оротовой, памовой, пантотеновой, сульфоновой кислот (например, бензолсульфоновая, камфорсульфоновая, эдисиловая, этансульфоновая, изетионовая, метансульфоновая, нафталинсульфоновая, нафталин-1,5-дисульфоновая, нафталин-2,6-дисульфоновая и п-толуолсульфоновая кислоты), ксинафоевой кислоты и т.п.

Термины "проведение лечения" или "лечение" включают предупреждение, смягчение, ослабление, облегчение симптомов, ассоциированных с гастропарезом.

Термин "единичная дозированная форма" относится к физически дискретной единице, пригодной для дозирования пациенту, т.е. каждая единица содержит заданное количество активного вещества, вычисленное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта либо отдельно, либо в комбинации с одной или несколькими дополнительными единицами.

Фармацевтические композиции и составы.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям для применения для лечения гастропареза. Кристаллические формы солей хлористоводородной кислоты обычно вводят пациенту в форме фармацевтической композиции. Такие фармацевтические композиции можно вводить пациенту любым приемлемым путем введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, ректальный, вагинальный, назальный, ингаляционный, местный (включая трансдермальный) и парентеральный пути введения.

Таким образом, в одном из аспектов, касающихся композиций, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и терапевтически эффективное количество кристаллической соли хлористоводородной кислоты и соединения формулы I. Необязательно такие фармацевтические композиции могут содержать другие терапевтические средства и/или средства для составления, если желательно.

Фармацевтические композиции по изобретению, как правило, содержат терапевтически эффективное количество кристаллической соли по настоящему изобретению. Как правило, такие фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,1 до приблизительно 95% по массе активного вещества; включая от приблизительно 1 до приблизительно 70% по массе, например от приблизительно 5 до приблизительно 60% по массе активного вещества.

В фармацевтических композициях по изобретению можно использовать любой общепринятый носитель или эксципиент. Выбор конкретного носителя или эксципиента, или комбинаций носителей или эксципиентов, будет зависеть от пути введения, используемого для лечения конкретного пациента или типа медицинского состояния, или болезненного состояния. В этом отношении получение подходящей фармацевтической композиции для конкретного пути введения входит в пределы квалификации специалиста в области фармацевтики. Кроме того, ингредиенты таких композиций являются коммерчески доступными от, например, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. В качестве дальнейшей иллюстрации, общепринятые способы составления описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); и H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Репрезентативные примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, следующие: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлоза, такая как микрокристаллическая целлюлоза и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как кокосовое масло и воски суппозиторий; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) алгиновая кислота; (16) не содержащая пирогенов вода; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатные буферные растворы и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических композициях.

Фармацевтические композиции по изобретению, как правило, получают путем тщательного и однородного смешения соединения по изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и одним или несколькими необязательными ингредиентами. Если необходимо или желательно, полученной однородной смеси можно затем придавать форму или ее можно помещать в таблетки, капсулы, пилюли и т.п., с использованием общепринятых методик и оборудования.

Фармацевтические композиции по изобретению предпочтительно упаковывают в единичную дозированную форму. Например, такие единичные дозированные формы могут представлять собой капсулы, таблетки, пилюли и т.п.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции по изобретению являются пригодными для перорального введения. Пригодные для перорального введения фармацевтические композиции могут иметь форму капсул, таблеток, пилюль, пастилок, крахмальных капсул, саше, форм в бумажных трубочках, драже, порошков, гранул, или форму раствора или суспензии в водной или

неводной жидкости; или форму эмульсии "масло в воде" или "вода в масле"; или форму эликсира или сиропа и т.п.; каждый из которых содержит заданное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

Когда предусматривается пероральное введение в твердой дозированной форме (т.е. в качестве капсул, таблеток, пилюль и т.п.), фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия или дикальцийфосфат. Необязательно или альтернативно такие твердые дозированные формы также могут содержать: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароз, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и/или карбонат натрия; (5) задерживающие растворение средства, такие как парафин; (6) ускоряющие всасывание средства, такие как четвертичные соединения аммония; (7) увлажняющие средства, такие как цетиловый спирт и/или глицеролмоностеарат; (8) впитывающие средства, такие как каолин и/или бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и/или их смеси; (10) красители и (11) буферные средства.

Также в фармацевтических композициях по изобретению могут присутствовать антиадгезивные средства, смачивающие средства, покрывающие средства, подсластители, вкусовые добавки и отдушки, консерванты и антиоксиданты. Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) растворимые в воде антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеина гидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфат натрия и т.п.; (2) растворимые в маслах антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БНА), бутилированный гидрокситолуол (БНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) хелатирующие металлы вещества, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, виннокаменная кислота, фосфорная кислота и т.п. Покрывающие вещества для таблеток, капсул, пилюль и т.п. включают вещества, используемые для кишечнорастворимых покрытий, такие как целлюлозы ацетат фталат (CAP), поливинилацетат фталат (PVAP), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат, метакриловую кислоту, сложный эфир метакриловой кислоты, целлюлозы тримеллитат ацетат (CAT), карбоксиметилэтилцеллюлоза (СМЕС), гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (HPMCAS) и т.п.

Если желательно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть составлены для обеспечения медленного или контролируемого высвобождения активного ингредиента с использованием, в качестве примера, гидроксипропилметилцеллюлозы в различных соотношениях или других полимерных матриц, липосом и/или микросфер.

Кроме того, фармацевтические композиции по настоящему изобретению необязательно могут содержать замутнители и могут быть составлены так, чтобы они высвобождали активный ингредиент только или предпочтительно в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества или воски. Активный ингредиент также при необходимости может быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими из описанных выше эксципиентов.

Подходящие жидкие дозированные формы для перорального введения включают, в качестве иллюстрации, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие жидкие дозированные, как правило, содержат активный ингредиент и инертный разбавитель, например, такой как вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (особенно хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, и их смеси. Суспензии, в дополнение к активному ингредиенту, могут содержать суспендирующие вещества, например, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтилен сорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Альтернативно фармацевтические композиции по изобретению составляют для введения ингаляционным путем. Подходящие фармацевтические композиции для введения ингаляционным путем, обычно имеют форму аэрозоля или порошка. Такие композиции, как правило, вводят с использованием хорошо известных устройств доставки, такие как ингалятор отмеренной дозы, ингалятор сухого порошка, небулайзер или сходное устройство доставки.

При введении посредством ингаляции с использованием контейнера под давлением, фармацевтические композиции по изобретению, как правило, содержат активный ингредиент и подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортetraфторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ.

Кроме того, фармацевтическая композиция может иметь форму капсулы или кассеты (изготовлен-

ной, например, из желатина), содержащей соединение по изобретению и порошок, пригодный для применения в порошковом ингаляторе. Подходящие основы порошков включают в качестве примера лактозу или крахмал.

Соединения по изобретению также можно вводить трансдермальным путем с использованием известных систем трансдермальной доставки и эксципиентов. Например, соединение по изобретению можно смешивать со средствами, усиливающими впитывание, такими как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль монолаурат, азациклоалкан-2-оны и т.п., и включать в пластырь или сходную систему доставки. Если желательно, в таких трансдермальных композициях можно использовать дополнительные эксципиенты, включая гелеобразующие вещества, эмульгаторы или буферы.

Приведенные ниже составы иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Пример составления А.

Твердые желатиновые капсулы для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	50 мг
Лактоза (высушенная распылительной сушкой)	200 мг
Стеарат магния	10 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают, а затем загружают в твердую желатиновую капсулу (260 мг композиции на капсулу).

Пример составления В.

Твердые желатиновые капсулы для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	20 мг
Крахмал	89 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	89 мг
Стеарат магния	2 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают, а затем пропускают через сито калибра США № 45 и загружают в твердую желатиновую капсулу (200 мг композиции на капсулу).

Пример составления С.

Капсулы для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	10 мг
Полиоксизтилен сорбитан моноолеат	50 мг
Порошковый крахмал	250 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают, а затем загружают в желатиновую капсулу (310 мг композиции на капсулу).

Пример составления D.

Таблетки для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	5 мг
Крахмал	50 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	35 мг
Поливинилпирролидон (10 масс.% в воде)	4 мг
Натрий карбоксиметилкрахмал	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
Тальк	1 мг

Репрезентативная методика: активный ингредиент, крахмал и целлюлозу пропускают через сито калибра США № 45 и тщательно перемешивают. Раствор поливинилпирролидона смешивают с полученными порошками, и эту смесь затем пропускают через сито калибра США № 14. Гранулы, полученные таким образом, сушат при 50-60°C и пропускают через сито калибра США № 18. Затем к гранулам добавляют натрий карбоксиметилкрахмал, стеарат магния и тальк (предварительно просеянные через сито

калибра США № 60). После перемешивания смесь прессуют на устройстве для таблетирования с получением таблетки массой 100 мг.

Пример составления Е.

Таблетки для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	25 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	400 мг
Пирогенный диоксид кремния	10 мг
Стеариновая кислота	5 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают, а затем прессуют с образованием таблеток (440 мг композиции на таблетку).

Пример составления F.

Таблетки с одной бороздой для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	15 мг
Кукурузный крахмал	50 мг
Кроскармеллоза натрий	25 мг
Лактоза	120 мг
Стеарат магния	5 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают и прессуют с образованием таблетки с одной бороздой (215 мг композиции на таблетку).

Пример составления G.

Суспензию для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	0,1 г
Фумаровая кислота	0,5 г
Хлорид натрия	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропилпарабен	0,05 г
Гранулированный сахар	25,5 г
Сорбит (70% раствор)	12,85 г
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Вкусовая добавка	0,035 мл
Красители	0,5 мг
Дистиллированная вода	Достаточное количество до 100 мл

Репрезентативная методика: ингредиенты смешивают с получением суспензии, содержащей 10 мг активного ингредиента на 10 мл суспензии.

Пример составления H.

Сухой порошок для введения посредством ингаляции получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	1,0 мг
Лактоза	25 мг

Репрезентативная методика: активный ингредиент микронизируют, а затем смешивают с лактозой. Затем эту перемешанную смесь помещают в желатиновую кассету для ингаляции. Содержимое кассеты вводят с использованием ингалятора порошка.

Пример составления I.

Сухой порошок для введения путем ингаляции через ингалятор отмеренной дозы получают следующим образом.

Репрезентативная методика: суспензию, содержащую 5 мас.% соли по изобретению и 0,1 мас.% лецитина, получают путем диспергирования 10 г активного соединения в качестве микронизированных частиц со средним размером менее 10 мкм в растворе, полученном из 0,2 г лецитина, растворенного в

200 мл деминерализованной воды. Суспензию сушат распылительной сушкой и полученный материал микронизируют с получением частиц, имеющих средний диаметр менее 1,5 мкм. Частицы помещают в кассеты со сжатым 1,1,1,2-тетрафторэтаном.

Пример составления J.

Инъекционный состав получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	0,2 г
Натрий-ацетатный буферный раствор (0,4 М)	40 мл
HCl (0,5 Н) или NaOH (0,5 Н)	Достаточное количество до pH 4
Вода (дистиллированная, стерильная)	Достаточное количество до 20 мл

Репрезентативная методика: описанные выше ингредиенты смешивают и pH доводят до $4 \pm 0,5$ с использованием 0,5Н HCl или 0,5Н NaOH.

Пример составления K.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	4,05 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 103)	259,2 мг
Стеарат магния	0,75 мг

Репрезентативная методика: ингредиенты тщательно перемешивают, а затем загружают в желатиновую капсулу (размер #1, белая, непрозрачная) (264 мг композиции на капсулу).

Пример составления L.

Капсулы для перорального введения получают следующим образом.

Ингредиенты	Количество
Велусетраг соль	8,02 мг
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 103)	139,05 мг
Стеарат магния	0,75 мг

Репрезентативная методика: Ингредиенты тщательно перемешивают, а затем загружают в желатиновую капсулу (размер #1, белая, непрозрачная) (148 мг композиции на капсулу).

Пути введения.

Изобретение также относится к приемлемому пути введения велусетрага пациенту-человеку, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный, буккальный, сублингвальный, ректальный, внутрибрюшинный или эндотрахеальный пути введения. Например, парентеральное введение может быть осуществлено путем инфузии, инъекции или имплантации. Парентеральное также может включать чрескожное введение подкожным, внутримышечным, внутривенным, трансдермальным или имплантационным путем. Если велусетраг вводят парентерально, он может иметь форму жидкости, твердого вещества или геля. Аналогично, если велусетраг вводят перорально, он может быть в форме жидкости, капсулы, таблетки, жевательной таблетки или растворимой формы.

Следующие примеры являются иллюстративными по назначению, но не ограничивающими объем изобретения, описанный в настоящем описании.

Примеры и экспериментальная часть.

1.0. Материалы клинических испытаний.

1.1. Получение кристаллического велусетрага, соль хлористоводородной кислоты.

Способ получения велусетрага может быть найден в патенте США № 7375114 B2, и способ получения соли хлористоводородной кислоты и велусетрага может быть найден в патенте США № 7728004 B2. В 1-л колбе {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гидрокси-3-(метансульфонилметиламино)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амид 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (34,7 г, 0,069 моль) суспендировали в абсолютном этаноле (210 мл). Добавляли концентрированную HCl (1,1 экв.) при комнатной температуре при перемешивании. Смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Твердое вещество отфильтровывали и влажный остаток промывали холодным абсолютным этанолом (3×50 мл). Твердое вещество сушили в вакууме при 30°C в течение 48 ч с получением указанного в заголовке соединения (34,5 г, выход 93,7%, содержание воды согласно способу Karl Fischer 0,13%).

1.2. Получение кристаллической соли велусетрага и хлористоводородной кислоты.

Способ получения гидрата соли велусетрага и хлористоводородной кислоты также может быть найден в патенте США № 7728004 В2. Гидрохлорид $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2\text{-гидрокси-3-(метансульфонилметиламино)пропил}]-8\text{-азабисцикло}[3.2.1]\text{окт-3-ил}\}$ амида 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты (139 мг, 0,28 ммоль) растворяли в стерилизованной воде для инъекций (2 мл). В течение нескольких часов раствор становился мутной суспензией. Суспензию перемешивали и позволяли ей осесть в течение ночи при температуре окружающей среды с получением белого преципитата. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в течение 2 мин в обычных условиях (относительная влажность приблизительно 40-50%) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 91%).

1.3. Получение составов для клинических испытаний.

Фармацевтическая композиция, тестируемая в клинических условиях, представляла собой смесь твердых веществ, по существу, состоящую из лекарственного вещества (велусетраг HCl), гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы и стеарата магния. Три смешанных состава, каждый из которых содержал 5 мг, 15 мг или 30 мг велусетрага, были изготовлены в Novast Lab. Композиции смешанных составов представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1. Велусетраг, состав партии капсул со смесью для данной дозировки

Ингредиент	Масса (мг)/капсула		
	5 мг	15 мг	30 мг
Дозировка (FBE)			
Лекарственное вещество велусетраг HClb	5,35	16,06	32,12
Гидроксипропилметилцеллюлоза	6,25	6,25	6,25
Микрокристаллическая целлюлоза	100	100	100
Моногидрат лактозы	137,15	126,44	110,38
Стеарат магния	1,25	1,25	1,25
Итого	250	250	250

^a количества эксципиента корректируют для соответствия различным дозировкам.

^b в массу соли велусетрага HCl внесена поправка в соответствии с массой свободного основания.

2.0. Клинические испытания.

2.1. Испытание фазы 2а и результаты испытания.

Испытание фазы 2а проводили в качестве многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого неполного перекрестного испытания фазы 2 из 3 периодов с фиксированной последовательностью, в котором проводили оценку эффектов велусетрага на эвакуацию содержимого желудка (оцениваемую с использованием дыхательного теста с $[^{13}\text{C}]$ -октаноатом в течение 4 ч) у пациентов с диабетическим ($n=18$) или идиопатическим ($n=16$) гастропарезом. Велусетраг (5 мг [$n=26$], 15 мг [$n=25$] или 30 мг [$n=25$]) вводили один раз в сутки в ходе трех периодов лечения длительностью 1 неделю с периодом вымывания длительностью 1 неделю между периодами лечения. Документирование симптомов рандомизированных индивидуумов в отношении симптомов гастропареа требовалось в течение по меньшей мере 3 месяцев перед включением в испытание. Ключевым критерием включения в исследование была документация замедления эвакуации содержимого желудка при скрининге. Замедление определяют как половинное время эвакуации содержимого желудка ($GE\ t_{1/2}$) >180 мин (верхняя граница 95%-доверительного интервала для здоровых индивидуумов) для дыхательного теста с октаноатом. Половинное время эвакуации содержимого желудка определяют как оцененное время с использованием кривой эвакуации содержимого желудка, когда считается, что произошла эвакуация половины содержимого желудка.

В популяции с намерением лечиться (ITT), включающей индивидуумов как с идиопатическим, так и с диабетическим гастропарезом, доля индивидуумов с, по меньшей мере, клинически значимым 20% снижением от исходного уровня $GE\ t_{1/2}$ на 7 сутки была численно более высокой во всех группах лечения велусетрагом по сравнению с плацебо, достигая статистической значимости ($P=0,002$) у пациентов, которых лечили велусетрагом 30 мг (52% индивидуумов против 5% индивидуумов; 30 мг велусетрага и плацебо соответственно). Велусетраг в дозе 5 мг и 15 мг численно увеличивал долю индивидуумов с 20% снижением $GE\ t_{1/2}$ от исходного уровня до 26 и 20% соответственно, хотя ни одно из увеличений не было статистически значимым.

Взвешенное (LS) среднее значение абсолютного снижения в минутах и процентах от исходного уровня (%) в $GE\ t_{1/2}$ было описано как 13 мин (2%) для плацебо и 35 мин (11%), 34 мин (8%) и 52 мин (21%) для велусетрага в дозе 5, 15 и 30 мг соответственно, что является клинически значимым изменением эвакуации содержимого желудка для групп лечения велусетрагом, причем доза 30 мг является стати-

стически значимой.

Большинство неблагоприятных явлений (АЕ) имели мягкую тяжесть. Наиболее частыми возникшими после начала лечения АЕ (ТЕАЕ) были диарея, тошнота, боль в животе, запор, вздутие живота и головная боль. Большинство ТЕАЕ сообщалось после велусетрага в дозе 5 и 15 мг, причем один индивидум, которому вводили велусетраг в дозе 5 мг, отказался от участия в испытании вследствие мягкой диареи, диспепсии и тошноты. Большинство АЕ сообщались в ходе лечения велусетрагом в дозе 5 и 15 мг, однако они могут быть следствием десенсибилизации, связанной с введением велусетрага 30 мг, в конце лечения.

Все дозы велусетрага приводили к снижению $GE\ t_{1/2}$ от исходного уровня в группах как диабетического, так и идиопатического гастропареза. Большее снижение от исходного уровня наблюдалось в подгруппе диабетического гастропареза по сравнению с подгруппой идиопатического гастропареза (39 мин, 47 мин, 72 мин для велусетрага 5, 15 и 30 мг для подгруппы диабетического гастропареза и 26 мин, 15 мин и 26 мин для велусетрага в дозе 5, 15 и 30 мг для подгруппы идиопатического гастропареза соответственно).

Клиническое испытание фазы 2а продемонстрировало, что велусетраг ускорял эвакуацию содержимого желудка у индивидумов с диабетическим или идиопатическим гастропарезом, и хорошо переносился в этих популяциях. Пациенты, которым вводили дозу велусетрага 30 мг, имели наибольший уровень эвакуации содержимого желудка и наименьший уровень АЕ.

2.2. Испытание DIGEST I и результаты испытания.

DIGEST I представляло собой глобальное 12-недельное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое параллельное испытание фазы 2b в 4 группах для оценки 3 уровней доз велусетрага (5, 15 и 30 мг) по сравнению с плацебо при введении один раз в сутки в течение приблизительно 12 недель у индивидумов с диабетическим или идиопатическим гастропарезом (GP). Общая длительность участия в испытании для каждого завершившего испытание индивидуума составляла приблизительно 19 недель, включая:

- период скрининга: вплоть до 5 недель, включая исходный период длительностью одну неделю;
- период лечения: 12 недель; и
- наблюдение: 2 недели.

Индивидумов подвергали оценке в ходе скринингового периода для определения их пригодности для включения в испытание. Эта оценка включала определение нескольких показателей PRO, включая опросник для оценки пациентом симптомов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (PAGI-SYM) (инструмент, основанный на воспоминаниях за 2 недели, который включал Индекс основных симптомов гастропареза [GCSI, обозначаемый как GCSI-2W в этом испытании] (Gastroparesis: Clinical Evaluation of drugs for treatment Guidance for Industry - July 2015) и Скрининговый опросник об удовлетворенности лечением, лабораторное испытание безопасности и электрокардиограммы (ЭКГ). Индивидумов также подвергали испытанию эвакуации содержимого желудка (либо скintiграфия эвакуации содержимого желудка в течение 4 ч с меченым технецием коллоидом серы [^{99m}Tc] [GES], либо дыхательный тест в течение 4 ч эвакуации содержимого желудка с ^{13}C -спирулиной [GEBT] в ходе скринингового периода, если только индивидум не имел сопоставимого отвечающего требованиям испытания эвакуации содержимого желудка, проведенного в пределах одного года от скрининга. Испытание было запланировано так, чтобы по меньшей мере 50% включенных индивидумов были квалифицированы для включения по испытанию эвакуации содержимого желудка, проведенному в ходе скринингового периода вместо того, чтобы исходить из исторического теста.

Для квалификации для включения в исходный период испытания индивидуумы должны были иметь: а) составной показатель 2 и <5 баллов в отношении тошноты, вздутия, чувства переполнения после приема пищи и неспособность к приему пищи нормального объема на GCSI-2W; б) показатель >3 баллов для по меньшей мере 2 из этих 4 симптомов на GCSI-2W при скрининге; и в) замедленная эвакуация содержимого желудка при определении либо посредством ^{99m}Tc GES в течение 4 ч, либо GEBT. Если индивидум имел неудовлетворительные результаты либо GES, либо GEBT при скрининге, тогда мог быть проведен второй тест эвакуации содержимого желудка в ходе скринингового периода с использованием GEBT для включения в испытание. Индивидуумам, которые были пригодными для дальнейшего участия в испытании, проводили 2 ежедневных измерения PRO (шкала оценки гастропареза [GRS] и ежедневная версия GCSI, обозначающая индекс основных симптомов гастропареза - воспоминание за 24 ч [GCSI-24H] в этом испытании) на протяжении периода 7 суток для установления исходного уровня.

После исходного периода, длившегося 1 неделю, требовалось, чтобы индивидуумы имели средний показатель за 7 суток $\geq 2,5$ и <5 баллов в соответствии с GCSI-24H на 1 сутки для того, чтобы они были пригодными для включения в испытание. Пригодные для включения в испытание индивидуумы заполняли опросник оценки пациентом качества жизни, связанного с верхним отделом желудочно-кишечного тракта (PAGI-QOL) для установления исходных показателей QOL на 1 сутки. Затем индивидумов распределяли случайным образом в соотношении 1:1:1:1 для введения 1 из 3 уровней доз велусетрага или плацебо; причем оба исследуемых лекарственных средства вводили один раз в сутки двойным слепым образом в течение приблизительно 12 недель.

В ходе периода лечения индивидуумов инструктировали принимать 1 капсулу исследуемого лекарственного средства один раз в сутки приблизительно за 30 мин перед едой приблизительно в одно и то же время каждое утро и записывать время приема лекарственного средства в электронном дневнике. Индивидуумы также заполняли GCSI-24H и GRS ежедневно с использованием электронного дневника. В указанные моменты времени индивидуумы также заполняли опросник PAGI-QOL для оценки показателей QOL и опросник об удовлетворенности лечением. Кроме того, индивидуумы и клиницисты заполняли инструменты Общий эффект лечения (OTE) и Общая тяжесть гастропареза (OGS), чтобы они служили в качестве базовых инструментов для психометрической оценки показателя GRS. Индивидуумы возвращались в центр испытаний для оценки безопасности и эффективности, как подробно описано в схеме методик испытания.

Первичными задачами испытания была оценка эффекта велусетрага на симптомы гастропареза и эвакуацию содержимого желудка. Предполагалось, что приблизительно половина пациентов будет иметь диабетический гастропарез, а другая половина будет иметь идиопатический гастропарез.

Инструмент ежедневного сообщаемого непосредственно пациентом исхода (PRO) использовали для оценки симптомов GP по Шкале оценки гастропареза (GRS), разработанной в соответствии с текущим руководством PRO FDA. GRS охватывает следующие основные домены симптомов: (1) тошнота, (2) рвота, (3) чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение, (4) вздутие, (5) боль в верхней части живота, (6) желудочный рефлюкс/изжога и (7) нарушения перистальтики кишечника. Домены симптомов GRS могут быть распределены или сгруппированы на фактор 1 (чувство переполнения в животе, раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота и изжога) и фактор 2 (тошнота и рвота).

Также проводили стандартный мониторинг безопасности и переносимости. В частности, велусетраг исследовали у пациентов с идиопатическим и диабетическим гастропарезом для оценки: (1) эффекта перорального велусетрага (5, 15 и 30 мг) по сравнению с плацебо, введенного один раз в сутки на протяжении 12-недельного периода лечения на симптомы у пациентов либо с диабетическим, либо с идиопатическим гастропарезом; (2) эффекта перорального велусетрага (5, 15 и 30 мг) по сравнению с плацебо на эвакуацию содержимого желудка; и (3) безопасности перорального велусетрага (5, 15 и 30 мг) по сравнению с плацебо на протяжении лечения в течение 12 недель.

Все неблагоприятные явления (АЕ) оценивались исследователями и регистрировались в eCRF, включая даты начала и разрешения, тяжесть, взаимосвязь с исследуемым лекарственным средством, исход и действия, предпринимаемые в отношении исследуемого лекарственного средства.

Клиническую тяжесть регистрировали и оценивали следующим образом:

мягкая: знание о признаке или симптоме, но легкая переносимость;

умеренная: дискомфорт, достаточный чтобы препятствовать повседневной активности; и

тяжелая: потеря трудоспособности с неспособностью работать или выполнять повседневную активность.

Всем индивидуумам позволяли регулярно принимать назначенные лекарственные препараты для лечения предсуществующих медицинских состояний: ингибиторы протонного насоса, антагонист серотонина (5-HT₃), другие противорвотные средства, производные бензодиазепа, пропульсивные средства, антипропульсивные средства, производные дифенилметана, антагонисты H₂-рецепторов.

2.3. Исследуемая популяция.

Всего 233 пациента случайным образом распределяли на группы для введения одной из трех доз велусетрага (5, 15 или 30 мг) или плацебо, вводимых один раз в сутки (QD) в течение 12 недель утром с приемом пищи или без него, как указано в табл. 2.

Таблица 2. Исследуемая популяция

	Плацебо (N= 59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=57)	VEL 30 мг (N=58)	Итого (N=233)
Рандомизированные индивидуумы, n (%)	59 (100,00)	59 (100,0)	57 (100,0)	58 (100,0)	233 (100,0)
Индивидуумы, рандомизированные и подвергнутые лечению исследуемым лекарственным средством, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	56 (98,2)	58 (100,0)	232 (99,6)
Индивидуумы, рандомизированные, но не подвергнутые лечению, n (%)	0	0	1(1,8)	0	1(0,4)
Индивидуумы, которые завершили исследуемый период лечения, n (%)	50 (84,7)	49 (83,1)	44 (77,2)	51 (87,9)	194 (83,3)
Индивидуумы, которые не завершили исследуемый период лечения, n (%)	9 (15,3)	10 (16,9)	12 (21,1)	7 (12,1)	38 (16,3)
Неблагоприятные явления	5 (8,5)	2 (3,4)	6 (10,5)	4 (6,9)	17 (7,3)
Потерины для наблюдения	0	1 (1,7)	0	0	1 (0,4)
Мнение лечащего врача	1 (1,7)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	3 (1,3)
Отказ индивидуума	3 (5,1)	7 (11,9)	5 (8,8)	1 (1,7)	16 (6,9)
Прочие	0	0	0	1 (1,7)	1 (0,4)

Таблица 3. Ключевые демографические и клинические характеристики

	Плацебо (N=59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=53)	VEL 30 мг (N=57)	Итого (N=228)
Возраст, среднее значение (SD)	47,0 (13,91)	51,8 (13,29)	50,2 (14,28)	52,2 (12,01)	50,3 (13,46)
Пол (женский), n (%)	43 (72,9)	46 (78,0)	42 (79,2)	48 (84,2)	179 (78,5)
Раса (белая), n (%)	53 (89,8)	52 (88,1)	44 (83,0)	52 (91,2)	201 (88,2)
BMI, среднее значение (SD)	28,9 (6,80)	29,9 (6,27)	30,3 (5,52)	28,9 (5,26)	29,5 (6,00)
Тип гастропареза (диабетический), n (%)	32 (54,2)	30 (50,8)	29 (54,7)	26 (45,6)	117 (51,3)
Задержка GES в течение 4 часов, среднее значение (SD)	32,8 (20,68)	28,5 (17,93)	38,7 (21,27)	29,7 (14,59)	32,5 (19,17)
Уровень HbA1c (диабетики), среднее значение (SD)	7,7 (1,47)	6,9 (1,25)	7,4 (1,57)	6,9 (1,30)	7,3 (1,43)
Исходный еженедельный GCSI 24Н, среднее значение (SD)	3,0 (0,40)	3,1 (0,54)	3,1 (0,48)	3,3 (0,59)	3,1 (0,51)
Исходный еженедельный фактор 1, среднее значение (SD)	2,7 (0,53)	2,8 (0,52)	2,7 (0,50)	2,9 (0,54)	2,7 (0,52)
Исходный еженедельный фактор 2, среднее значение (SD)	1,6 (0,54)	1,6 (0,69)	1,6 (0,70)	1,7 (0,66)	1,6 (0,65)

Наивысшие показатели исходных симптомов имели чувство переполнения после приема пищи/раннее насыщение и вздутие со средними показателями в диапазоне 3,6-3,7 балла. Подоценка(и) тошноты и/или рвоты имела наименьшую тяжесть со средним значением от 1,7 до 2,1 балла. GCSI-24Н не имел подоценки боли, как исходный PRO, представлявший собой GCSI на основании воспоминаний в течение 2 недель, не включал вопрос о боли. Исходная подоценка боли в верхней части живота была определена из PRO GRS со средним (SD) показателем 3,3 (0,96) балла.

Таблица 4. Исходные показатели симптомов для GCSI-24 и GRS PRO (популяция ИТТ)

Группа	Исходный показатель	GCSI	GRS
ИТТ (n=228)	Общий показатель ¹ , среднее значение (SD)	3,1 (0,51)	2,7 (0,52) / 1,6 (0,65)
	Тошнота/рвота ² , среднее значение (SD)	1,9 (0,97)	2,5 (0,83) / 0,7 (0,72)
	Чувство переполнения /раннее насыщение, среднее значение (SD)	3,7 (0,59)	3,2 (0,55)
	Вздутие, среднее значение (SD)	3,7 (0,81)	2,9 (0,72)
	Боль в верхней части живота	-	2,7 (0,77)
	Изжога	-	2,2 (0,92)
Диабетический (n=117)	Общий показатель, среднее значение (SD)	3,1 (0,51)	2,7 (0,51) / 1,7 (0,67)
	Тошнота/Рвота ² , среднее значение (SD)	2,1 (0,96)	2,5 (0,80) / 0,9 (0,78)
	Чувство переполнения/раннее насыщение, среднее значение (SD)	3,6 (0,57)	3,1 (0,55)
	Вздутие, среднее значение (SD)	3,7 (0,73)	2,8 (0,67)
	Боль в верхней части живота	-	2,6 (0,76)
	Изжога	-	2,3 (0,87)
Идиопатический (n=111)	Общий показатель, среднее значение (SD)	3,1 (0,51)	2,8 (0,54) / 1,5 (0,61)
	Тошнота/Рвота ² , среднее значение (SD)	1,8 (0,96)	2,5 (0,86) / 0,6 (0,61)
	Чувство переполнения/раннее насыщение, среднее значение (SD)	3,8 (0,59)	3,3 (0,54)
	Вздутие, среднее значение (SD)	3,7 (0,89)	2,9 (0,78)
	Боль в верхней части живота	-	2,7 (0,79)
	Изжога	-	2,2 (0,97)

¹ общий показатель для GRS представляет собой показатель для фактора 1/показатель для фактора 2.

2.4. Изменения симптомов в соответствии с общей оценкой GCSI-24H.

Общую оценку использовали для того, чтобы оценить PRO GCSI, который включал среднее значение для 3 средних значений оценки доменов симптомов. LS-среднее значение общего показателя GCSI-24H и изменения от исходного уровня обобщенно представлены в табл. 5.

Таблица 5. Обобщение средневзвешенного среднего изменения относительно исходного уровня и плацебо для еженедельного общего показателя GCSI-24H (группа для анализа ITT)

	Плацебо (N=59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=53)	VEL 30 мг (N=57)
Изменение на 4 неделе общего показателя GCSI-24H от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,0 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,4 (0,18)	-0,1 (0,19)	0,1 (0,19)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,75, -0,03	-0,48, 0,27	-0,29 (0,45)
Значение p против плацебо	-	0,0327	0,5758	0,6743
Значение p с поправкой Хохберга против плацебо	-	0,0980	0,6743	0,6743
Изменение на 8 неделе общего показателя GCSI-24 от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-1,3 (0,14)	-1,6 (0,14)	-1,3 (0,15)	-1,3 (0,14)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,3 (0,20)	-0,1 (0,21)	-0,0 (0,20)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,71, 0,07	-0,48, 0,34	-0,43, 0,37
Значение p против плацебо	-	0,1067	0,7323	0,8948
Изменение на 12 неделе общего показателя GCSI-24 от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-1,4 (0,15)	-1,7 (0,15)	-1,4 (0,16)	-1,5 (0,15)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,3 (0,21)	-0,0 (0,22)	-0,1 (0,22)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,73, 0,10	-0,44, 0,42	-0,49, 0,36
Значение p против плацебо	-	0,1331	0,9676	0,7683

Обратный ответ на дозу наблюдается в общем показателе GCSI-24H на 4 неделе, где более высокие эффекты лечения наблюдались в группе дозы 5 мг по сравнению с группами дозы 15 мг и 30 мг. Велусетраг 5 мг продемонстрировал номинально статистически значимые отличия (снижения, означающие улучшения) в общем показателе GCSI-24H на 4 неделе, составляющие -0,4 балла (95% CI: -0,75, -0,03, -0,03; $p=0,0327$) по сравнению с плацебо для группы для анализа ITT. После внесения поправки на множественность не наблюдали статистической значимости после 4 недели для GCSI-24H. Тенденция в отношении улучшения симптомов во всех группах, включая плацебо, продолжалась после 4 недели и стабилизировалась, начиная с 6-8 недели и до конца лечения на 12 неделе. Явное различие общего показателя симптомов наблюдалось в группе 5 мг велусетрага относительно 2 более высоких доз и группы плацебо вплоть до полных 12 недель лечения (фиг. 1).

Первоначальный анализ 3-факторной модели был основан на 3 доменах: тошнота/рвота (Q1: тошнота, Q2: рвотные позывы, Q3: рвота), чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение (Q4: чувство переполнения желудка, Q5: не способность закончить прием пищи нормального размера, Q6: чувство чрезвычайного переполнения, Q7: потеря аппетита) и вздутие (Q8: вздутие и Q9 ощущение увеличения желудка).

Оценивали каждый индивидуальный домен. Не наблюдалось признаков тахифилаксии или уменьшения эффектов на протяжении лечения в течение 12 недель. На фиг. 2-8 представлены результаты, демонстрирующие эффективность введения велусетрага против плацебо в отношении снижения и смягчения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, в соответствии с общим показателем GCSI-24H. LS-средние отличия в каждой подгруппе вычисляют на основе смешанной модели с повторяющимися изменениями с изменением еженедельного общего показателя GCSI-24H от исходного уровня в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареза (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (ретроспективное против проспективного), общим показателем GCSI 24H на исходном уровне, временем, переменной подгруппы, эффектом взаимодействия для лечения в зависимости от времени, общим показателем GCSI 24H на исходном уровне в зависимости от времени, лечением в зависимости от переменной подгруппы и лечением с течением времени в зависимости переменной подгруппы в качестве фиксированного эффекта, случайным эффектом у индивидуума в данном регионе, с использованием неструктурированной ковариационной структуры. Для анализа подгрупп исходного уровня GCSI, исходный общий показатель 24H заменяли исходной категориальной переменной GCSI.

На фиг. 9-16 представлены результаты введения велусетрага против плацебо в отношении снижения и смягчения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, в соответствии с отношением шансов для пациентов, ответивших на лечение, в соответствии с GCSI-24H. Эти результаты демонстрируют эффективность введения велусетрага. Подразумевается, что пациент, ответивший на лечение, имеет снижение от исходного уровня, составляющее по меньшей мере 1 балл. Отношения шансов в каждой подгруппе вычисляют, исходя из логистической смешанной модели с повторяющимися измерениями с использованием биномиального распределения с отвечающими пациентами (да/нет) в еженедельной общей оценке GCSI-24H в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареа (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (ретроспективное против проспективного), общим показателем GCSI 24H на исходном уровне, временем, переменной подгрупп, эффектом взаимодействия для лечения в зависимости от времени, общим показателем GCSI 24H на исходном уровне в зависимости от времени, лечением в зависимости от переменной подгруппы, временем в зависимости от переменной подгруппы и переменной лечения в зависимости от времени и зависимости от переменной подгруппы в качестве фиксированного эффекта, случайного эффекта в виде индивидуума в области, и использованием авторегрессионной ковариационной структуры. Для анализа подгрупп GCSI на исходном уровне, исходный общий показатель 24H заменяют на исходную категориальную переменную GCSI. Номинальное значение p сообщают без внесения поправки на множественность.

2.4а. Эффективность велусетрага в различных суточных дозировках у пациентов с идиопатическим и диабетическим заболеванием по сравнению с плацебо.

В табл. 6 и 7 представлено средневзвешенное среднее изменение от исходного уровня и плацебо на 4, 8 и 14 неделях общего показателя GCSI-24 в подгруппе идиопатического заболевания и диабетического заболевания.

Таблица 6. Обобщение средневзвешенного среднего изменения от исходного уровня и плацебо еженедельного общего показателя GCSI-24H у пациентов с идиопатическим заболеванием

	Плацебо (N=28)	VEL 5 мг (N=29)	VEL 15 мг (N=24)	VEL 30 мг (N=31)
4 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,19)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,20)	-1,0 (0,18)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,6 (0,26)	-0,3 (0,28)	-0,1 (0,26)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-1,08 -0,05	-0,82 0,27	-0,59 0,45
Значение P против плацебо	-	0,0319	0,3254	0,7910
8 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,0 (0,21)	-1,6 (0,20)	-1,5 (0,22)	-1,3 (0,20)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,6 (0,28)	-0,4 (0,30)	-0,2 (0,29)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-1,11 0,01	-1,00 0,19	-0,78 0,35
Значение P против плацебо	-	0,0546	0,1784	0,4556
12 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,21)	-1,5 (0,24)	-1,3 (0,21)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,6 (0,30)	-0,4 (0,32)	-0,2 (0,30)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-1,19 0,00	-1,02 0,25	-0,79 0,41
Значение P против плацебо	-	0,0503	0,2292	0,5266
14 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,0 (0,21)	-1,4 (0,21)	-1,2 (0,23)	-1,0 (0,20)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,4 (0,30)	-0,1 (0,31)	0,0 (0,29)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-1,01 0,15	-0,76 0,47	-0,59 0,57
Значение P против плацебо	-	0,1488	0,6381	0,9833

Таблица 7. Обобщение средневзвешенного среднего изменения от исходного уровня и плацебо еженедельного общего показателя GCSI-24H у пациентов и диабетом

	Плацебо (N=31)	VEL 5 мг (N=30)	VEL 15 мг (N=29)	VEL 30 мг (N=26)
4 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,3 (0,18)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,18)	-1,0 (0,19)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,2 (0,25)	0,1 (0,25)	0,2 (0,26)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,71 0,28	-0,44 0,56	-0,29 0,74
Значение P против плацебо	-	0,3926	0,8013	0,3851
8 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,5 (0,20)	-1,6 (0,19)	-1,2 (0,20)	-1,3 (0,21)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,1 (0,27)	0,3 (0,28)	0,2 (0,28)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,63 0,45	-0,29 0,82	-0,40 0,72
Значение P против плацебо	-	0,7429	0,3412	0,5741
12 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,7 (0,21)	-1,7 (0,21)	-1,3 (0,22)	-1,6 (0,22)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,0 (0,29)	0,4 (0,30)	0,1 (0,30)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,62 0,54	-0,22 0,96	-0,53 0,66
Значение P против плацебо	-	0,8940	0,2202	0,8309
14 неделя				
LS-среднее значение (SE)	-1,6 (0,20)	-1,7 (0,20)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,22)
LS-среднее отличие (SE)	-	-0,2 (0,29)	0,4 (0,30)	-0,1 (0,30)
95% CI для LS-среднего отличия	-	-0,75 0,38	-0,14 1,02	-0,69 0,48
Значение P против плацебо	-	0,5219	0,1369	0,7236

2.5. Психометрическая оценка GCSI-24H.

Из 232 индивидуумов, которые могли быть оценены для анализа GCSI-24H, 2 индивидуума имели отсутствующие данные и были исключены из анализа. Таким образом, всего в анализ было включено 230 индивидуумов.

Первоначальный анализ 3-факторной модели был основан на 3 доменах: тошнота/рвота (01: тошнота, 02: рвотные позывы, 03: рвота), чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение (04: чувство переполнения желудка, 05: неспособность закончить прием пищи нормального размера, 06: чувство чрезмерного переполнения, 07: потеря аппетита) и вздутие (08: вздутие и 09: чувство увеличения желудка). 3-факторная модель имела плохую статистику аппроксимации и включала среднеквадратическую ошибку аппроксимации (RMSEA)=0,150, сравнительный индекс аппроксимации (CFI)/ненормированный индекс аппроксимации (NNFI)=0,844/0,767, и стандартизованный среднеквадратическую остаточную погрешность (SRMR)=0,098. Однако эта статистика аппроксимации значительно улучшалась при добавлении остаточных корреляций 05 с 06 и 05 с 07 (RMSEA=0,071; CFI/NNFI=0,968/0,948; SRMR 0,069) (табл. 8).

Таблица 8. Анализ GCSI-24H с использованием 3-факторной модели

					RMSEA 90% CI
GCSI: 3-факторный	0,844	0,767	0,098	0,150	0,127-0,174
GCSI: 3-факторный: остаточная корреляция Q5 не способен закончить прием пищи с Q6 чувство чрезмерного переполнения; Q5	0,968	0,948	0,069	0,071	0,043-0,099

Сокращенные обозначения: CFI, индекс сравнительной аппроксимации; CI, доверительный интер-

вал; GCSI-24H, индекс основных симптомов гастропареза -воспоминания за 24 ч; NNFI, ненормированный индекс аппроксимации; RMSEA, среднеквадратическая погрешность аппроксимации; SRMR, стандартизированная среднеквадратическая остаточная погрешность.

Достоверность общей оценки для 3 факторов оценивали с использованием 3 способов: бифакторная модель, модель более высокого порядка и с использованием доменных показателей в качестве явных переменных и латентной общей оценки в качестве единой независимой латентной переменной.

Бифакторная модель не поддавалась вычислению, с ошибками, для которых указывалось, что стандартные ошибки оценок модельных параметров не могут быть вычислены.

Модель более высокого порядка также не вычислялась без конвергенции даже с итерациями при 200000.

Наконец, оценивали каждый из индивидуальных доменов самих по себе. Все из этих полученных конечных моделей доменов хорошо аппроксимировались.

В табл. 9 приведено обобщение статистики аппроксимации для каждой из моделей на уровне доменов. Статистика аппроксимации для тошноты/рвоты была следующей: RMSEA=<0,001 и CFI/NNFI=1000. Корреляция для Q2 рвотных позывов и Q3 рвоты в этом домене составляла 0,920. Вследствие практически идеальной аппроксимации модели и высокой корреляции между этими 2 положениями, другую модель оценивали в отношении домена тошноты/рвоты путем добавления чувства переполнения в животе после приема пищи/раннего насыщения, и это демонстрировало надлежащую аппроксимацию. Чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение имели хорошую аппроксимацию после включения остаточной корреляции. Поскольку оцененные модели конфирматорного факторного анализа (CFA) с только 2 положениями на домен были затруднены, вздутие и чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение оценивали в единой модели для достижения дополнительной мощности дополнительных положений.

Таблица 9. Статистика аппроксимации GCSI-24H CFA для каждого домена

Модель	CFI	NNFI	SRMR	RMSEA	RMSEA 90% CI
Тошнота/рвота	1,000	1,000	<0,001	<0,001	<0,001- <0,001
Тошнота/рвота с чувством переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение: остаточная корреляция Q4 чувство переполнения желудка с Q6 чувством чрезмерного переполнения	0,977	0,959	0,060	0,068	0,029-0,106
Чувство переполнения в животе после приема пищи/Раннее насыщение: остаточная корреляция с Q4 чувством переполнения желудка с Q6 чувством чрезмерного переполнения	1,000	1,015	0,003	<0,001	0,000-0,126
Чувство переполнения в животе после приема пищи/раннее насыщение и вздутие: остаточная корреляция Q5 неспособности закончить прием пищи с Q7 потерей аппетита; Q4 чувство переполнения желудка с Q6 чувством чрезмерного переполнения	0,984	0,959	0,044	0,087	0,038-0,139

Сокращенные обозначения: CFI, индекс сравнительной аппроксимации; CI, доверительный интервал; GCSI-24H, индекс основных симптомов гастропареза - воспоминания за 24 ч; NNFI, ненормированный

ный индекс аппроксимации; RMSE, среднеквадратическая погрешность аппроксимации; SRMR, стандартизированная среднеквадратическая остаточная погрешность.

2.6. Изменение симптомов в соответствии с общей оценкой GRS-24H.

Момент времени оценки первичного результата представлял собой 4 неделю, а анализ чувствительности проводили на 8 и 12 неделях. Вторичные результаты на 12 неделе были выбраны для оценки сохранения эффекта лечения и/или тахифилаксии.

Профиль обратного ответа на дозу наблюдали для всех 3 доз велусетрага и ежедневного PRO симптомов, где доза 5 мг продемонстрировала большее и более устойчивое улучшение симптомов относительно двух более высоких доз. Это является неожиданным, учитывая ответ на дозу, наблюдаемый в отношении эвакуации содержимого желудка, которая является центральным признаком, определяющим гастропарез.

Дозы велусетрага 5 мг продемонстрировали статистически номинально значимые отличия общего показателя GRS на 4 неделе, составляющие -0,4 балла (95% CI 0,71, -0,07; $p=0,0159$) по сравнению с плацебо для популяции ITT со сходным эффектом лечения и номинальной статистической значимостью на 12 неделе (конец лечения) (табл. 10).

Эти изменения симптомов в случае дозы велусетрага 5 являются заметными на уровне пациента и соответствуют изменению более чем на 1-1,5 балла уровня тяжести симптомов от тяжелых симптомов до умеренных симптомов, от умеренных симптомов до мягких.

Таблица 10. Обобщение LS-среднего изменения относительно исходного уровня и плацебо еженедельного общего показателя GRS (популяция ITT)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Изменение на 4 неделе от исходного общего показателя GRS 24H				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
LS-среднее отличие (SE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,71, -0,07	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
Значение P против плацебо		0,0159	0,1354	0,7981
Изменение на 8 неделе от исходного общего показателя GRS 24H				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,19)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,65, 0,06	-0,49, 0,25	-0,44, 0,29
Значение P против плацебо		0,1054	0,5221	0,6927
Изменение на 12 неделе от исходного общего показателя GRS 24H				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,14)	-1,3 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		-0,4 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,19)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,74, -0,01	-0,54, 0,21	-0,49, 0,26
Значение P против плацебо		0,0427	0,3896	0,5344

G t: среднеквадратическая разность. Воспоминания, NNFI, ненормированный индекс аппроксимации; RMSE, среднеквадратическая погрешность аппроксимации; SRMR, стандартизированная среднеквадратическая остаточная погрешность. Явное отличие общего показателя симптомов GRS наблюдается в случае дозы велусетрага 5 мг относительно двух более высоких доз и плацебо на протяжении полных 12 недель дозирования (фиг. 17). На протяжении 12 недель дозирования наблюдается отсутствие признаков тахифилаксии или снижения эффекта. Как и ожидалось, происходило улучшение показателя симптомов на 13 и 14 неделях, когда индивидуумы завершили терапию.

На фиг. 18-25 иллюстрируются результаты, демонстрирующие эффективность введения велусетрага против плацебо в отношении снижения, ослабления и смягчения, облегчения, лечения симптомов, ассоциированных с гастропарезом, в соответствии с общим показателем GRS. LS-средние отличия в каждой подгруппе вычисляются на основе смешанной модели с повторяющимися измерениями с изменением еженедельного общего показателя GRS от исходного уровня в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареза (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (ретроспективное против проспективного), общим показателем GRS на исходном уровне, временем, переменной подгруппы, эффектом взаимодействия для лечения в зависимости от времени, общим показателем GRS на исходном уровне в зависимости от времени, лечением в зависимости от типа гастропареза и лечением

с течением времени в зависимости от переменной подгруппы в качестве фиксированного эффекта, случайным эффектом у индивидуума в данном регионе, с использованием неструктурированной ковариационной структуры.

2.7. Психометрическая оценка GRS.

Всего 232 индивидуумов использовали для психометрической оценки GRS. После проведения первоначальной психометрической оценки 4 положения удалили из оценки GRS, и другое положение перемещали из одного домена в другой. Домен запора удалили вследствие проблем интерпретации. Последующий психометрический анализ обеспечивал одномерную и надлежащую аппроксимацию для остальных 6 доменов GRS.

Фактор 1 GRS (также суммарный показатель 1) включал домены чувства переполнения/раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота и изжоги, в то время как фактор 2 GRS (также суммарный показатель 2) включал домены тошноты и рвоты. Психометрические данные положений и масштаба на исходном уровне показали, что не требуется специальное взвешивание положений. Психометрические данные на уровне положений и масштаба на исходном уровне показали значительные данные для всех доменов домены и суммарных показателей за исключением нескольких более высокого, чем ожидалось равенства для показателя вариаций для домена рвоты. Домен чувства переполнения/раннего насыщения имел низкую надежность тест-повторный тест, которая может быть характерной для симптома.

После психометрической оценки GRS обобщали с использованием двух суммарных показателей: суммарный показатель 1 сочетал в себе домены чувства переполнения/раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота и изжоги, и суммарный показатель 2 сочетал в себе домены тошноты и рвоты. Более высокие эффекты наблюдались в суммарной оценке 1 относительно суммарной оценки 2, как отмечалось для индивидуальных доменов симптомов, где тошнота и рвота были наименее изменяемыми доменами симптомов при лечении велусетрагом, в хотя для этих двух симптомов отмечалась тенденция к улучшению.

Для суммарного показателя 1 на 4 неделе велусетраг 5 мг продемонстрировал статистически значимое LS среднее отличие -0,4 балла (95% CI: -0,72, -0,08; $p=0,0143$) по сравнению с плацебо для выборки для анализа ИТТ; числовой эффект сохранялся на 12 неделе (конец терапии) (-0,4 балла 95% CI: -0,75, 0,01; $p=0,0536$) (табл. 11).

Для суммарного показателя 2 наблюдались числовые тенденции с LS-средним отличием -0,2 балла (95% CI: -0,43, 0,03; $p=0,0841$) на 12 неделе по сравнению с плацебо (табл. 9).

Эти изменения симптомов в случае велусетрага 5 мг были заметными на уровне индивидуумов и соответствовали изменению от исходного уровня более чем 1-1,5 балла от исходного уровня общей нагрузки симптомами от тяжелых симптомов до умеренных/мягких симптомов, или от умеренных до мягких/отсутствия симптомов.

Таблица 11. Обобщение LS-среднего изменения от исходного уровня и плацебо еженедельного GRS согласно суммарному показателю 1 (популяция ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Изменение на 4 неделе фактора 1 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
LS-среднее отличие (SE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,72, -0,08	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
Значение P против плацебо		0,0143	0,0827	0,8599
Изменение на 8 неделе фактора 1 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,18)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27
Значение P против плацебо		0,0684	0,4350	0,6191
Изменение на 12 неделе фактора 1 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-1,1 (0,14)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,15)	-1,2 (0,14)
LS-среднее отличие (SE)		-0,4 (0,19)	-0,2 (0,2)	-0,1 (0,2)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,75, -0,01	-0,61, 0,18	-0,47, 0,30
Значение P против плацебо		0,0536	0,2920	0,6637

Таблица 12. Обобщение LS-среднего изменения от исходного уровня и плацебо еженедельного GRS в отношении суммарного показателя 2 (популяция ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Изменение на 4 неделе фактора 2 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-0,7 (0,09)	0,8 (0,08)	-0,7 (0,09)	-0,6 (0,09)
LS-среднее отличие (SE)		-0,1 (0,12)	-0,0 (0,12)	0,1 (0,12)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,38, -0,09	-0,26, 0,23	-0,19, 0,29
Значение P против плацебо		0,0143	0,0827	0,8599
Изменение на 8 неделе фактора 2 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-0,8 (0,09)	-0,9 (0,09)	-0,8 (0,10)	-0,8 (0,09)
LS-среднее отличие (SE)		-0,1 (0,13)	-0,0 (0,13)	-0,0 (0,13)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27
Значение P против плацебо		0,3705	0,9095	0,9507
Изменение на 12 неделе фактора 1 PRO GRS от исходного уровня				
LS-среднее значение (SE)	-0,8 (0,08)	-1,0 (0,08)	-0,9 (0,09)	-1,0 (0,08)
LS-среднее отличие (SE)		-0,2 (0,12)	-0,1 (0,12)	-0,2 (0,12)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,43, -0,03	-0,03, 0,18	-0,40, 0,070
Значение P против плацебо		0,0841	0,6118	0,1638

Явное отличие суммарного показателя 1 GRS и суммарного показателя 2 GRS наблюдали в случае группы велусетрага 5 мг относительно более высоких доз и плацебо на протяжении полных 12 недель лечения. Не наблюдалось признаков тахифилаксии или снижения эффекта на протяжении 12 недель лечения. Происходило небольшое повышение показателя симптомов на 13 и 14 неделях, когда индивидуумы завершали терапию.

2.8. Изменение отдельных доменов симптомов.

При рассмотрении симптомов через индивидуальные домены симптомов велусетраг 5 мг приводил к улучшению каждого домена симптома GRS (см. фиг. 26-28).

На фиг. 26-28 проиллюстрированы результаты, демонстрирующие эффективность введения велусетрага против плацебо в отношении снижения и смягчения симптомов, ассоциированных с гастропарезом в соответствии с показателем подоценки GRS. LS-средние отличия вычисляются на основе модели смешанного эффекта с изменением от исходного уровня еженедельного общего показателя GRS в качестве зависимой переменной, лечением, типом гастропареза (диабетический против идиопатического), временем тестирования GE (историческое против проспективного), исходным показателем подоценки, временем, эффектом взаимодействия лечения в зависимости от времени, исходным уровнем с использованием неструктурированной ковариационной структуры.

Как показано на фиг. 26-28, тошнота и рвота имели наименьший исходный уровень и, таким образом, имели наименьшие эффекты лечения, хотя существует тенденция к улучшению обоих доменов симптомов.

Изменение общего показателя GRS в первую очередь обеспечивалось изменениями доменов чувства переполнения после приема пищи/раннего насыщения, вздутия и боли в верхней части живота, три домена симптомов, для которых велусетраг вероятно имел прямой механизм через комплекс рецепторов 5-HT₄. Изменение от исходного уровня для группы дозы 5 мг наблюдалось в пределах первой недели и продолжало повышаться стабилизации на 6-8 неделях, как правило, до 12 недели, являющейся завершением терапии для каждого симптома. Одним неожиданным исходом был эффект дозы 5 мг велусетрага на снижение висцеральной гиперчувствительности, наблюдаемый через значительное снижение боли в верхней части живота.

Улучшение симптомов наблюдалось независимо от подгрупп идиопатического и диабетического заболевания (фиг. 26-27). Более высокое изменение относительно плацебо наблюдалось в группе идиопатического заболевания, хотя это отличие полностью обеспечивалось отличием в ответе на плацебо между двумя подгруппами. LS-среднее изменение от исходного уровня для велусетрага 5 мг составляло 1,3 балла для диабетиков и 1,3 балла для индивидуумов с идиопатическим заболеванием, хотя этих группы имели различное изменение относительно плацебо, причем у диабетиков происходило снижение симптомов, составившее 1,0 балла, и у индивидуумов с идиопатическим заболеванием оно составило 0,8 балла.

Наблюдались несколько более высокие эффекты лечения у индивидуумов в соответствии с исходным показателем GCSI, хотя отличия являются небольшими и могут быть отнесены к наличию большего потенциала для изменения ввиду более высоких исходных показателей. При рассмотрении общего изменения GRS через призму тяжести эвакуации содержимого желудка, приведенную на фиг. 23 как мягкая, умеренная и тяжелая, более высокий ответ наблюдается у индивидуумов с более тяжелыми симптомами, хотя выборки были маленькими.

Кроме того, сравнение симптомов GRS на 4 и 12 неделях для индивидуумов, которым вводили велусетраг 5 мг, продемонстрировало улучшение как на 4, так и на 12 неделях у индивидуумов показателя подоценки GRS для велусетрага относительно плацебо.

Дальнейший анализ факторов 1 и 2 GRS демонстрирует, что произошло 16 и 20%, соответственно, увеличение благоприятных показателей по сравнению с плацебо (см. табл. 13).

Таблица 13. Сравнение факторов 1 и 2 GRS с плацебо

	Плацебо	Велусетраг 5 мг	Отличие
Фактор 1 GRS	37%	53%	16%
Фактор 2 GRS	33%	53%	20%

Фактор 1: чувство переполнения, раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота и изжога.

Фактор 2: тошнота и рвота.

2.9. Суммарный показатель 1 для популяции с диабетическим гастропарезом.

Суммарный показатель 1 оценивали в группе пациентов, страдающих диабетическим гастропарезом. Результаты приведены в табл. 14.

Таблица 14. Суммарный показатель 1 для популяции с диабетическим гастропарезом

	Плацебо (N=31)	Велусетраг 5 мг (N=30)	Велусетраг 15 мг (N=29)	Велусетраг 30 мг (N=26)
Изменение на 4 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,16)	-1,2 (0,16)	-1,2 (0,16)	-0,8 (0,17)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,22)	-0,2 (0,23)	0,1 (0,23)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,72, 0,16	-0,66, 0,23	-0,36, 0,55
Значение P против плацебо		0,2156	0,3506	0,6876
Изменение на 8 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-1,2 (0,18)	-1,4 (0,18)	-1,2 (0,19)	-1,2 (0,19)
LS-среднее отличие (SE)		-0,2 (0,25)	0,0 (0,26)	0,0 (0,26)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,70, 0,28	-0,50, 0,51	-0,50, 0,52
Значение P против плацебо		0,3959	0,9828	0,9803
Изменение на 12 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-1,3 (0,19)	-1,5 (0,19)	-1,3 (0,20)	-1,3 (0,20)
LS-среднее отличие (SE)		-0,2 (0,27)	0,0 (0,27)	-0,1 (0,27)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,77, 0,27	-0,53, 0,54	-0,60, 0,49
Значение P против плацебо		0,3502	0,9868	0,8451

Существует явное различие между велусетрагом 5 мг и плацебо для подгруппы диабетического гастропареза.

2.10. Суммарный показатель 2 для популяции с диабетическим гастропарезом.

Суммарный показатель 2 оценивали в группе пациентов, страдающих диабетическим гастропарезом. Результаты представлены в табл. 15.

Таблица 15. Суммарный показатель 2 для популяции с диабетическим гастропарезом

	Плацебо (N=31)	Велусетраг 5 мг (N=30)	Велусетраг 15 мг (N=29)	Велусетраг 30 мг (N=26)
Изменение на 4 неделе от исходного уровня фактора 2 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,8 (0,12)	-0,8 (0,12)	-0,7 (0,12)	-0,6 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		-0,0 (0,16)	0,1 (0,17)	0,1 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,35, 0,30	-0,20, 0,46	-0,19, 0,48
Значение P против плацебо		0,8984	0,4267	0,3901
Изменение на 8 неделе от исходного уровня фактора 2 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,12)	-0,6 (0,13)	-0,8 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		0,0 (0,18)	0,3 (0,18)	0,1 (0,18)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,32, 0,37	-0,08, 0,63	-0,26, 0,46
Значение P против плацебо		0,8907	0,1314	0,5879
Изменение на 12 неделе от исходного уровня фактора 2 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,12)	-1,0 (0,11)	-0,8 (0,12)	-1,1 (0,12)
LS-среднее отличие (SE)		-0,1 (0,16)	0,1 (0,17)	-0,2 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,46, 0,18	-0,19, 0,47	-0,51, 0,15
Значение P против плацебо		0,3959	0,3934	0,2828

Только группа 5 мг велусетрага продемонстрировала сходные тенденции по сравнению с плацебо; группы 15 мг и 30 мг велусетрага продемонстрировали эффект отсутствия ухудшения по сравнению с плацебо.

2.11. Суммарный показатель 1 для популяции идиопатического гастропареза.

Суммарный показатель 1 оценивали в группе пациентов, страдающих идиопатическим гастропарезом. Результаты представлены в табл. 16.

Таблица 16. Суммарный показатель 1 для популяции идиопатического гастропареза

	Плацебо (N=28)	Велусетраг 5 мг (N=29)	Велусетраг 15 мг (N=24)	Велусетраг 30 мг (N=31)
Изменение на 4 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,8 (0,17)	-1,3 (0,16)	-1,2 (0,18)	-0,8 (0,16)
LS-среднее отличие (SE)		-0,5 (0,23)	-0,4 (0,25)	-0,0 (0,23)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,98, -0,06	-0,86, 0,12	-0,50, 0,43
Значение P против плацебо		0,0265	0,1335	0,8819
Изменение на 8 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,9 (0,19)	-1,4 (0,18)	-1,3 (0,20)	-1,1 (0,18)
LS-среднее отличие (SE)		-0,4 (0,26)	-0,4 (0,28)	-0,2 (0,26)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,96, 0,06	-0,91, 0,18	-0,71, 0,33
Значение P против плацебо		0,0863	0,1916	0,4696

Изменение на 12 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,4 (0,22)	-1,1 (0,19)
LS-среднее отличие (SE)		-0,5 (0,28)	-0,4 (0,29)	-0,1 (0,28)
95% CI для LS-среднего отличия		-1,04, 0,05	-1,00, 0,15	-0,66, 0,43
Значение Р против плацебо		0,0741	0,1462	0,6751

В противоположность анализу ITT диабетической подгруппы, как группа велусетрага 5 мг, так и группа велусетрага 15 мг продемонстрировали сходную эффективность, в то время как только доза 5 мг продемонстрировала эффективность, большую чем у плацебо, в подгруппе ITT и диабетических пациентов.

2.12. Суммарный показатель 2 для популяции идиопатического гастропареза.

Суммарный показатель 2 оценивали в группе пациентов, страдающих идиопатическим гастропарезом. Результаты представлены в табл. 17.

Таблица 17. Суммарный показатель 2 для популяции идиопатического гастропареза

	Плацебо (N=28)	Велусетраг 5 мг (N=29)	Велусетраг 15 мг (N=24)	Велусетраг 30 мг (N=31)
Изменение на 4 неделе от исходного уровня фактора 2 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,6 (0,12)	-0,9 (0,12)	-0,8 (0,13)	-0,7 (0,12)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,17)	-0,2 (0,18)	-0,0 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,61, 0,07	-0,53, 0,20	-0,38, 0,30
Значение Р против плацебо		0,1195	0,3698	0,7987
Изменение на 8 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,7 (0,13)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,14)	-0,8 (0,13)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,18)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,61, 0,11	-0,62, 0,14	-0,47, 0,24
Значение Р против плацебо		0,1710	0,2079	0,5286
Изменение на 12 неделе от исходного уровня фактора 1 New PRO GRS				
LS-среднее значение (SE)	-0,7 (0,12)	-1,0 (0,12)	-1,0 (0,13)	-0,9 (0,12)
LS-среднее отличие (SE)		-0,3 (0,17)	-0,3 (0,18)	-0,2 (0,17)
95% CI для LS-среднего отличия		-0,60, 0,06	-0,62, 0,08	-0,48, 0,18
Значение Р против плацебо		0,1138	0,1333	0,3671

Для группы идиопатического гастропареза не происходило снижения эффекта с течением времени и отсутствовали признаки тахифилаксии в течение 12 недель дозирования.

Улучшение суммарного показателя 1 и суммарного показателя 2 наблюдали на 4 неделе независимо от подгрупп. Существовала тенденция к более высокому эффекту по мере увеличения тяжести заболевания. Большой эффект лечения наблюдали у индивидуумов с более высоким исходным общим показателем GCSI (≥ 3 ; симптомы от умеренных до очень тяжелых) по сравнению с индивидуумами с более низким исходным общим показателем GCSI (< 3 ; от отсутствия симптомов до мягких симптомов). При рассмотрении изменения суммарного показателя, исходя из тяжести замедления эвакуации содержимого желудка (мягкая, умеренная и тяжелая), наблюдался более высокий ответ в отношении тяжести у индивидуумов с замедлением. Не может быть сделано заключений в отношении различий между мужчинами и женщинами, поскольку количество мужчин в исследовании было небольшим.

В индивидуальных симптомах, учитывая небольшие размеры выборок, наблюдали от номинальной незначительной значимости ($< 0,10$) до статистической значимости ($< 0,05$) для нескольких из подгрупп суммарного показателя 1. Сходные тенденции наблюдались на 12 неделе (фиг. 26-35).

3.0. Результаты анализа отвечающих пациентов.

Отвечающего за неделю пациента определяли как индивидуума, у которого происходило клинически значимое изменение симптомов от исходного уровня. Пороговые значения ответа или МСИО для изменения от исходного уровня обобщенно представлены в табл. 18.

Таблица 18. Пороговые значения ответа для изменения от
исходного уровня суммарного показателя и доменов симптомов

	Положительный ответ (Улучшение симптомов)	Отрицательный ответ (Ухудшение симптомов)
--	--	--

Суммарный показатель 1	-1,00	1,25
Суммарный показатель 2	-0,75	0,75
Чувство переполнения/раннее насыщение	-1,00	1,25
Вздутие	-0,75	1,00
Боль в верхней части живота	-1,25	1,25
Изжога	-1,00	1,25
Тошнота	-1,00	1,25
Рвота	-0,50	0,50

При рассмотрении изменения симптомов на протяжении периода лечения в течение 12 недель в среднем у индивидуумов достигался и сохранялся максимальный и стабильный ответ приблизительно через 6 недель после начала лечения.

Учитывая эти наблюдения, отвечающий индивидуум представляет собой любого индивидуума, являющегося отвечающим каждую неделю в течение по меньшей мере 6-12 недель и в течение по меньшей мере 3 из последних 4 недель лечения. Индивидуумов с отсутствующими данными за неделю (исключенные) определяли как не отвечающих в течение этой недели.

3.1. Суммарный показатель 1.

Более половины индивидуумов (54%), которым вводили велусетраг 5 мг, удовлетворяли определению отвечающих индивидуумов по суммарному показателю 1. Различие долей отвечающих индивидуумов между велусетрагом 5 мг (доля LS: 0,53) и плацебо (доля LS: 0,37) составляла 16%, что указывает на то, что индивидуумы в 1,9 раза более вероятно демонстрировали устойчивый клинический ответ в отношении симптомов для выборки для анализа ИТТ (табл. 16). Для еженедельно отвечающих индивидуумов велусетраг 5 мг имел более высокую частоту ответа относительно плацебо с 1 по 14 недели. Различия между велусетрагом 5 мг и плацебо были статистически значимыми на 1-4 неделях и 9 неделе.

Обратную тенденцию доза-ответ наблюдали в отношении как общего суммарного показателя для отвечающих индивидуумов, так и еженедельного суммарного показателя для отвечающих индивидуумов, по мере увеличения дозы частота ответа снижалась.

Таблица 19. Средневзвешенная доля положительных отвечающих индивидуумов
для суммарного показателя 1 (выборка для анализа ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Индивидуумы, отвечающие в течение по меньшей мере 6 из 12 недель (недели 1-12)				
Отвечающие индивидуумы, n 22 (0,17) (%)		33 (55,9)	26 (49,1)	27 (47,4)
LS-доля (SE)	0,37 (0,06)	0,54 (0,07)	0,49 (0,07)	0,44 (0,07)
Отношение шансов - (VEL/плацебо)		2,0	1,6	1,3
Значение p против плацебо	-	0,0691	0,2126	0,4518
Индивидуумы, отвечающие в течение по меньшей мере 6 из 12 недель (недели 1-12) и в течение по меньшей мере 3 недель (недели 9-12)				
Отвечающие индивидуумы, n 22 (37,3) (%)		32 (54,2)	24 (45,3)	27 (47,4)
LS-доля (SE)	0,37 (0,06)	0,53 (0,07)	0,45 (0,07)	0,44 (0,07)
Отношение шансов - (VEL/плацебо)		1,9	1,4	1,3
Значение p против плацебо	-	0,1044	0,4002	0,4680

3.2. Суммарный показатель 2.

Что касается суммарного показателя 1, более половины индивидуумов (54%), которым вводили велусетраг 5 мг, удовлетворяли определению отвечающих индивидуумов для суммарного показателя 2. Различие в доле отвечающих индивидуумов между велусетрагом 5 мг (LS-доля: 0,53) и плацебо (LS-доля: 0,33) составляло 20%, что указывает на то, что индивидуумы в 1,9 раза более вероятно демонстрировали устойчивый клинический ответ в отношении симптомов для выборки для анализа ИТТ (таблица 20). Для еженедельно отвечающих индивидуумов велусетраг 5 мг имел более высокую частоту ответа относительно плацебо с 1 по 14 недели. Различия между группой велусетрага 5 мг и группой плацебо были статистически значимыми на неделях 2, 3, 7, 10 и 12.

Таблица 20. Средневзвешенная доля положительных отвечающих индивидуумов для суммарного показателя 2 (выборка для анализа ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Индивидуумы, отвечающие в течение по меньшей мере 6 из 12 недель (недели 1-12)				
Отвечающие индивидуумы, n 24 (40,7)		34 (57,6)	27 (50,9)	29 (50,9)
(%)				
LS-доля (SE)	0,41 (0,07)	0,57 (0,07)	0,51 (0,07)	0,47 (0,07)
Отношение шансов -		1,9	1,5	1,3
(VEL/плацебо)				
Значение p против плацебо	-	0,0940	0,2861	0,5076
Индивидуумы, отвечающие в течение по меньшей мере 6 из 12 недель (недели 1-12) и в течение по меньшей мере 3 недель (недели 9-12)				
Отвечающие индивидуумы, n 20 (33,3)		32 (54,2)	23 (43,4)	28 (49,1)
(%)				
LS-доля (SE)	0,33 (0,06)	0,53 (0,07)	0,43 (0,07)	0,45 (0,07)
Отношение шансов -		2,2	1,5	1,6
(VEL/плацебо)				
Значение p против плацебо	-	0,0397	0,3235	0,2167

Улучшение показателя ответа наблюдали в обеих из ключевых подгрупп: диабетической и идиопатической. Различия в эффекте лечения (отношения шансов [OR] для велусетрага/плацебо) были сходными между 2 подгруппами для суммарного показателя 1 (1,8-2,0), но были более высокими в подгруппе пациентов с диабетическим заболеванием против идиопатического заболевания (2,3-2,6 против 1,6-1,9 соответственно) для суммарного показателя 2.

3.3. Подгруппа гастропареза.

В подгруппе диабетического гастропареза LS-доля отвечающих индивидуумов составляла 51% в группе 5 мг велусетрага для суммарного показателя 1 по сравнению с 37% в группе плацебо (OR: 1,8 [p=0,2871]).

Таблица 21. Средневзвешенная доля положительных отвечающих для суммарного показателя 1 (популяция диабетического гастропареза)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцениваемых	31	30	29	26
Отвечающие индивидуумы, n 12 (38,7)		16 (53,3)	13 (44,8)	13 (50,0)
(%)				
LS-доля (SE)	0,37 (0,09)	0,51 (0,09)	0,44 (0,09)	0,48 (0,10)
Отношение шансов -		1,8	1,3	1,6
(VEL/плацебо)				
Значение p против плацебо	-	0,2871	0,6021	0,4079

Для суммарного показателя 2 LS-доля отвечающих индивидуумов составляла 56% в группе 5 мг велусетрага по сравнению с 33% в группе плацебо (OR: 2,6 [p=0,0773]). Эффект лечения был более высоким у отвечающих пациентов для суммарного показателя 2 в подгруппах диабетического заболевания, как обобщенно представлено в табл. 22.

Таблица 22. Средневзвешенная доля положительных
отвечающих индивидуумов для суммарного показателя 2
(популяция с диабетическим гастропарезом)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцениваемых	31	30	29	26
Отвечающие индивидуумы, n 11 (35,5) (%)		18 (60,0)	10 (34,5)	13 (50,0)
LS-доля (SE)	0,33 (0,08)	0,56 (0,10)	0,31 (0,09)	0,45 (0,10)
Отношение шансов - (VEL/плацебо)		2,6	0,9	1,7
Значение p против плацебо	-	0,0773	0,8690	0,3383

3.4. Подгруппа идиопатического гастропареза.

В подгруппе идиопатического гастропареза LS-доля отвечающих индивидуумов составила 54% в группе 5 мг велусетрага для суммарного показателя 1 по сравнению с 38% индивидуумов в группе плацебо (OR: 2,0 [p=0,2224]).

Таблица 23. Средневзвешенная доля отвечающих индивидуумов для
суммарного показателя 1 (популяция идиопатического гастропареза)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцениваемых	28	29	24	31
Отвечающие индивидуумы, n 10 (35,7) (%)		16 (55,2)	11 (45,8)	14 (45,2)
LS-доля (SE)	0,38 (0,09)	0,54 (0,09)	0,48 (0,11)	0,41 (0,09)
Отношение шансов - (VEL/плацебо)		2,0	1,5	1,1
Значение p против плацебо	-	0,2224	0,4937	0,8158

Для суммарного показателя 2, LS-доля отвечающих индивидуумов составила 50% в группе 5 мг велусетрага по сравнению с 34% индивидуумов в группе плацебо (OR: 1,9 [p=0,2469]) (табл. 21).

Таблица 24. Средневзвешенная доля положительно отвечающих
индивидуумов для суммарного показателя 2 (популяция
идиопатического гастропареза)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцениваемых	28	29	24	31
Отвечающие индивидуумы, n 9 (32,1) (%)		14 (48,3)	13 (54,2)	15 (48,4)
LS-доля (SE)	0,34 (0,09)	0,50 (0,10)	0,58 (0,11)	0,45 (0,09)
Отношение шансов - (VEL/плацебо)		1,9	2,7	1,6
Значение p против плацебо	-	0,2469	0,1039	0,3985

3.5. Испытания эвакуации содержимого желудка.

В целом, результаты среднего сохранения GES на 28 сутки были более высокими в группе плацебо (диапазон: 26,0-81,2%) по сравнению с 3 группами лечения велусетрагом.

Результаты среднего сохранения GES снижались с течением времени во всех группах, причем наиболее низкий результат сохранения в течение 4 ч возникал в группе 30 мг велусетрага (9,5%). Результаты GES на 28 сутки представлены в табл. 25.

Таблица 25. Обобщение сохранения GES на 28 сутки по часам
(выборка для анализа ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Сохранение в течение 1 часа (%)				
Оцениваемые, n	23	23	19	21
Среднее значение (SD)	81,2 (12,0)	71,6 (15,9)	65,3 (24,6)	68,8 (14,6)
Медиана	84,0	78,0	70,0	64,0
01, 03	70,0, 90,0	65,0, 81,4	50,4, 85,0	60,0, 81,9
Min, Max	59,7, 98,1	29,0, 95,0	-5,0, 92,0	43,3, 98,0
LS-среднее (SE)	78,5 (5,2)	68,4 (4,4)	61,0 (5,7)	66,3 (5,6)
LS-среднее отличие (SE)	-	-10,2 (5,3)	-17,5 (5,6)	-12,3 (5,8)
95% CI для LS-среднего - отличия	-	-20,8, 0,4	-28,7, -6,4	-23,8, -0,7
Значение p против плацебо	-	0,0597	0,0025	0,0374
Сохранение в течение 2 часов (%)				
Оцениваемые, n	23	23	19	21
Среднее значение (SD)	62,2 (18,0)	43,3 (23,2)	40,8 (30,7)	40,6 (20,0)
Медиана	67,5	42,0	37,6	38,0
01, 03	53,0, 75,7	20,0, 60,3	13,0, 66,0	29,0, 56,0
Min, Max	20,5, 84,5	12,0, 84,0	0,7, 95,0	5,0, 76,0
LS-среднее (SE)	59,7 (5,3)	41,9 (4,7)	36,1 (5,5)	37,2 (5,4)
LS-среднее отличие (SE)	-	-17,9 (7,0)	-23,7 (7,3)	-22,5 (7,4)
95% CI для LS-среднего - отличия	-	-31,8, -4,0	-38,2, -9,2	-37,3, -7,9
Значение p против плацебо	-	0,0123	0,0017	0,0031
Сохранение в течение 3 часов (%)				
Оцениваемые, n	16	15	11	20
Среднее значение (SD)	45,7 (19,7)	22,4 (22,0)	17,0 (18,4)	17,9 (14,2)
Медиана	45,1	19,0	3,7	12,0
01, 03	32,0, 61,0	5,7, 35,0	3,0, 34,1	7,5, 26,5
Min, Max	7,0, 78,0	0,0, 69,0	1,0, 53,0	1,3, 47,0
LS-среднее (SE)	45,5 (4,6)	23,1 (4,5)	26,2 (4,9)	19,7 (4,8)
LS-среднее отличие (SE)	-	-22,5 (6,3)	-19,3 (6,7)	-25,9 (6,6)
95% CI для LS-среднего - отличия	-	-35,1, -9,9	-32,6, -6,1	-39,1, -12,6
Значение p против плацебо	-	0,0007	0,0048	0,0002
Сохранение в течение 4 часов (%)				
Оцениваемые, n	23	23	20	21
Среднее значение (SD)	26,0 (18,1)	10,6 (14,6)	10,8 (20,6)	9,5 (13,2)
Медиана	23,3	3,1	2,3	3,1
01, 03	8,1, 44,0	1,0, 16,0	1,0, 14,5	1,6, 12,0
Min, Max	0,0, 55,0	0,0, 60,0	0,0, 90,0	0,0, 45,0
LS-среднее (SE)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
LS-среднее отличие (SE)	-	-16,1 (5,0)	-13,4 (5,2)	-17,2 (5,4)

Таблица 26. Обобщенные результаты для сохранения GES на 28
сутки по часам (выборка для анализа ИТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
95% CI для LS-среднего - отличия		-26,0, -6,2	-23,9, -3,0	-27,8, -6,5
Значение p против плацебо	-	0,0017	0,0123	0,0020

Сдвиг тяжести GES от скрининга обобщенно представлен в табл. 27. При сравнении исходных величин GES и величин GES=на 28 сутки через 4 ч только у 3% индивидуумов в группах лечения велусетрагом происходило ухудшение по сравнению с 30% в группе плацебо.

Таблица 27. Сдвиг тяжести GES относительно скрининга
(выбора для анализа ИТТ) После исходного уровня: сутки 28

	Исходная величина	<10	10, <20	20, <35	35	Total
Плацебо (N=23)	10, <20	0	0	7	0	7
	20, <35	0	0	8	0	8
	35	0	0	8	0	8
	Total	0	0	23	0	23
VEL 5 мг (N=23)	10, <20	3	4	0	0	7
	20, <35	4	4	0	0	8
	35	3	5	0	0	8
	Total	10	13	0	0	23
VEL 15 мг (N=20)	10, <20	2	-	2	0	5
	20, <35	4	0	-	0	5
	35	7	1	2	0	10
	Total	13	2	5	0	20
VEL 30 мг (N=21)	10, <20	6	0	0	0	6
	20, <35	8	0	0	0	8
	35	1	6	0	0	7
	Total	15	6	0	0	21

3.6. Обобщение эффективности в отношении эвакуации содержимого желудка.

В качестве вторичного результата оценивали изменение эвакуации содержимого желудка для подгруппы индивидуумов, которых подвергали GES в ходе скрининга и которые завершили GES на 28 сутки (приблизительно половина индивидуумов в каждой группе лечения). Результаты обобщенно представлены в табл. 28.

У всех индивидуумов в группе плацебо эвакуация содержимого желудка была замедленной на 28 сутки без нормализации их замедления. Нормализацию определяли как не удовлетворение критериям замедления эвакуации содержимого желудка (>10% удержание через 4 ч согласно GES). В противоположность этому, с использованием оценке через 4 ч все 3 уровня дозы велусетрага приводили к выраженным и заметным долям индивидуумов с нормализацией функции желудка, 44, 65 и 71% индивидуумов для групп 5, 15 и 30 мг велусетрага соответственно.

Таблица 28. Обобщение процентного удержания через 4 ч согласно сцинтиграфии эвакуации содержимого желудка (подгруппа индивидуумов со сцинтиграфией на 28 сутки)

	Плацебо (N=23)	VEL 5 мг (N=23)	VEL 15 мг (N=20)	VEL 30 мг (N=21)
LS среднее изменение от исходного уровня (SE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Замедление GES "нормальное" через 4 часа (<10%), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
Замедление GES "мягкое" через 4 часа (≥10, <20%), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Замедление GES "умеренное" через 4 часа (≥20, <35%), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
Замедление GES "тяжелое" через 4 часа (≥35%), n (%)	0	0	0	0
Значение p против плацебо		<0,0001	<0,0001	<0,0001

4.0. Анализ безопасности.

4.1. Неблагоприятные явления.

Обзор возникших на фоне лечения неблагоприятных явлений приведен в таблице 29. Возникшие на фоне лечения неблагоприятные явления были описаны по меньшей мере у 50% индивидуумов в каждой группе лечения; доля была наиболее низкой в группе велусетрага 30 мг (50,0%). Большинство неблагоприятных явлений были мягкими и не связаны с исследуемым лекарственным средством. Встречаемость неблагоприятных явлений, ведущих к прекращению лечения исследуемым лекарственным средством, была низкой, и ни одно из возникших на фоне лечения неблагоприятных явлений не привело к смерти в ходе исследования. Велусетраг 5 мг приводил к наиболее низкой частоте прекращения лечения лекарственным средством вследствие неблагоприятного явления, умеренных или тяжелых неблагоприятных явлений, а также частоты неблагоприятных явлений, сочтенных возможно связанными с исследуемым лекарственным средством.

Таблица 29. Обобщение возникших на фоне лечения неблагоприятных явлений

	Плацебо (N=23)	VEL 5 мг (N=23)	VEL 15 мг (N=20)	VEL 30 мг (N=21)
LS среднее изменение от исходного уровня (SE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Замедление GES "нормальное" через 4 часа (<10%), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
Замедление GES "мягкое" через 4 часа (≥10, <20%), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Замедление GES "умеренное" через 4 часа (≥20, <35%), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
Замедление GES "тяжелое" через 4 часа (≥35%), n (%)	0	0	0	0
Значение p против плацебо		<0,0001	<0,0001	<0,0001

4.2. Исследование безопасности и переносимости.

Всего 232 индивидуумам либо с идиопатическим, либо с диабетическим гастропарезом, вводили по меньшей мере одну дозу велусетрага. Не было описано значительных неблагоприятных явлений в исследовании DIGEST I.

Неклинические и клинические данные служат в поддержку потенциала велусетрага для лечения гастропареза. Поскольку велусетраг является высокоселективным агонистом рецептора 5-HT₄ с в 3000 раз более высокой присущей ему активностью в отношении рецептора 5-HT₄ против рецептора 5-HT₃ и в 70 раз более высокой присущей ему активностью относительно других подтипов серотонинергических рецепторов, существует низкая вероятность, что в случае велусетрага будут наблюдаться неблагоприятные реакции, ассоциированных с другими подтипами HT. Велусетраг имеет низкий риск неспецифических эффектов без эффектов на тонус коронарных артерий (среди множества видов, включая человека) или агрегацию тромбоцитов.

Велусетраг был в основном хорошо переносимым без признаков сигналов безопасности исходя из

полученных данных. Велусетраг продемонстрировал улучшение всех основных симптомов гастропареза у индивидуумов как с идиопатическим, так и с диабетическим гастропарезом. Не наблюдалось признаков тахифилаксии или снижения эффекта лечения на протяжении терапии в течение 12 недель, что указывает на то, что велусетраг может обеспечивать первую хроническую поддерживающую терапию симптомов гастропареза.

Велусетраг дает возможность обеспечивать пациентам с гастропарезом надежный пероральный вариант лечения один раз в сутки для улучшения их симптомов, замедления эвакуации содержимого желудка и общего качества их жизни и потенциального снижения общей смертности, ассоциированной с заболеванием.

В общем, лечение велусетрагом приводило к численному улучшению всех основных симптомов гастропареза: чувство переполнения/раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота, изжога, тошнота и рвота. Обратный ответ на дозу наблюдался в большинстве доменов симптомов для GCSI-24H и PRO GRS, где группа 5 мг имела наибольшее снижение симптомов по сравнению с группами доз 15 и 30 мг. Паттерн обратного ответа на дозу также наблюдался в отношении суммарных показателей. Только доза 5 мг продемонстрировала номинальное статистическое улучшение относительно плацебо в отношении суммарных показателей.

Велусетраг 5 мг продемонстрировал номинально статистически значимые отличия (снижение, начинающееся улучшение) общего показателя GCSI-24H через 4 недели (-0,4 балла [95% CI: -0,75, -0,03; $p=0,0327$] по сравнению с плацебо (запланированный конечный результат). На 12 неделе снижение по сравнению с плацебо было численным (-0,3 балла [95% CI: -0,73, 0,10; $p=0,1331$]).

Велусетраг 5 мг продемонстрировал статистически значимые отличия суммарного показателя 1 GRS на 4 неделе (-0,4 балла [95% CI: -0,72, -0,08; $p=0,0143$]) по сравнению с плацебо. Числовой эффект сохранялся на 12 неделе (конец терапии) (-0,4 балла [95% CI: -0,75, 0,01; $p=0,0536$]). Велусетраг 5 мг продемонстрировал численные отличия суммарного показателя 2 GRS на 4 неделе (-0,1 балла [95% CI: -0,38, 0,09; $p=0,2240$]) по сравнению с плацебо. На 12 неделе наблюдались числовые снижения (-0,2 балла [95% CI: -0,43, 0,03; $p=0,0841$]) по сравнению с плацебо.

Кроме того, велусетраг в суточной дозе 5 и 15 мг продемонстрировал большее снижение баллов общего показателя GCSI-24H, что соответствует более высокой эффективности, в подгруппе пациентов с идиопатическим заболеванием, чем в подгруппе диабетических пациентов. Снижение, составляющее 0,3 балла, наблюдалось через 14 недель после лечения 5 мг в подгруппе идиопатического заболевания и снижение 0,3 балла наблюдалось через 8 недель после лечения 15 мг.

Посредством анализа суммарных показателей GRS группа велусетрага 5 мг имела уровень отвечающих индивидуумов (определяемый как наличие по меньшей мере 1-бального улучшения от исходного уровня в течение по меньшей мере 6-12 недель и по меньшей мере 3 из последних 4 недель лечения) 53% для суммарного показателя GRS 1 по сравнению с 37% для плацебо, что приводит к 16% улучшению различия долей или отношений шансов 1,9 (т.е. у индивидуумов с дозой велусетрага 5 мг была вероятность в 1,9 раза выше наблюдать клинически значимое снижение показателей симптомов, чем в случае плацебо, для выборки для анализа ИТТ). Аналогично, для суммарного показателя GRS различие долей (показателей ответа) между группой велусетрага 5 мг и группой плацебо составило 20% причем индивидуумы имели в 2,2 раза более высокую вероятность клинически значимого снижения показателей симптомов относительно плацебо для выборки для анализа ИТТ. Различия долей отвечающих индивидуумов были численными и не статистически мощными для достоверных заключений.

Велусетраг 5 мг продемонстрировал улучшение симптомов в виде чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия, боли в верхней части живота, изжоги, тошноты и рвоты. В группе велусетрага 5 мг наблюдалось изменение от исходного уровня каждого симптома в пределах первой недели, и оно продолжало улучшаться до 6 недели, стабилизируясь до 12 недели (конец терапии). Не наблюдали эффекта тахифилаксии. Более высокие эффекты наблюдались для суммарного показателя 1 GRS относительно суммарного показателя 2, как отмечалось в домене индивидуального симптома, где тошнота и рвота были наименее измененными доменами симптомов, вероятно вследствие низких исходных показателей этих доменов, хотя отмечались тенденции к улучшению этих двух симптомов.

Улучшение симптомов наблюдалось в обеих ключевых подгруппах (диабетический гастропарез и идиопатический гастропарез). Изменение от исходного уровня суммарного показателя 1 GRS для каждой группы лечения продемонстрировало отсутствие отличий между подгруппами (-1,5 балла для диабетической группы и -1,5 балла для идиопатической группы). Сходный паттерн наблюдался в отношении суммарного показателя 2 GRS, где происходило от отсутствия до минимального отличия от исходного уровня в группах велусетрага по сравнению с группой плацебо. Однако отличие наблюдалось в ответе на плацебо, где диабетическая подгруппа имела более высокий ответ на плацебо относительно идиопатической подгруппы, что приводило к более высокому эффекту лечения в идиопатической подгруппе, хотя не было отличий в исходном уровне или изменения от исходного уровня между двумя 2 подгруппами.

В целом, для индивидуумов, которых квалифицировали по критериям GES и которые имели подпадающую оценку GES на 28 сутки, процентное сохранение через 4 ч (LS среднее значение [$\pm$ SE]) было более высоким в группе плацебо (29,5% [4,0%]) по сравнению с группами лечения велусетрагом (диапа-

зон: от 12,4 [4,3] до 16,1% [4,2%] дозозависимым образом), что означает более высокое замедление эвакуации содержимого желудка в группе плацебо относительно групп велусетрага на 28 сутки. Все 3 уровня доз велусетрага продемонстрировали нормализацию эвакуации содержимого желудка, определяемую как процент удержания в желудке через 4 ч <10% у статистически более высокого количества индивидуумов (44-71% дозозависимым образом) по сравнению с плацебо (0%).

В то время как настоящее изобретение описано применительно к конкретным его аспектам или вариантам осуществления специалистам в данной области будет понятно, что различные изменения могут быть внесены или эквиваленты могут быть заменены без отклонения от истинной сущности и объема изобретения. Кроме того, в степени, допускаемой применимым патентными нормами и правилами, все публикации, патенты и патентные заявки, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок в полном объеме в той же степени, как если бы каждый индивидуальный документ был включен в настоящее описание в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гидрокси-3-(метансульфонилметиламино)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты (велусетраг) или его фармацевтически приемлемой соли для предупреждения, смягчения, ослабления, облегчения или лечения одного или нескольких основных симптомов гастропареза, состоящих из чувства переполнения в животе после приема пищи, раннего насыщения, вздутия живота, боли в верхних отделах брюшной полости, изжоги, тошноты и рвоты у пациента-человека с диабетическим или идиопатическим заболеванием, причем велусетраг вводят в дозе 5 мг/сутки в течение периода лечения, который составляет одну неделю или более.

2. Применение по п.1, где период лечения составляет две, четыре, восемь или двенадцать недель.

3. Применение по п.1, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты.

4. Применение по п.1, где велусетраг имеет кристаллическую форму и/или форму гидрата.

5. Применение по п.1, где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у пациентов с идиопатическим заболеванием составляет более 0,6 балла на 4 неделе при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо, или где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у пациентов с идиопатическим заболеванием составляет более 0,6 балла на 8 неделе при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо, или где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у пациентов с идиопатическим заболеванием сохраняется на протяжении времени лечения при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо.

6. Применение по п.1, где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у диабетических пациентов составляет более 0,2 балла на 4 неделе при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо, или где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у диабетических пациентов составляет более 0,1 балла на 8 неделе при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо, или где изменение от исходного уровня среднего составного показателя GCSI-24 Н ежедневно и за 7 дней у диабетических пациентов сохраняется на протяжении периода лечения при суточной дозировке 5 мг велусетрага по сравнению с плацебо.

7. Применение по п.1, где введение велусетрага обеспечивает улучшение по меньшей мере на 1 балл от исходного уровня индивидуального компонента GRS за время лечения.

8. Применение по п.1, где симптомы представляют собой чувство переполнения/раннее насыщение, вздутие, боль в верхней части живота, изжогу или их различные комбинации с общим показателем GRS выше 0,4 по сравнению с плацебо.

9. Применение по п.1, где изменение общего показателя симптомов GRS от исходного уровня происходит в отношении уровня общей нагрузки симптомами от тяжелых симптомов до умеренных/мягких симптомов или от мягких до умеренных симптомов.

10. Применение по любому из пп.1-9, где лечение велусетрагом или его фармацевтически приемлемой солью у пациента-человека не вызывает значительного повышения гипергликемии или уровня глюкозы в крови.

11. Применение по любому из пп.1-10, где велусетраг вводят перорально, парентерально, буккально, сублингвально, ректально, внутрибрюшинным путем или эндотрахеальным путем.

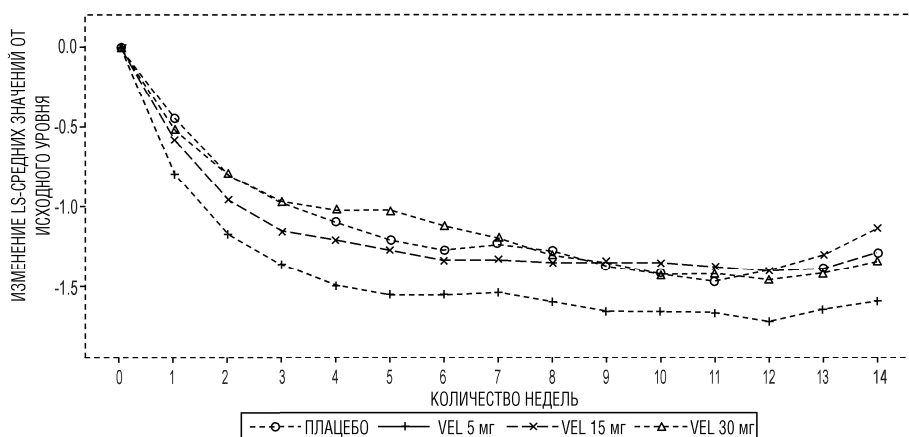
12. Применение по п.11, где парентеральное введение осуществляют путем инфузии, инъекции, имплантации или чрескожным путем.

13. Применение по п.12, где чрескожное введение является подкожным, внутримышечным, внутривенным, трансдермальным или имплантационным.

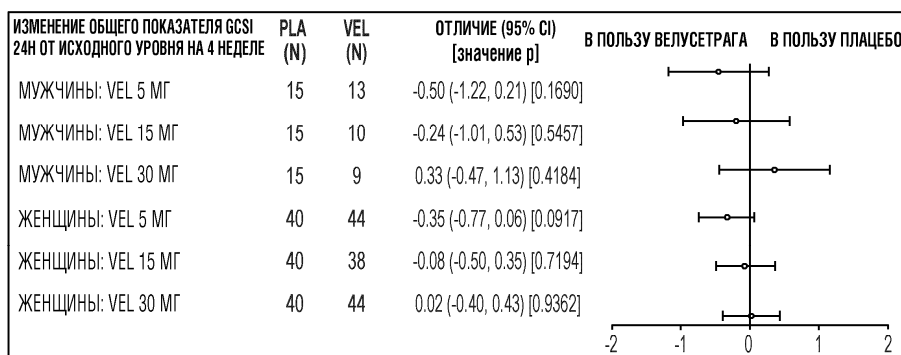
14. Применение по п.11, где велусетраг вводят перорально в форме жидкости, капсулы, таблетки, жевательной таблетки или растворимой пленки.

15. Применение по п.11, где велусетраг вводят парентерально в форме жидкости, твердого вещества или геля.

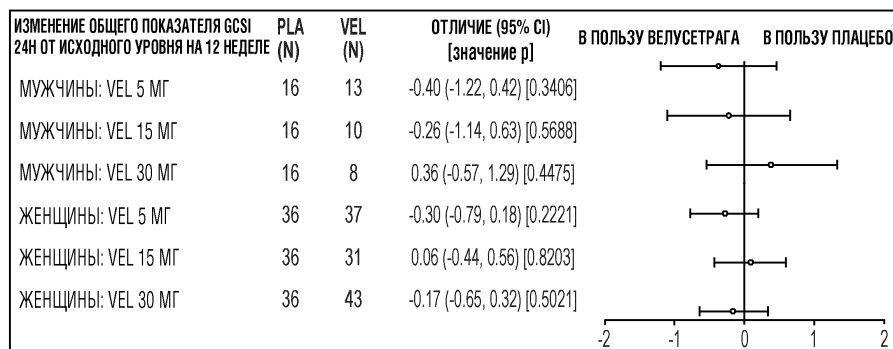
16. Применение по любому из пп.1-15, где велусетраг принимают перорально с приемом пищи или без него.



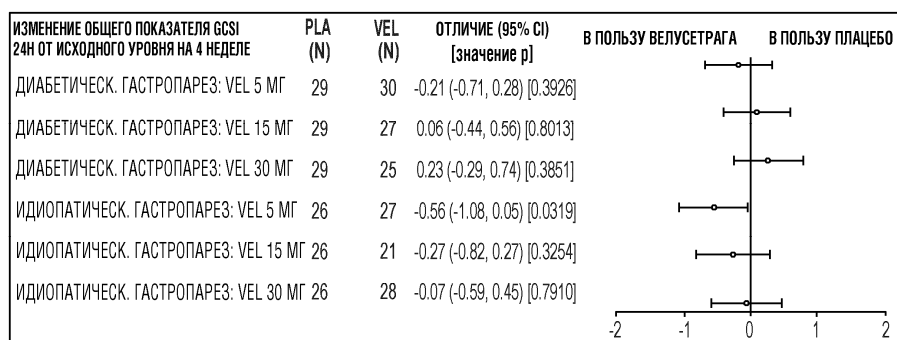
Фиг. 1



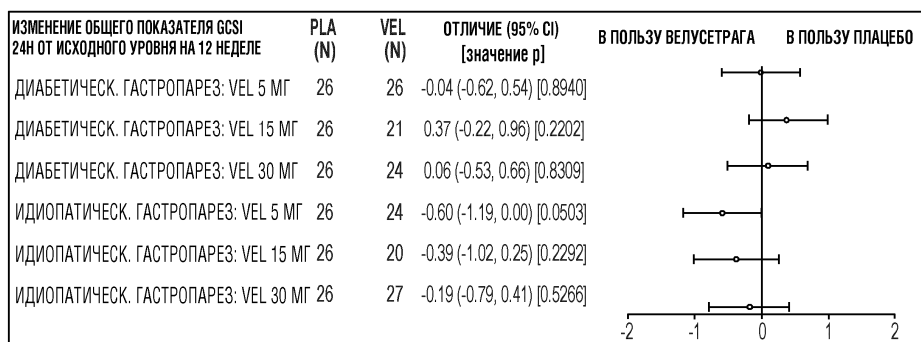
Фиг. 2А



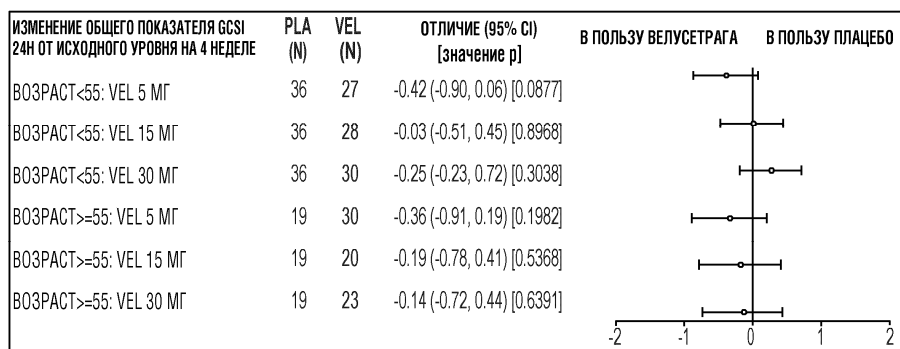
Фиг. 2В



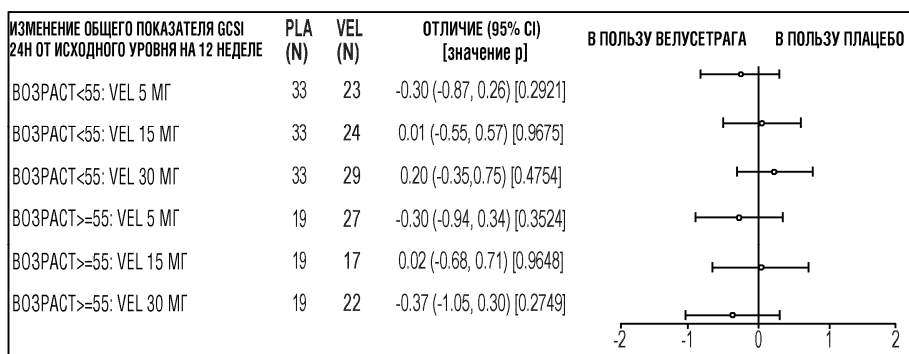
Фиг. 3А



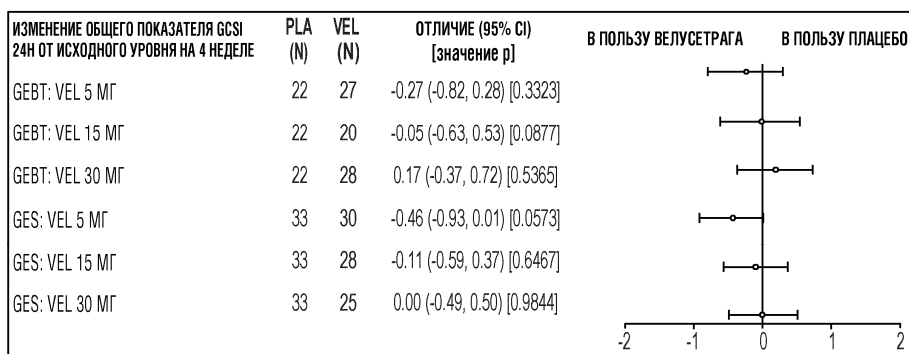
Фиг. 3В



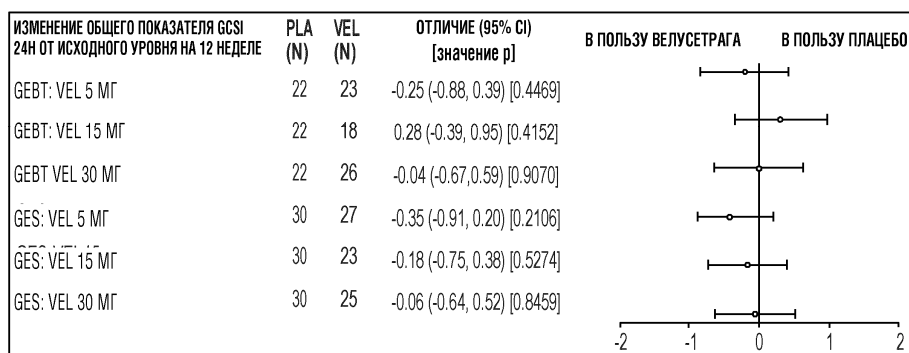
Фиг. 4А



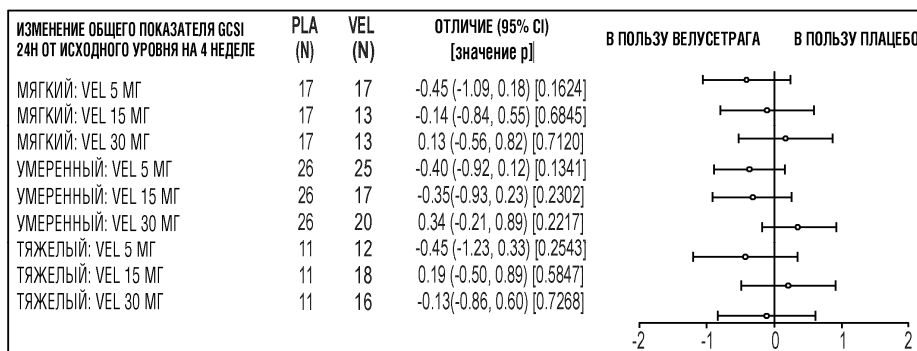
Фиг. 4В



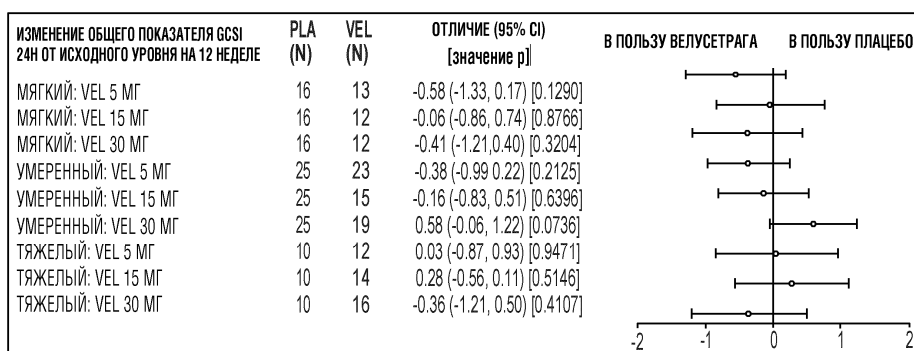
Фиг. 5А



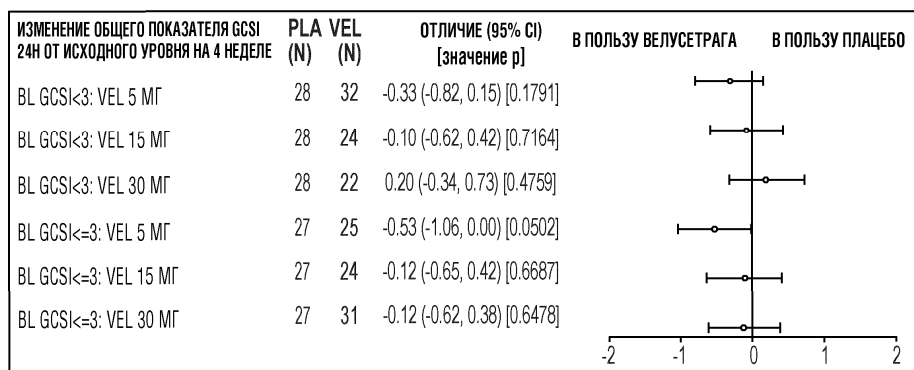
Фиг. 5В



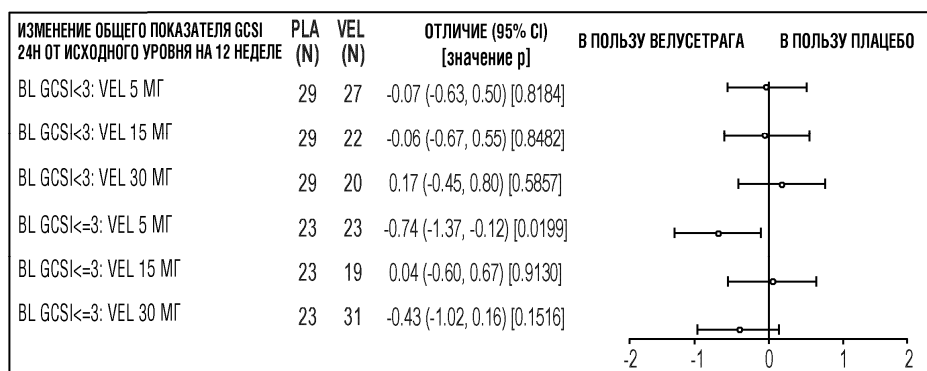
Фиг. 6А



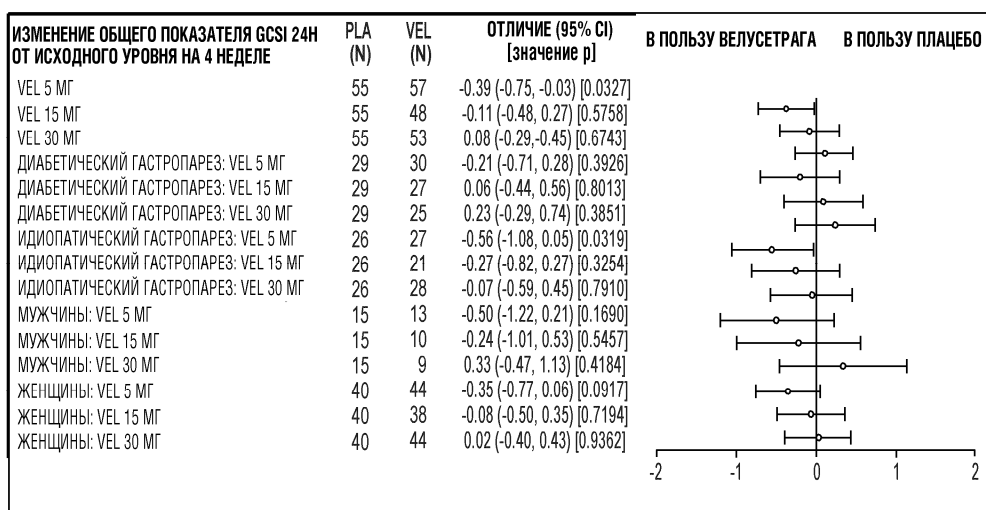
Фиг. 6В



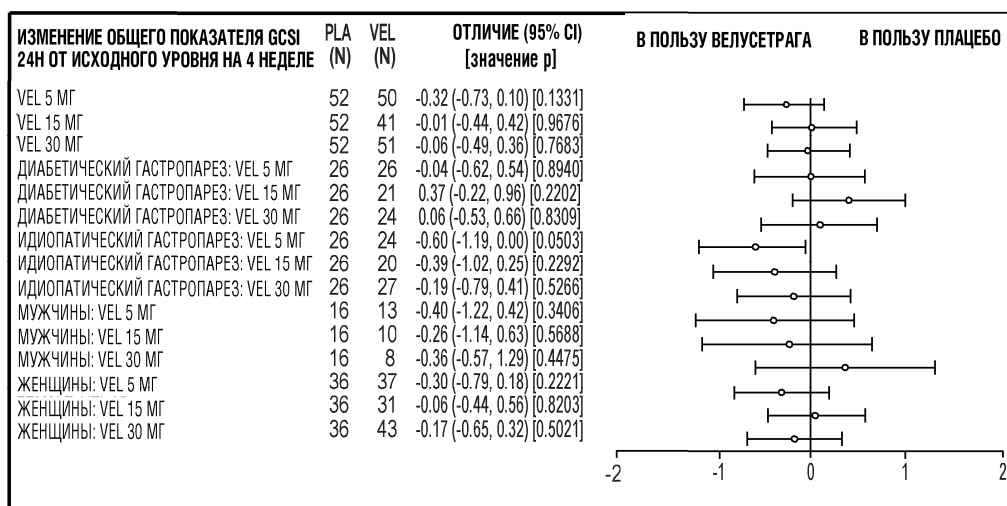
Фиг. 7А



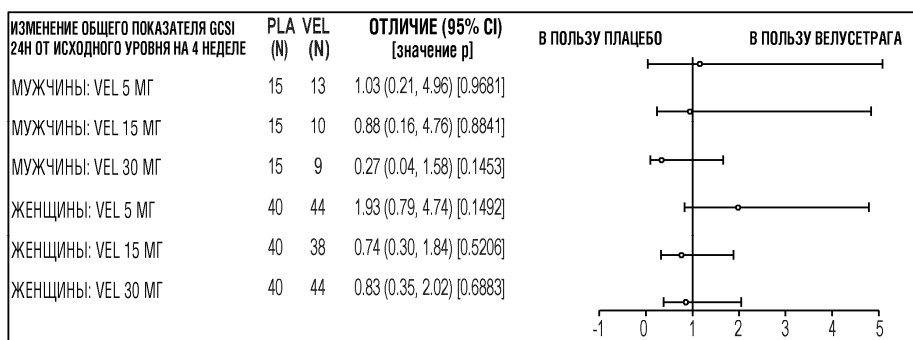
Фиг. 7В



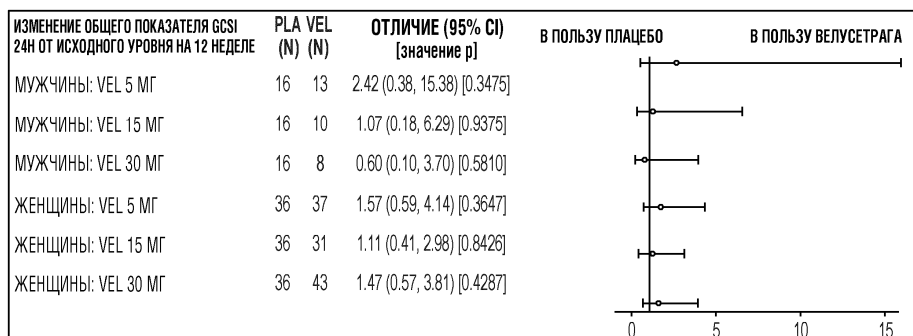
Фиг. 8А



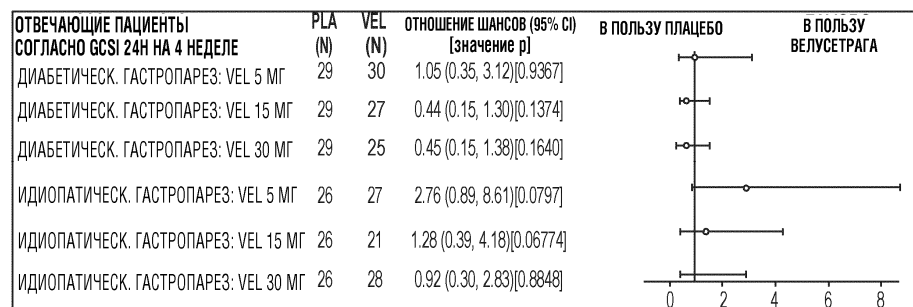
Фиг. 8В



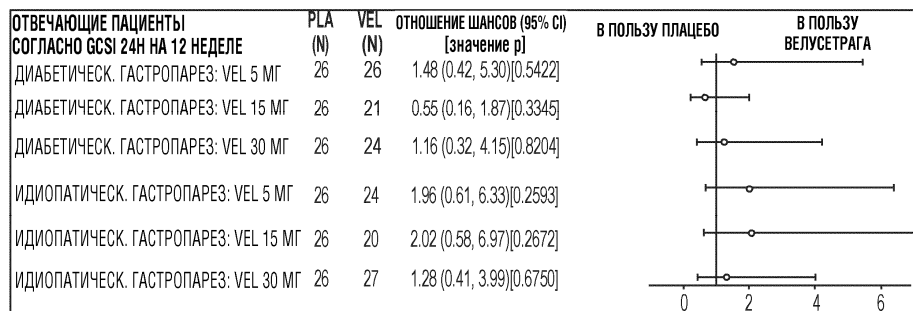
Фиг. 9А



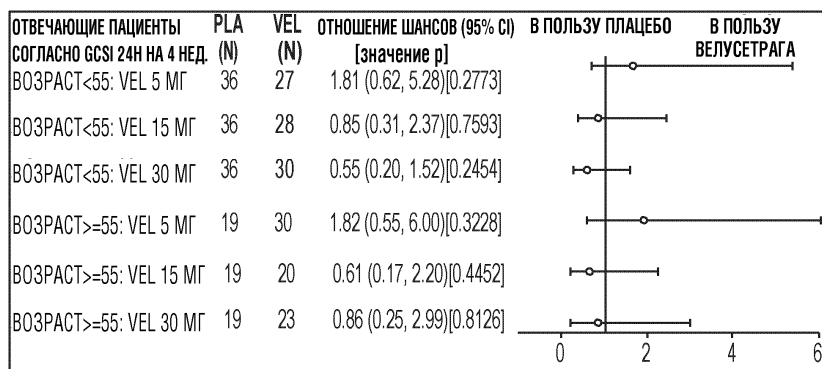
Фиг. 9В



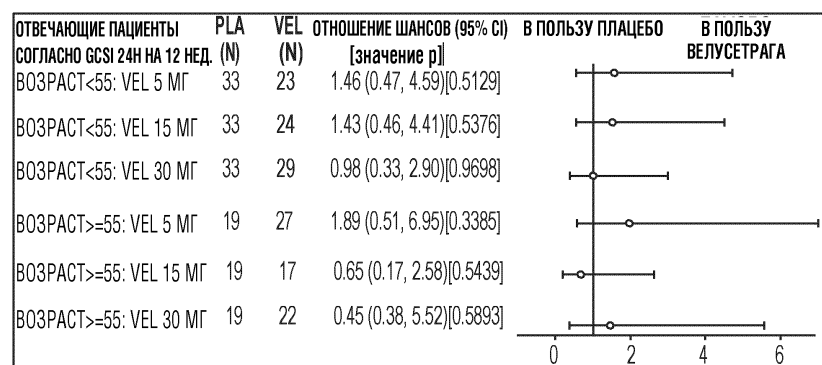
Фиг. 10А



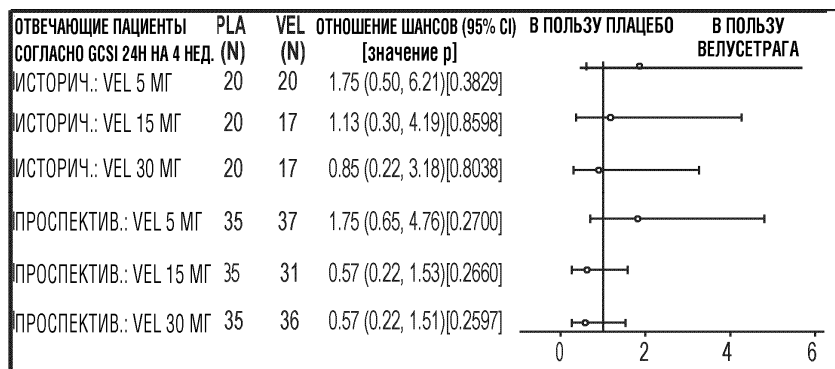
Фиг. 10В



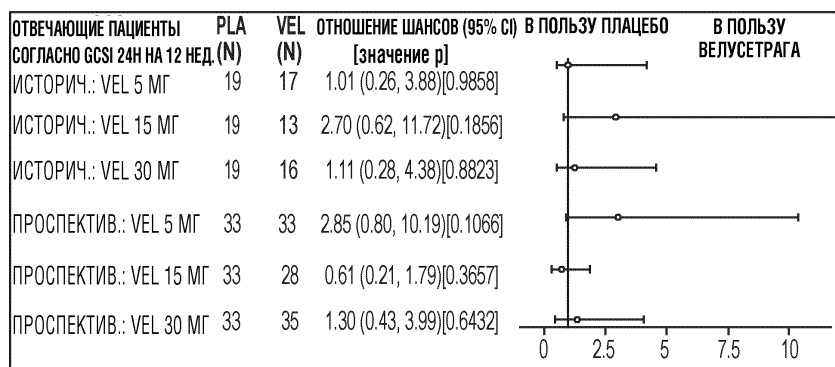
Фиг. 11А



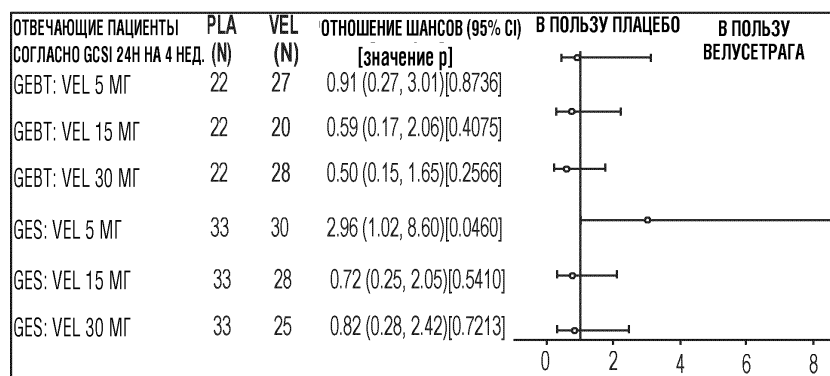
Фиг. 11В



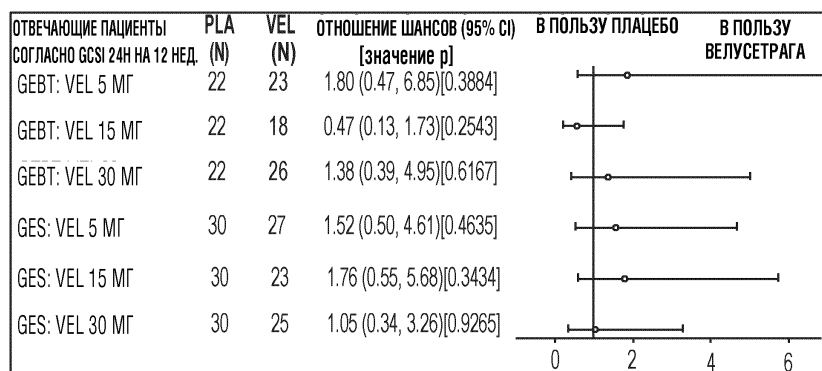
Фиг. 12А



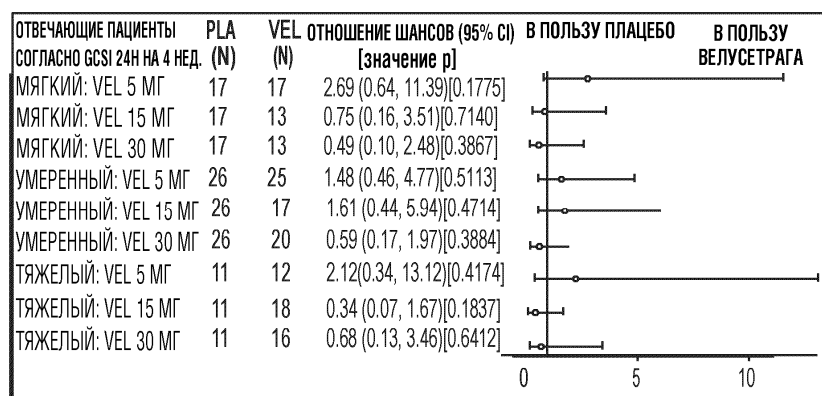
Фиг. 12В



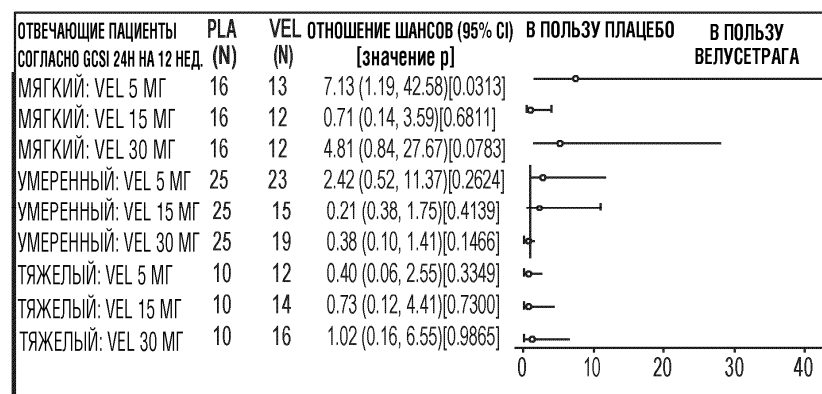
Фиг. 13А



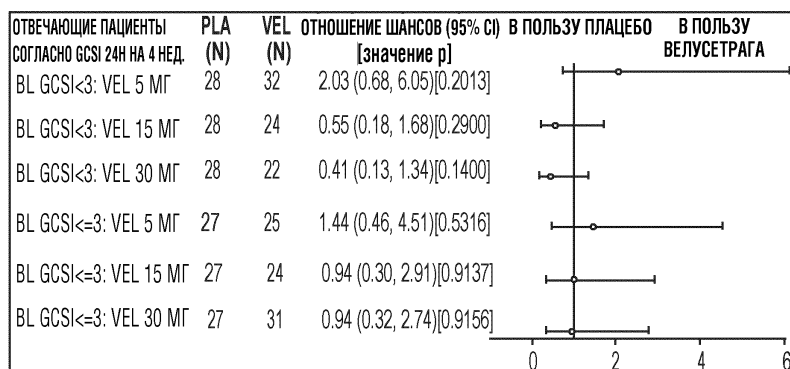
Фиг. 13В



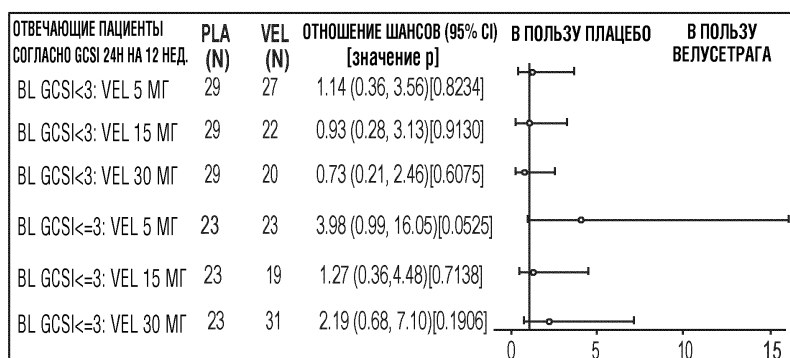
Фиг. 14А



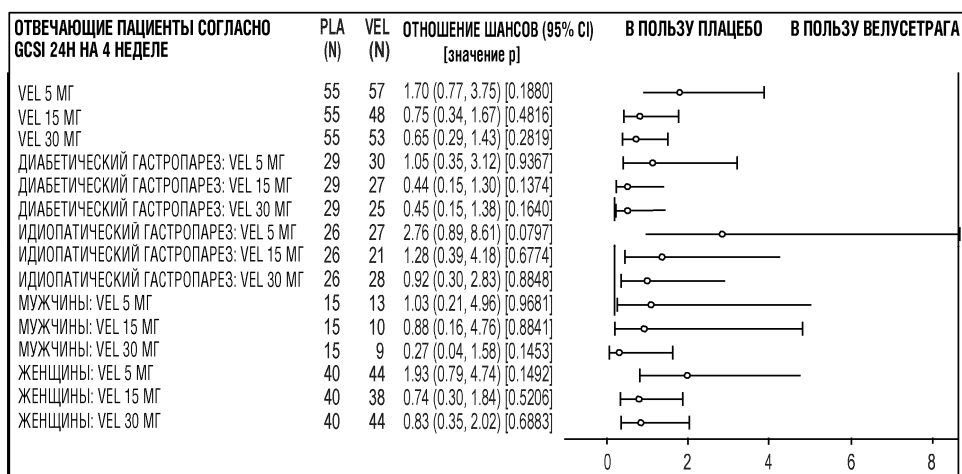
Фиг. 14В



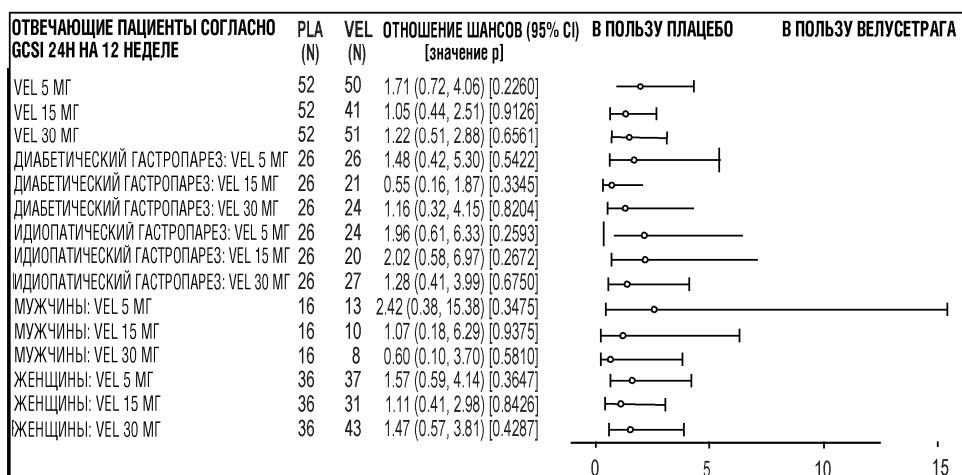
Фиг. 15А



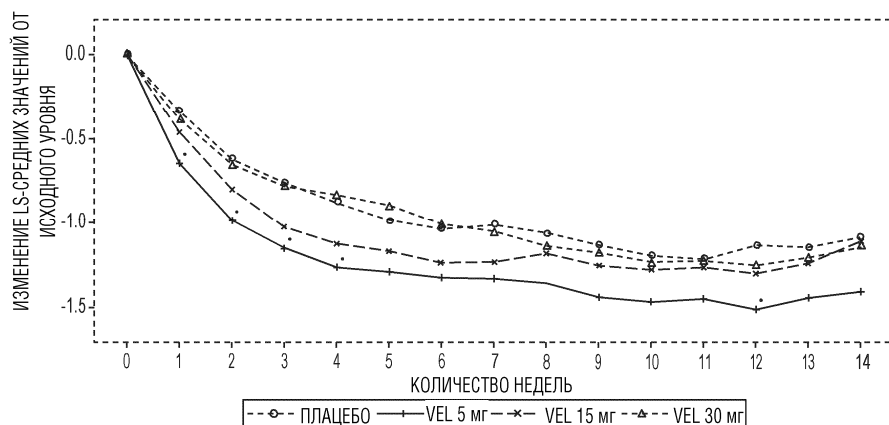
Фиг. 15В



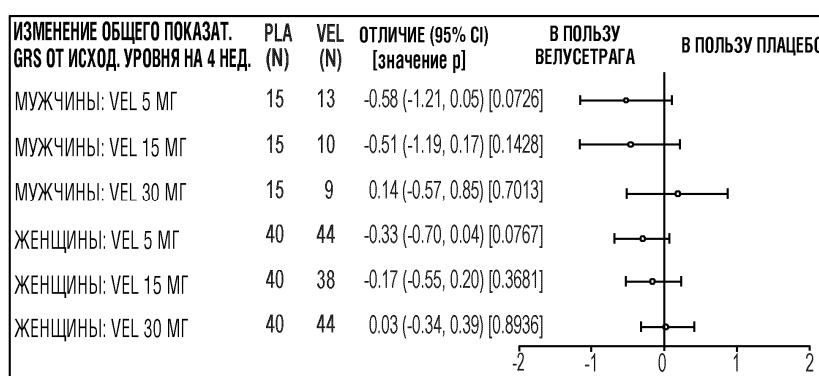
Фиг. 16А



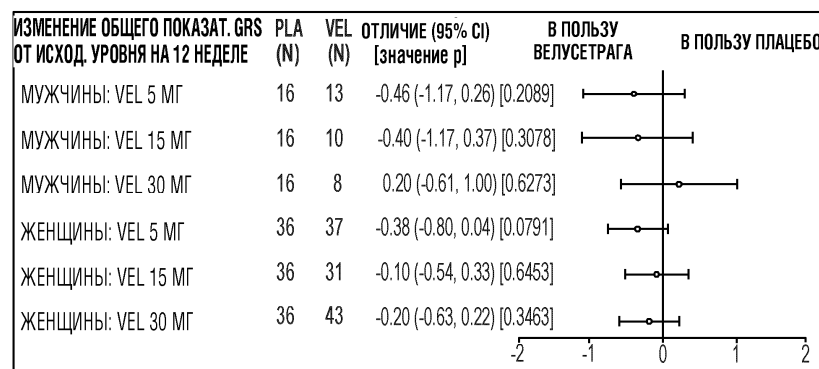
Фиг. 16В



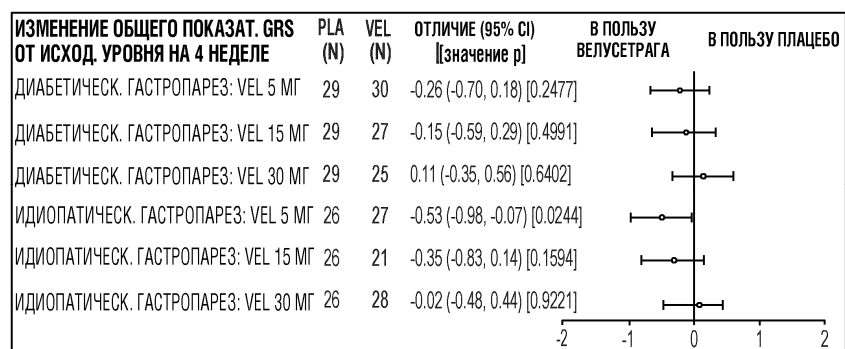
Фиг. 17



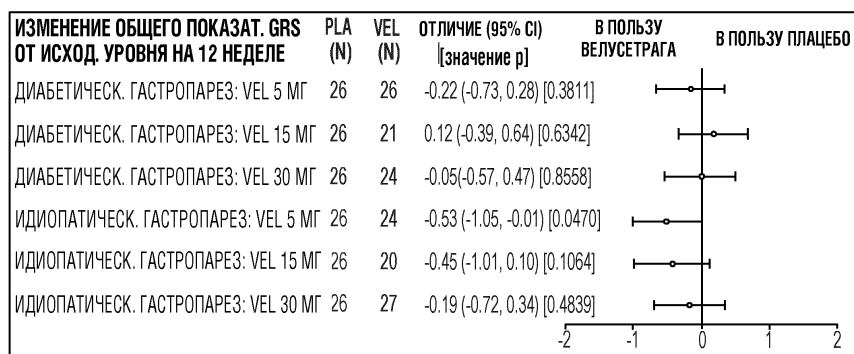
Фиг. 18А



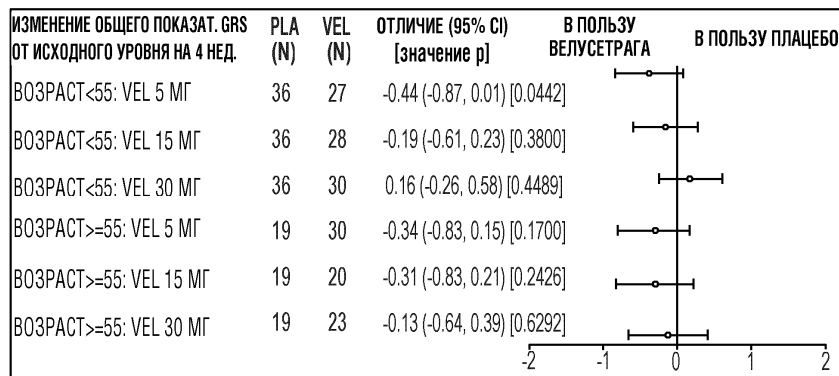
Фиг. 18В



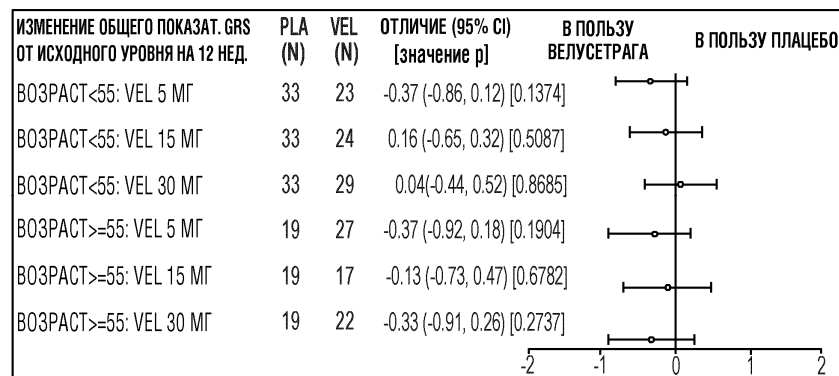
Фиг. 19А



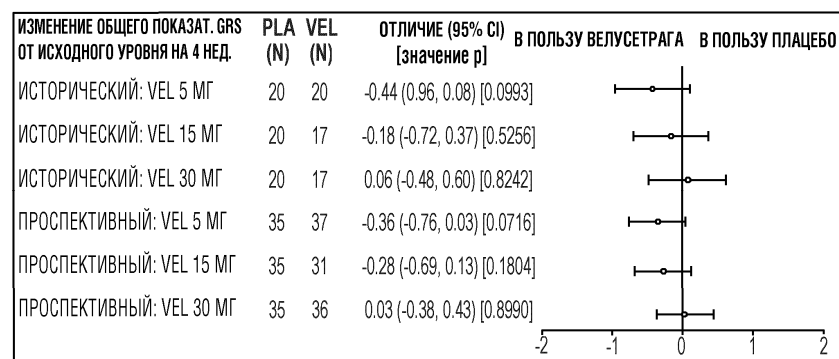
Фиг. 19В



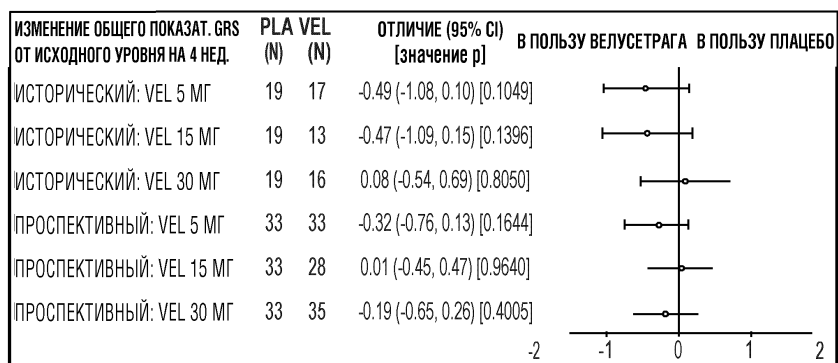
Фиг. 20А



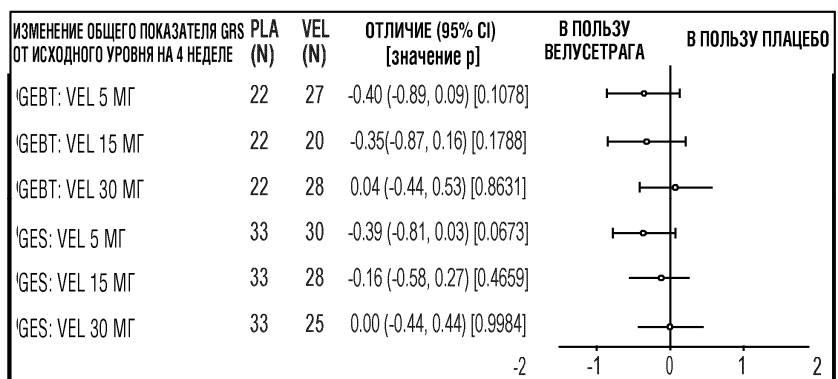
Фиг. 20В



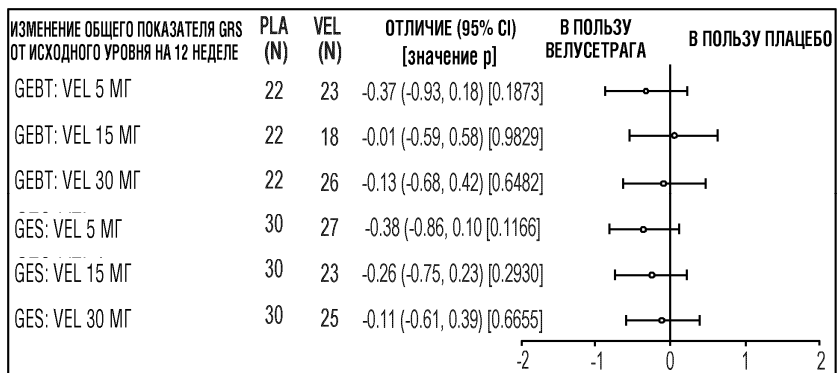
Фиг. 21А



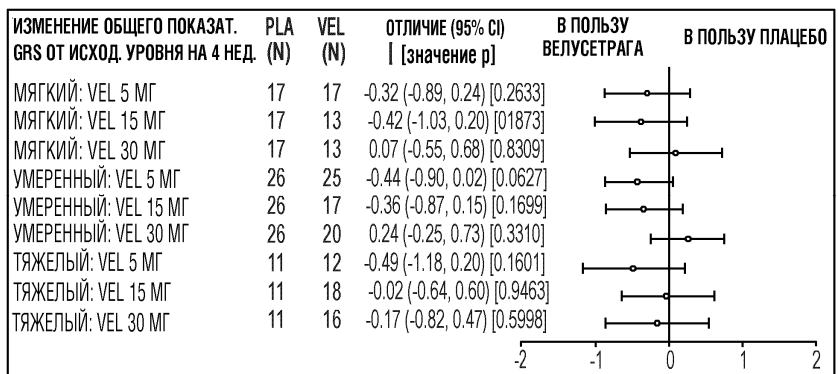
Фиг. 21В



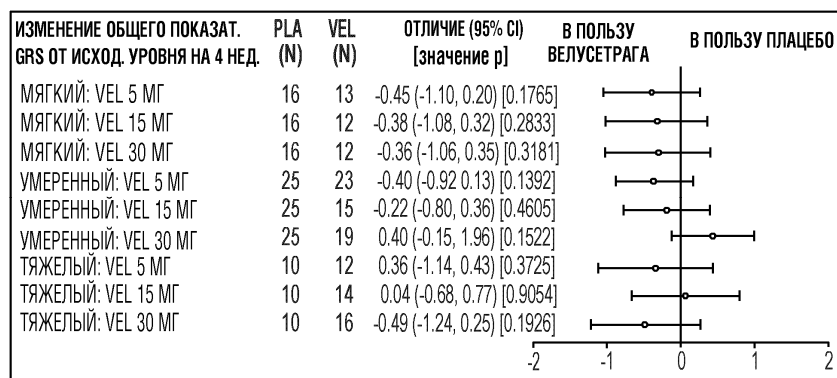
Фиг. 22А



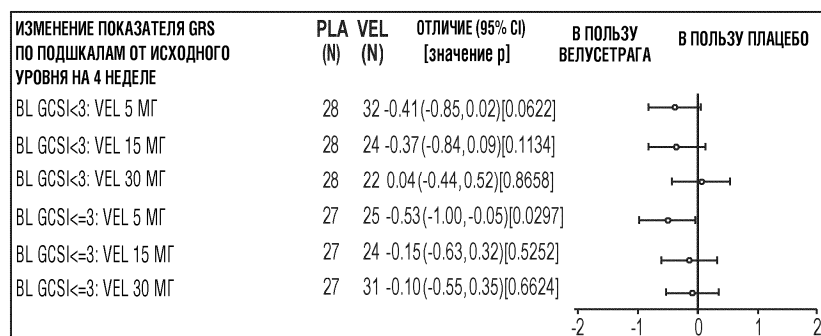
Фиг. 22В



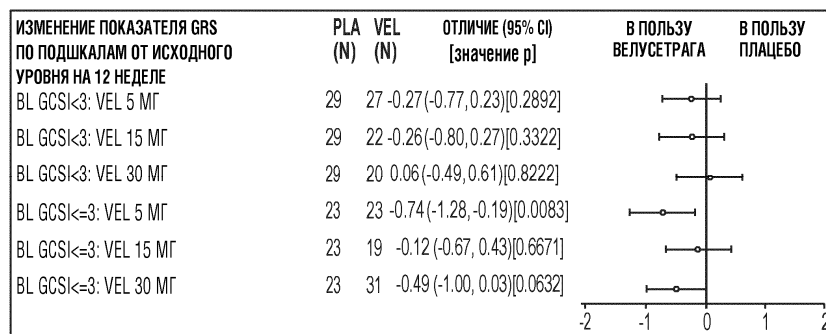
Фиг. 23А



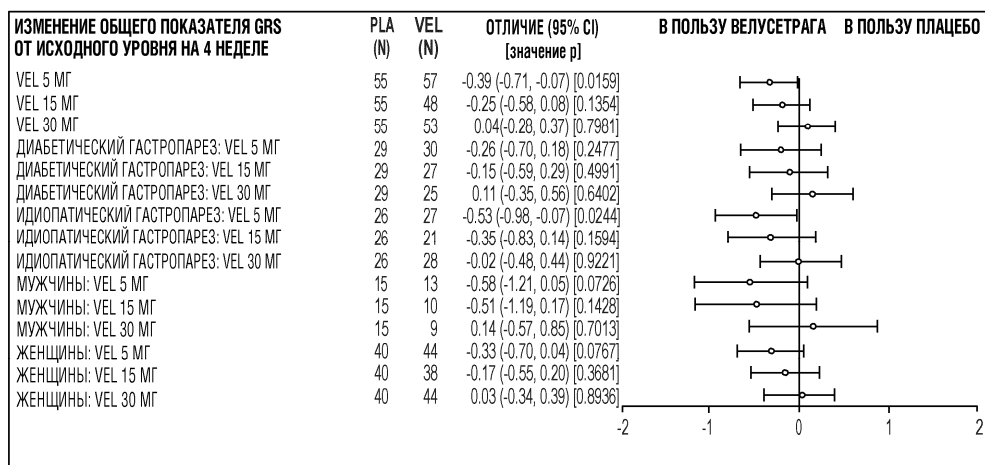
Фиг. 23В



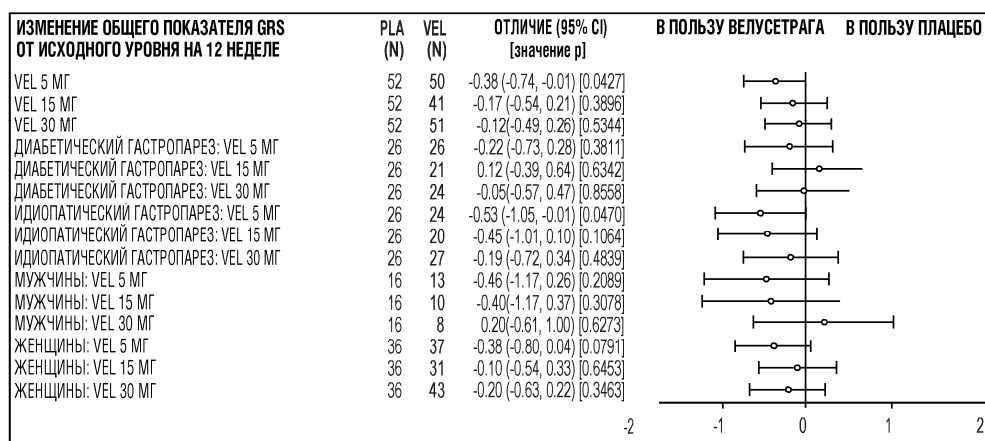
Фиг. 24А



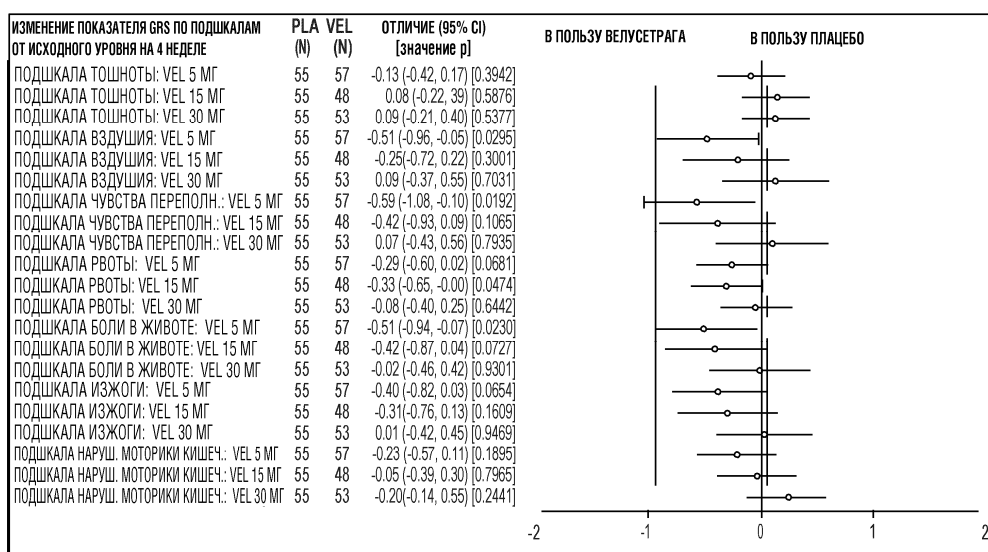
Фиг. 24В



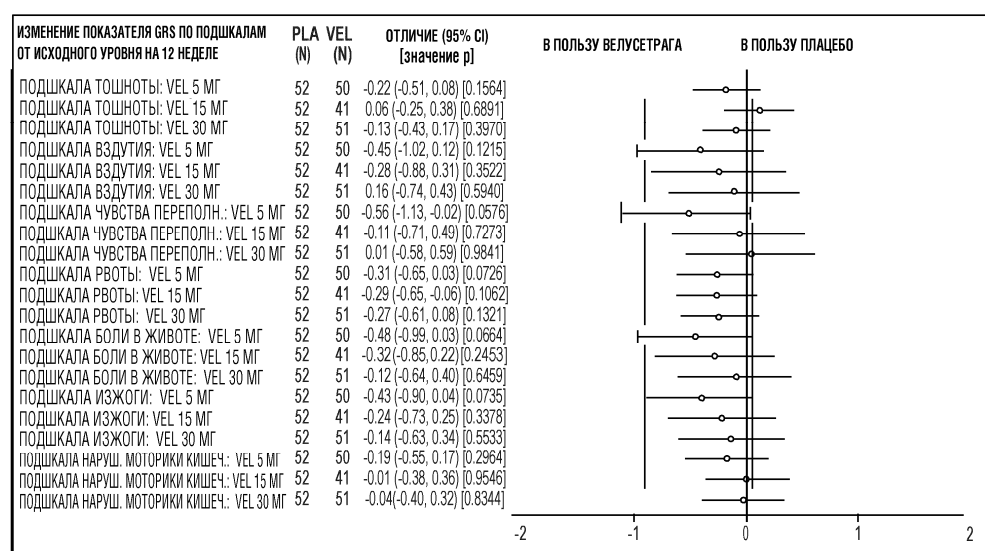
Фиг. 25А



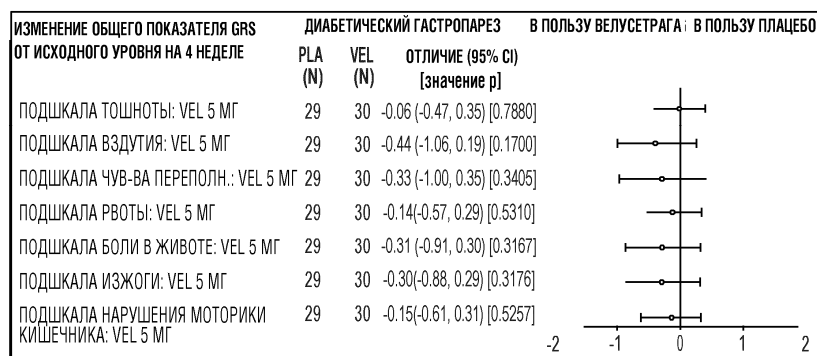
Фиг. 25В



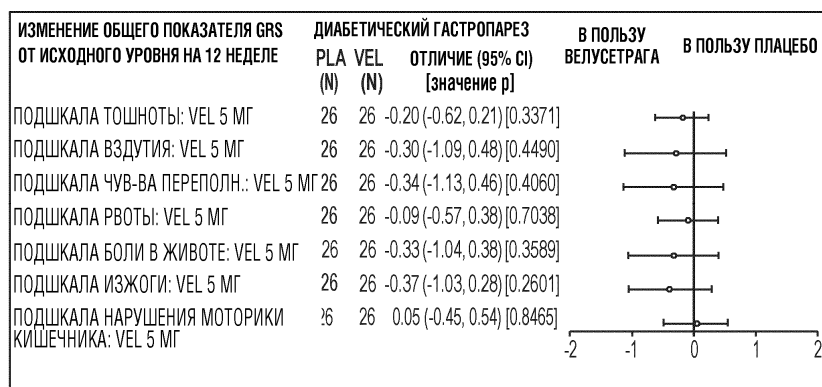
Фиг. 26А



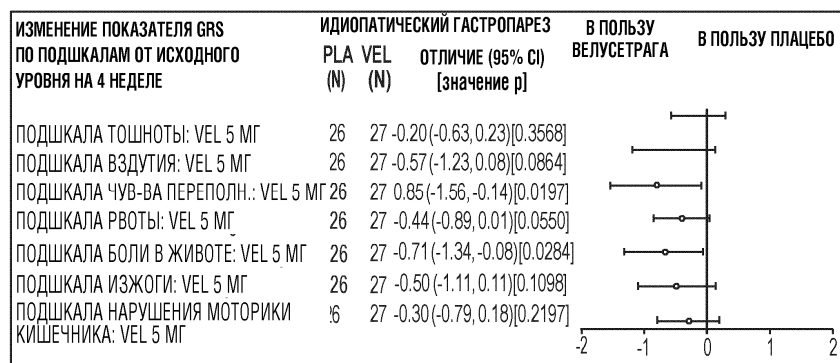
Фиг. 26В



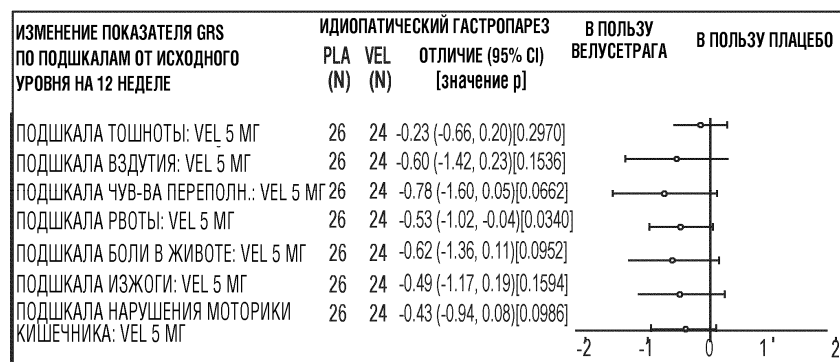
Фиг. 27А



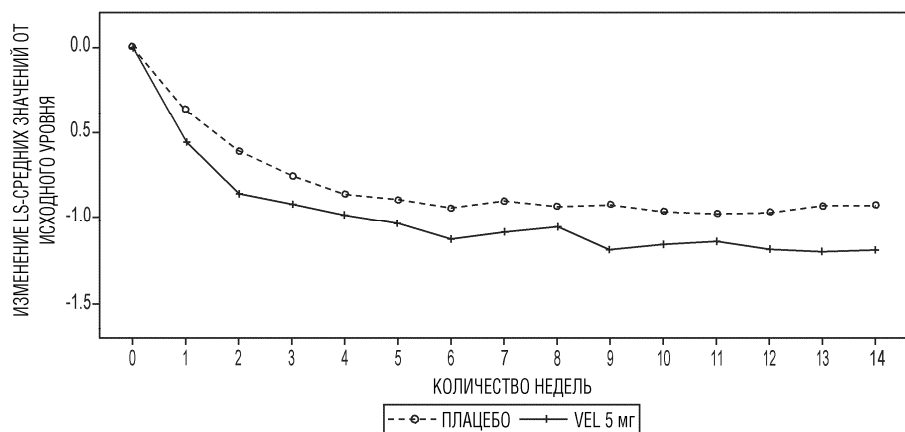
Фиг. 27В



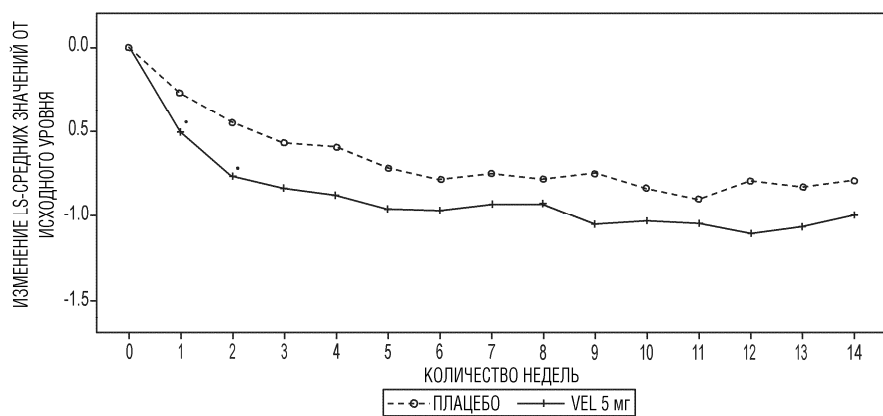
Фиг. 28А



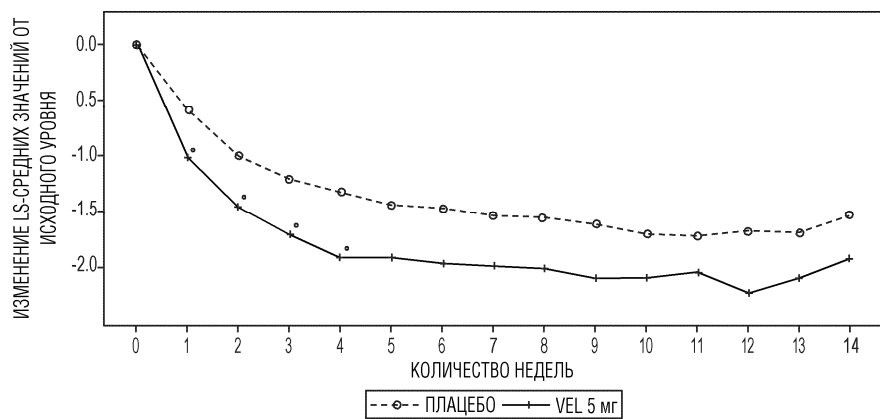
Фиг. 28В



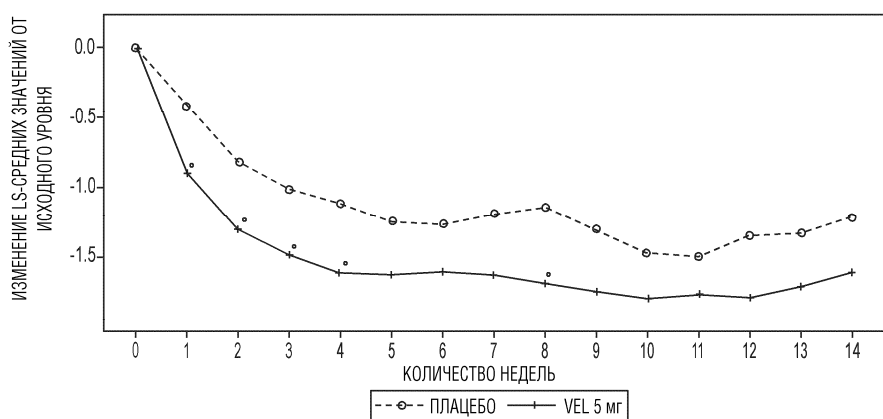
Фиг. 29



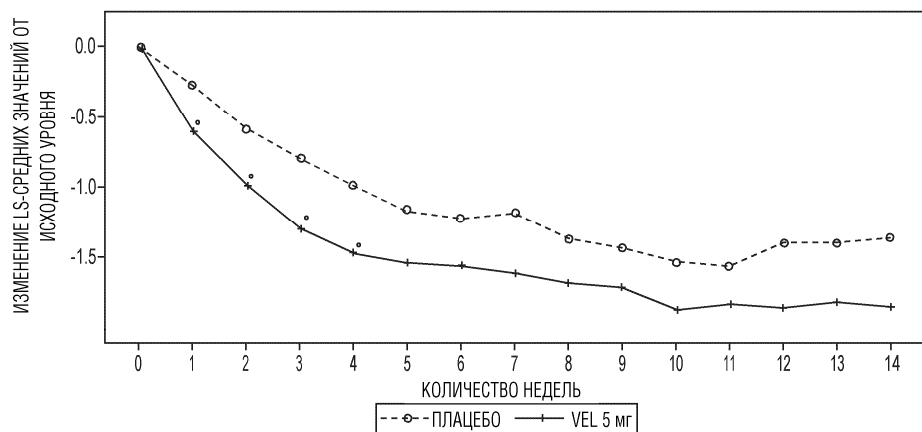
Фиг. 30



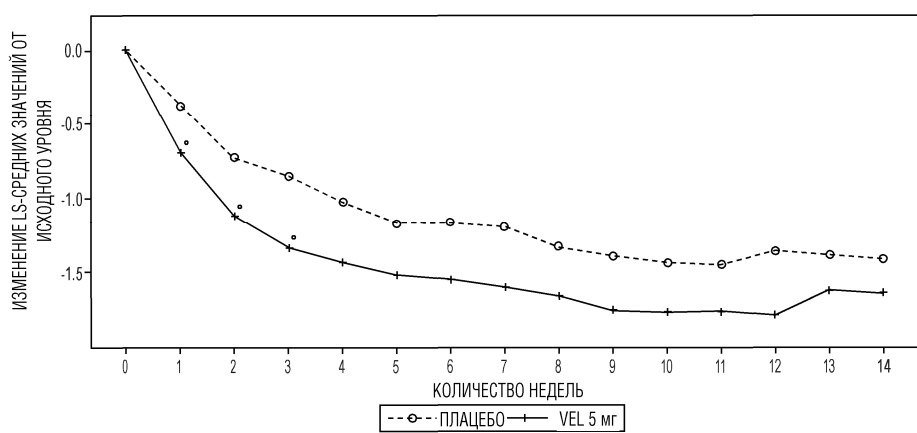
Фиг. 31



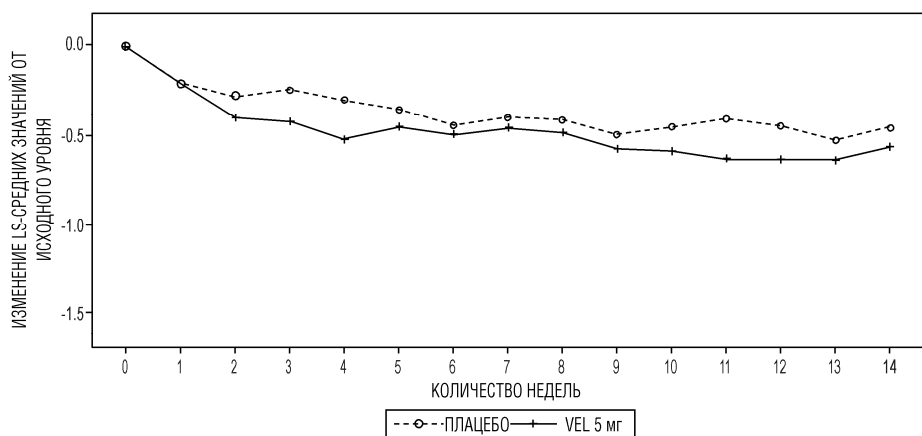
Фиг. 32



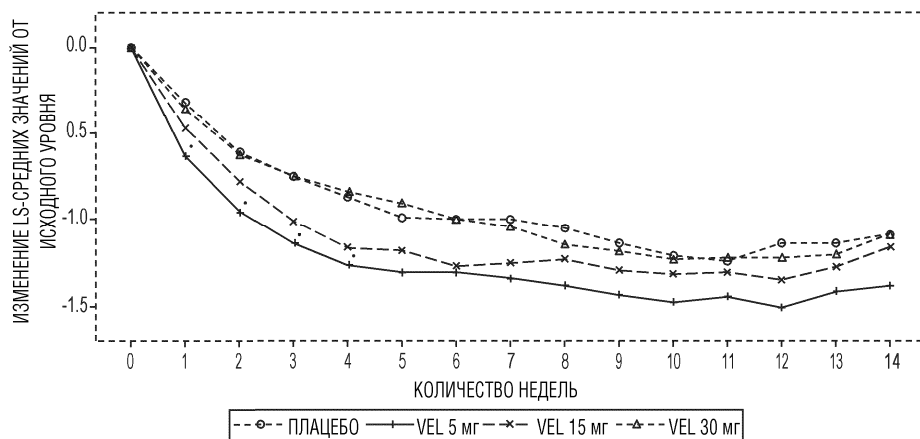
Фиг. 33



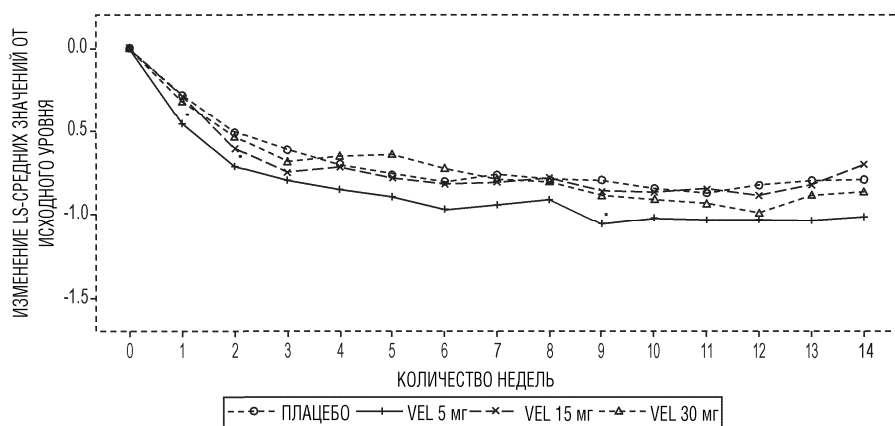
Фиг. 34



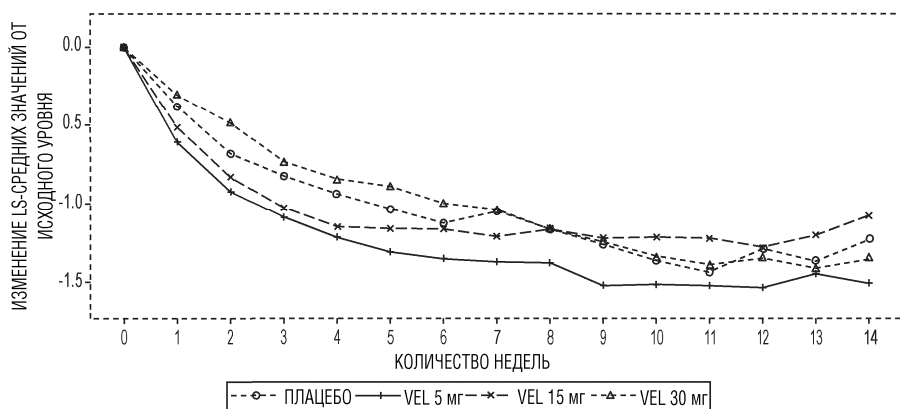
Фиг. 35



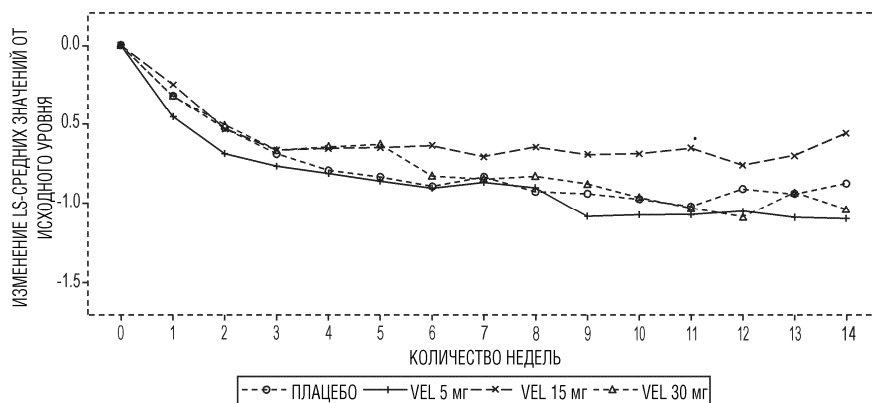
Фиг. 36



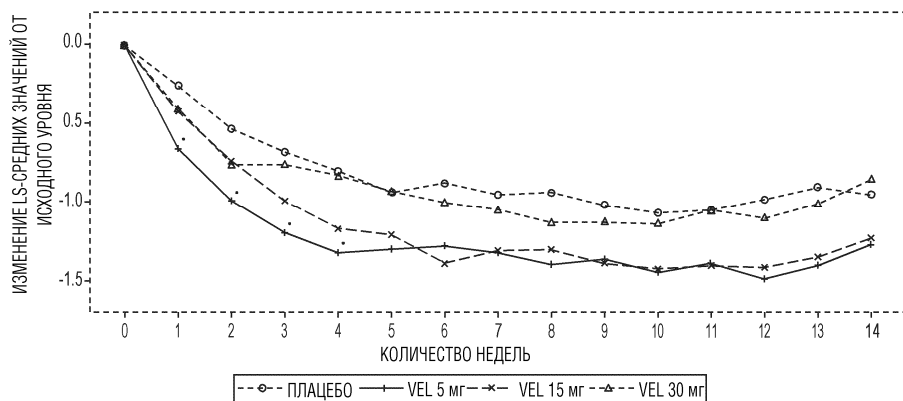
Фиг. 37



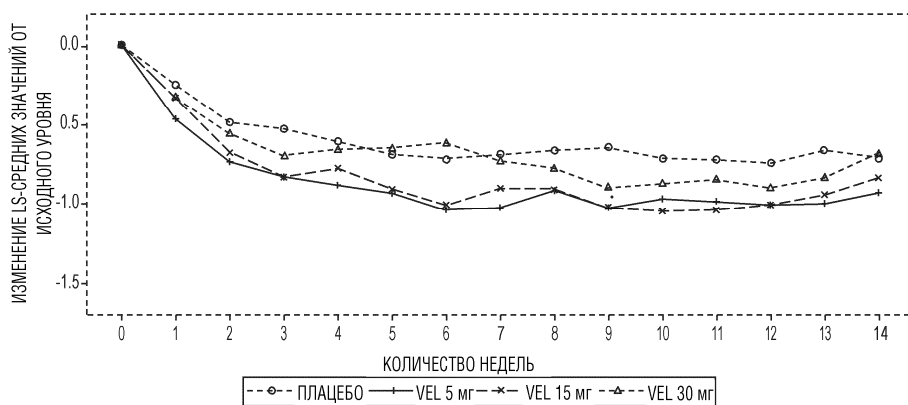
Фиг. 38



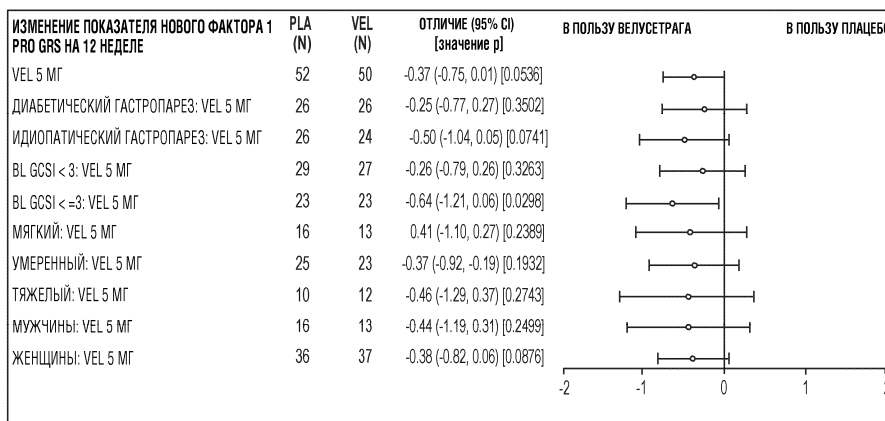
Фиг. 39



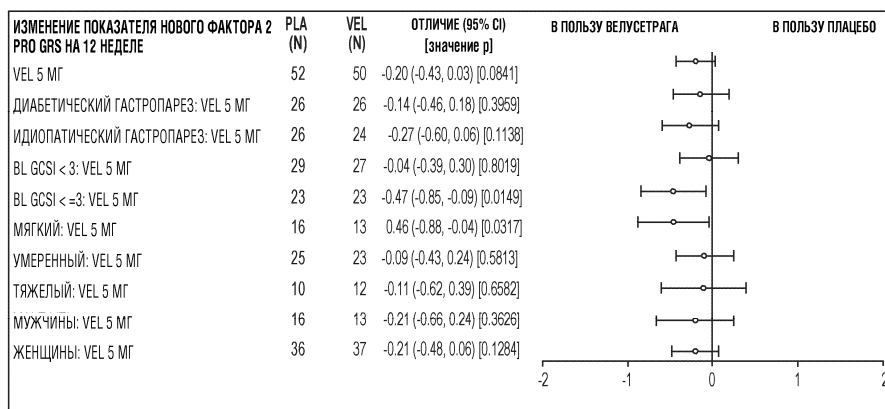
Фиг. 40



Фиг. 41



Фиг. 42



Фиг. 43

