

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193124 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.07

(22) Дата подачи заявки
2020.05.18

(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

(31) 62/849,936; 62/852,739

(32) 2019.05.19; 2019.05.24

(33) US

(86) PCT/US2020/033438

(87) WO 2020/236736 2020.11.26

(71) Заявитель:
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Тамби Жан-Франсуа, Янг Чун,
Карлсон Тимоти (US)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Пармонова К.В.,
Джермакян Р.В. (RU)

(57) В изобретении представлены способы, применения и композиции для лечения систолической дисфункции, такой как сердечная недостаточность с пониженной фракцией выброса.

202193124
A1

202193124

A1

ЛЕЧЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственные заявки

[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США 62/849936, поданной 19 мая 2019 г., и предварительной заявкой на патент США 62/852739, поданной 24 мая 2019 г. Раскрытия этих приоритетных заявок полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[002] Сердечная недостаточность (HF) представляет собой глобальную пандемию, от которой страдают приблизительно 26 миллионов человек во всем мире. Это наиболее быстро растущее сердечно-сосудистое заболевание в мире со значительной заболеваемостью, смертностью и бременем расходов для систем здравоохранения (Ponikowski et al., *ESC Heart Fail.* (2014) 1(1):4-25; Savarese and Lund, *Card Fail Rev.* (2017) 3(1):7-11). СН является наиболее частой причиной госпитализации пациентов старше 65 лет (Ponikowski, *выше*; Savarese and Lund, *выше*, и Shah et al., *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70(20):2476-86). Пятилетний уровень смертности после госпитализации с сердечной недостаточностью составляет приблизительно 42%, что сопоставимо со многими формами рака (Benjamin et al., *Circulation* (2019) 139:e56–e528).

[003] Сердечная недостаточность представляет собой клинический синдром, при котором сердце пациента не может обеспечить адекватный приток крови к организму для удовлетворения метаболических потребностей организма. У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью сердце испытывает трудности с перекачкой крови, достаточной для поддержки других органов тела. У других пациентов может наблюдаться уплотнение и жесткость самой сердечной мышцы, что блокирует или снижает приток крови к сердцу. Эти два состояния приводят к недостаточному кровообращению в организме и застою в легких. Сердечная недостаточность может поражать правую или левую часть сердца или обе стороны одновременно. Оно может представлять собой острое (кратковременное) или хроническое (продолжающееся) состояние. Сердечная недостаточность может быть названа застойной сердечной недостаточностью, когда жидкость накапливается в различных частях тела. Симптомы сердечной недостаточности включают в себя, без ограничения, чрезмерную усталость, резкое увеличение массы,

потерю аппетита, постоянный кашель, нерегулярный пульс, дискомфорт в груди, стенокардию, учащенное сердцебиение, отеки (например, отек легких, рук, ног, лодыжек, лица, кистей или живота), одышку (диспноэ), выступающие шейные вены и снижение выносливости к физической нагрузке или работоспособности.

[004] Объем крови, перекачиваемой сердцем, как правило, определяется: (а) сокращением сердечной мышцы (т.е. тем, насколько хорошо сердце сжимается, или его систолической функцией) и (б) наполнением камер сердца (т.е. тем, насколько хорошо сердце расслабляется и наполняется кровью, или его диастолической функцией). Фракция выброса используется для оценки насосной функции сердца; она представляет собой процент крови, перекачиваемой из левого желудочка (основной насосной камеры) за удар. Нормальная или сохраненная фракция выброса больше или равна 50 процентам. Если систолическая функция сердца нарушена так, что сердце демонстрирует значительное снижение фракции выброса (т.е. фракция выброса <50%), это состояние известно как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF). HFrEF с фракцией выброса <40% представляет собой классическую HFrEF, в то время как HFrEF с фракцией выброса 41-49% классифицируется как сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF) в соответствии с рекомендациями Фонда Американской коллегии кардиологов/Американской кардиологической ассоциации в 2013 г. (Yancy et al., *Circulation* (2013) 128:e240-327) и ACC экспертным консенсусом пути принятия решения по оценке риска, управлению и клинической тенденции пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью 2019 (Hollenberg et al., *J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966–2011). Существует множество причин слабой сердечной мышцы (низкой фракции выброса), включая в себя ишемию/инфаркт, гипертензию, дефекты сердечного клапана, генные мутации, инфекции и воздействие токсинов/лекарственных средств.

[005] Диастолическая дисфункция может способствовать заболеваемости у пациентов с HFrEF. Если сердце качает нормально, но является слишком жестким, чтобы заполниться должным образом, это состояние известно как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Исторически HFpEF называли диастолической сердечной недостаточностью; однако недавние исследования предполагают более сложную и неоднородную патофизиологию. Пациенты с HFpEF демонстрируют незначительные или умеренные отклонения систолической производительности, которые становятся более значительными во время упражнений. Присутствуют нарушения диастолического и систолического резерва желудочков, хронотропная недостаточность, жесткость желудочковой ткани, дисфункция предсердий, легочная гипертензия, нарушение

вазодилатации и эндотелиальная дисфункция. Часто эти отклонения отмечаются только при нагрузке на систему кровообращения.

[006] Только в Соединенных Штатах насчитывается приблизительно 2,6 миллиона пациентов с HFrEF, что соответствует приблизительно 40% популяции с HF в США (Bloom et al., *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 3:17058). HFrEF может развиваться по ишемическому происхождению (в первую очередь из-за ишемической болезни сердца) или по неишемическому происхождению (из-за заболевания миокарда, вызванного некоронарными причинами). Ишемическая болезнь сердца (коронарная болезнь сердца) представляет собой заболевание, при котором происходит сужение прохода коронарных артерий; в тяжелых случаях сужение вызывает недостаточное кровоснабжение сердечной мышцы и может привести к гибели клеток сердечной мышцы (инфаркту). Неишемическую HFrEF иногда называют дилатационной кардиомиопатией (DCM). Несмотря на номенклатуру, расширенные (увеличенные) камеры сердца могут быть обнаружены как у неишемических, так и у ишемических пациентов с HFrEF. В дальнейшем DCM относится к неишемической HFrEF. DCM может быть назначен клинический диагноз генетической DCM или «идиопатической» DCM, если не может быть обнаружена никакая идентифицируемая причина. Мутации в более чем 30 генах, включая в себя гены саркомеров, нарушают различные наборы белков миокарда, вызывая фенотип DCM. Некоторые из генетических связей с DCM обсуждаются в Hershberger, et al., *Nature Reviews* (2013) 10(9):531-47 и Rosenbaum et al., *Nat Rev Cardiol*. (2020) 17(5):286-97.

[007] Современная медикаментозная терапия HFrEF сосредоточена на противодействии эффектам нейрогормональной активации с помощью модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторов, диуретиков и модуляторов вазоактивного пептида BNP (натрийуретический пептид головного мозга). Хотя эти лекарственные средства ослабляют некоторые неадаптивные последствия и улучшают клинические исходы, ни одно из них не устраняет основные причинные пути дисфункции миокарда.

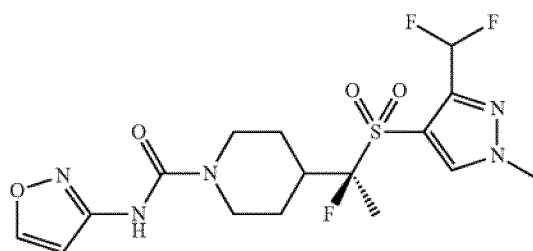
[008] Некоторые инотропные средства используются в клинической практике для увеличения сократимости сердца за счет увеличения внутриклеточного кальция или циклического аденозинмонофосфата, механизмов, которые увеличивают потребность миокарда в кислороде. Их использование ограничено краткосрочной или целевой терапией у пациентов с рефрактерной или терминальной сердечной недостаточностью с целью облегчения симптомов, поскольку длительные исследования этих лекарственных средств продемонстрировали повышенную смертность из-за аритмий и ишемии. Однако эти лекарственные средства действительно улучшают гемодинамику и симптомы, предполагая

потенциальную клиническую пользу для средств, которые увеличивают сократимость без аритмических или ишемических нарушений.

[009] В настоящее время не существует одобренных способов лечения сердечной недостаточности с непосредственным воздействием на сократительный аппарат. По-прежнему существует острая потребность в новых безопасных и эффективных способах лечения систолической сердечной недостаточности.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0010] В настоящем раскрытии предложен способ лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий пероральное введение пациенту Соединения I в общем суточном количестве 10-350 мг, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0011] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент страдает от синдрома или нарушения, выбранного из группы, состоящей из сердечной недостаточности (включая в себя, без ограничения, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), застойную сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность (с уменьшением систолического резерва)); кардиомиопатии (включая в себя, без ограничения, ишемическую кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию, постинфарктную кардиомиопатию, вирусную кардиомиопатию, токсическую кардиомиопатию (включая в себя, без ограничения, постантрациклиновую противоопухолевую терапию), метаболическую кардиомиопатию (включая в себя, без ограничения, в сочетании с заместительной ферментной терапией), инфильтративную кардиомиопатию (включая в себя, без ограничения, амилоидоз) и диабетическую кардиомиопатию); кардиогенный шок; состояния, при которых требуется инотропная поддержка после кардиохирургии (например, дисфункция желудочков из-за сердечно-сосудистой хирургии с обходным

анастомозом); миокардит (включая в себя, без ограничения, вирусный); атеросклероз; вторичный альдостеронизм; инфаркт миокарда; заболевание клапана (включая в себя, без ограничения, митральную регургитацию и стеноз аорты); системной гипертензии; легочной гипертензии (т.е. легочной артериальной гипертензии); губительного ремоделирования сосудов; отека легких и дыхательной недостаточности. Согласно некоторым вариантам осуществления синдром или нарушение могут быть хроническими и/или стабильными.

[0012] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность и диагноз любого одного из классов II-IV по NYHA. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента наблюдается симптоматическая сердечная недостаточность. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента наблюдается острая сердечная недостаточность.

[0013] В настоящем раскрытии также предложен способ лечения сердечной недостаточности с уменьшенной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий пероральное введение пациенту Соединения I в общей суточной дозе 10-350 мг. Пациенты с HFrEF характеризуются фракцией выброса <50%. HFrEF с фракцией выброса <40% представляет собой классическую HFrEF, тогда как HFrEF с фракцией выброса 41–49% классифицируется как сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента с HFrEF также наблюдается митральная регургитация. Согласно некоторым вариантам осуществления HFrEF представляет собой ишемическую HFrEF. Согласно некоторым вариантам осуществления HFrEF представляет собой дилатационную кардиомиопатию (DCM); необязательно, у пациента есть генетическая предрасположенность к DCM или генетическая DCM (которая может быть вызвана патогенным или вероятным патогенным вариантом гена, связанного с сердечной функцией, включая в себя, без ограничения, мутацию MYH7 или титина).

[0014] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет менее чем 50%. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента LVEF составляет менее чем 40%, менее чем 35%, менее чем 30%, от 15 до 35%, от 15 до 40% (например, от 15 до 39%), от 15 до 49%, от 20 до 45%, от 40 до 49% или от 41 до 49%.

[0015] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента повышено содержание NT-proBNP. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента содержание NT-proBNP превышает 400 пг/мл.

[0016] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента нет ни одного из следующих состояний или их комбинации:

- a) текущая стенокардия;
- b) недавний (<90 дней) диагноз острого коронарного синдрома;
- c) коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или коронарное шунтирование [CABG]) в течение предшествующих 3 месяцев; а также
- d) нескорректированное тяжелое заболевание клапанов.

[0017] Согласно некоторым вариантам осуществления лечение приводит к любому одному или комбинации следующих действий:

- a) снижение риска смертности от сердечно-сосудистого заболевания;
- b) снижение риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (включая в себя, без ограничения, обострение сердечной недостаточности);
- c) улучшенная способность переносить физическую нагрузку;
- d) улучшение классификации пациента по NYHA;
- e) задержка клинического ухудшения; а также
- f) уменьшение выраженности сердечно-сосудистых симптомов.

Согласно некоторым вариантам осуществления улучшение способности переносить физическую нагрузку представляет собой улучшение пикового VO_2 (pVO_2) на >3 мл/кг/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления результаты лечения включают в себя улучшение класса NYHA (например, от класса IV до класса III, от класса III до класса II, от класса II до класса I или от класса I до отсутствия сердечной недостаточности) и улучшение способности переносить физическую нагрузку, измеренной с помощью pVO_2 (например, где улучшение pVO_2 составляет улучшение $>1,5$ мл/кг/мин), или активности, измеренной с помощью акселерометрии. Сердечно-сосудистые симптомы могут включать в себя, например, чрезмерную усталость, резкое увеличение массы, потерю аппетита, постоянный кашель, нерегулярный пульс, дискомфорт в груди, стенокардию, учащенное сердцебиение, отек (например, отек легких, рук, ног, лодыжек, лица, кистей или живота), одышку (диспноэ), выступающие шейные вены, снижение толерантности к физической нагрузке или работоспособности и любую их комбинацию.

[0018] Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения приводит к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (класс II-IV по NYHA) и снижению фракции выброса.

[0019] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящий способ лечения снижает риск госпитализации в связи с обострением сердечной недостаточности у пациентов со стабильной симптоматической хронической HFrEF.

[0020] Согласно некоторым вариантам осуществления лечение улучшает выживаемость, продлевает время до госпитализации по поводу сердечной недостаточности и улучшает функциональное состояние, о котором сообщают пациенты, у пациентов с систолической сердечной недостаточностью.

[0021] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящий способ лечения увеличивает фракцию выброса левого желудочка и улучшает симптомы сердечной недостаточности, о чем свидетельствует повышение переносимости физических нагрузок и уменьшение количества госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, и оказания неотложной помощи.

[0022] Также рассматривается любая комбинация вышеуказанных результатов лечения.

[0023] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят Соединение I в дозе 10-175 мг BID (например, 10-75 мг или 25-75 мг BID, например, 10, 25, 50 или 75 мг BID), 25-325 мг QD (например, 75-125 мг QD) или 25-350 мг QD. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I принимается пациентом с пищей или в течение приблизительно двух часов, в течение одного часа или в течение 30 минут после еды. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I предоставляется в твердой форме со средним размером частиц более чем 15 мкм или от 15 до 25 мкм в диаметре. Согласно некоторым вариантам осуществления дозировка раз в день превышает 200 мг.

[0024] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят Соединение I в твердой форме со средним размером частиц менее чем 10 мкм в диаметре. Согласно некоторым вариантам осуществления средний размер частиц составляет от 1 до 10 мкм в диаметре или от 1 до 5 мкм в диаметре.

[0025] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент

- a) получает ударную дозу 50-250 мг; а также
- b) продолжает поддерживающую схему дозированного введения BID или QD приблизительно через 10-12 часов после этого. Согласно определенным вариантам осуществления поддерживающая схема дозированного введения BID составляет 10-75 мг BID (например, 10, 25, 50 или 75 мг BID), а поддерживающая схема дозированного введения QD составляет 75-125 мг QD.

[0026] Согласно некоторым вариантам осуществления доза Соединения I, вводимая пациенту, приводит к концентрациям Соединения I в плазме от 1000 до 8000 нг/мл, например, <2000 нг/мл, 1000-4000 нг/мл, >2000 нг/мл, 2000-3500 нг/мл, 2000-4000 нг/мл или >3500 нг/мл.

[0027] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность правого желудочка. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется легочная гипертензия (т.е. легочная артериальная гипертензия). Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность левого желудочка.

[0028] Согласно некоторым вариантам осуществления введение Соединения I пациенту приводит к улучшению функции левого желудочка у пациента. Параметр улучшенной функции левого желудочка может быть выбран, например, из улучшенной сократительной способности сердца, на что указывает увеличенная фракция выброса, увеличенная фракция укорочения, увеличенный ударный объем, увеличенный сердечный выброс, улучшение глобальной продольной или окружной деформации и/или уменьшение левого желудочкового конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров.

[0029] Согласно некоторым вариантам осуществления введение Соединения I пациенту приводит к улучшению функциональной способности пациента или способности к физической нагрузке, измеряемой по пиковому VO_2 (например, улучшение $>1,5$ или 3 мл/кг/мин), уменьшению одышки, улучшению в классе NYHA и/или улучшению результатов теста 6-минутной ходьбы или активности (по данным акселерометрии). Согласно некоторым вариантам осуществления введение Соединения I пациенту приводит к улучшению по классу NYHA и повышению способности к физической нагрузке (например, $>1,5$ мл/кг/мин).

[0030] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту дополнительно вводят дополнительное лекарственное средство для улучшения сердечно-сосудистых состояний у пациента. Дополнительным лекарственным средством может быть, например, бета-блокатор, диуретик (например, петлевой диуретик), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), антагонист альдостерона, блокатор кальциевых каналов, блокатор рецептора ангиотензина II, антагонист рецептора минералокортикоидов (например, спиронолактон), ARNI, ингибитор RAAS, активатор или модулятор sGC (например, верицигуат) или противоаритмическое лекарственное средство. Согласно конкретным вариантам осуществления дополнительное лекарственное средство представляет собой ARNI, такое как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин).

[0031] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту дополнительно вводят анальгетик, если пациент испытывает головную боль.

[0032] Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту проводят мониторинг содержания NT-proBNP, синусовой тахикардии, желудочковой тахикардии или сердцебиения.

[0033] В настоящем раскрытии также представлен набор для лечения систолической дисфункции (например, HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, содержащий Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула может содержать 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и причем набор необязательно включает в себя таблетку или капсулу с ударной дозой. Согласно некоторым вариантам осуществления набор предназначен для лечения пациента в соответствии с описанным в настоящем документе способом.

[0034] В настоящем раскрытии также представлено Соединение I для применения при лечении систолической дисфункции (например, HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I вводят перорально в общем суточном количестве 25-350 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение проводится в соответствии с описанным в настоящем документе способом.

[0035] В настоящем раскрытии также представлено применение Соединения I для производства лекарственного средства для лечения систолической дисфункции (например, HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем лекарственное средство предназначено для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство предназначено для лечения пациента в соответствии с описанным в настоящем документе способом.

[0036] В настоящем раскрытии также представлена композиция, содержащая Соединение I, для лечения систолической дисфункции (например, HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем композиция предназначена для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция предназначена для лечения пациента в соответствии с описанным в настоящем документе способом.

[0037] В настоящем раскрытии также представлено лекарственное средство для лечения систолической дисфункции (например, HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, содержащее Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула содержит 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления лекарственное средство предназначено для лечения пациента в соответствии с описанным в настоящем документе способом.

[0038] Другие особенности, цели и преимущества настоящего изобретения очевидны в подробном раскрытии, которое следует ниже. Однако следует понимать, что подробное

раскрытие, хотя и указывает варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, дается только в качестве иллюстрации, а не ограничения. Различные изменения и модификации в пределах объема настоящего изобретения станут очевидны специалистам в настоящей области техники из подробного раскрытия.

Краткое описание графических материалов

[0039] **Фиг. 1** представляет собой график, на котором показана средняя концентрация Соединения I в плазме у здоровых добровольцев в зависимости от номинального времени и группы лечения.

[0040] **Фиг. 2** представляет собой график, на котором показана оценка пропорциональности дозе $C_{\max}$ в зависимости от дозы.

[0041] **Фиг. 3** представляет собой график, на котором показана оценка пропорциональности дозе $AUC_{\inf}$ в зависимости от дозы.

[0042] **Фиг. 4** представляет собой график, на котором показаны средние концентрации Соединения I в плазме по номинальному времени после перорального введения 200 мг Соединения I с пищей или без нее. $N = 10$ на голодный статус. Планки погрешностей представляют собой стандартную ошибку среднего (SEM).

[0043] **Фиг. 5A и 5B** представляют собой схематические диаграммы, на которых показан дизайн клинического испытания для лечения HFrEF Соединением I. BID, два раза в день; MAD, многократно возрастающие дозы; SAD, однократно возрастающие дозы; SRC, Комитет по рассмотрению вопросов безопасности.

[0044] **Фиг. 6** представляет собой график, на котором показаны средние концентрации Соединения I в плазме у пациентов со стабильной HFrEF по номинальному времени и группе лечения после перорального введения однократных возрастающих доз Соединения I.

[0045] **Фиг. 7** представляет собой пару графиков, на которых показаны индивидуальные и средние профили концентрации в плазме от времени после перорального введения множественных доз Соединения I пациентам в когорте A MAD (75 мг два раза в день в дни 1-6 и однократная доза в день 7; натошак; **панель A**) и когорте C (75 мг два раза в день в дни 1-6 и однократная доза в день 7; с пищей; **панель B**). Субъект 106-102 в когорте A пропустил дозу в день 4 и день 5 и был исключен из расчета средней концентрации.

[0046] **Фиг. 8** представляет собой пару графиков, на которых показаны индивидуальные и средние профили зависимости концентрации в плазме от времени после перорального введения множественных доз Соединения I пациентам в когорте B MAD (50 мг два раза в день в дни 1-6 и однократная доза в день 7; с пищей; **панель A**) и когорте D

(100 мг два раза в день в дни 1-6 и однократная доза в день 7; с пищей; **панель В**). Субъект 401-101 в когорте В пропустил дозы в дни 1-6 и был исключен из расчета средней концентрации.

[0047] **Фиг. 9А-9С** представляют собой графики, на которых показано изменение ЕСSG от исходного уровня относительно концентрации Соединения I в плазме (**9А**), изменение SET от исходного уровня относительно концентрации Соединения I в плазме (**9В**) и изменение от исходного уровня LVSV относительно изменения SET от исходного уровня (**9С**). Линии, показанные на **фиг. 9А** и **9В** взяты из непараметрического способа LOESS (локально оцененное сглаживание диаграммы рассеяния). Линия, показанная на **фиг. 9С**, ограниченная 95% верхним и нижним доверительными пределами, была получена на основе регрессии смешанной модели, учитывающей вариации внутри пациента из-за нескольких измерений, взятых у одного и того же пациента. Оценка наклона составляет 0,1972 (значение $p < 0,0001$) с 95% доверительным интервалом (0,1479, 0,2465).

[0048] **Фиг. 10** представляет собой набор графиков, на которых показаны прогнозируемые и наблюдаемые профили зависимости концентрации в плазме от времени для пероральных (РО) доз 3 мг (вверху слева), 100 мг (вверху справа) и 525 мг (внизу слева), а также прогнозируемая абсорбция *in vivo* Соединения I в дозах 3, 100 и 525 мг в различных областях желудочно-кишечного тракта (GI) (внизу справа). HV = здоровые добровольцы.

[0049] **Фиг. 11** представляет собой набор графиков, на которых показаны смоделированные профили растворения *in vivo* (вверху справа), абсорбция (внизу слева) и концентрации в плазме от времени (внизу справа) у здоровых добровольцев, которые получали 100 мг Соединения I с различными размерами частиц. Также показана прогнозируемая абсорбция *in vivo* Соединения I с различными размерами частиц в различных областях желудочно-кишечного тракта (вверху слева).

[0050] **Фиг. 12** представляет собой набор графиков, на которых показано влияние размера частиц Соединения I на абсорбцию *in vivo* и системное воздействие Соединения I, вводимого в дозах 50, 100, 200 и 500 мг.

[0051] **Фиг. 13** представляет собой таблицу, в которой обобщены данные прогнозируемых и наблюдаемых параметров системного воздействия после введения Соединения I собакам.

[0052] **Фиг. 14** представляет собой таблицу, в которой обобщены данные прогнозируемых и наблюдаемых параметров системного воздействия после введения Соединения I здоровым добровольцам.

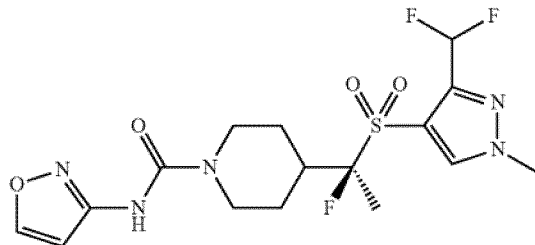
[0053] **Фиг. 15** представляет собой схематическую диаграмму, на которой показан дизайн клинического исследования для лечения первичного DCM с задокументированной мутацией *MYH7* Соединением I.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

[0054] В настоящем раскрытии представлены способы, применения и композиции, относящиеся к лечению систолической дисфункции (нарушения систолической функции сердца; например, систолической сердечной недостаточности) с помощью низкомолекулярного соединения Соединения I. Было обнаружено, что схемы лечения являются безопасными и эффективными, приводящими к значительному улучшению сердечных функций у подвергнутого лечению пациента.

Фармацевтические композиции

[0055] Фармацевтические композиции, используемые в настоящих схемах лечения, содержат Соединение I в качестве активного фармацевтического ингредиента (API). Соединение I относится к соединению (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующегося следующей химической структурной формулой (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемой соли. Соединение I представляет собой модулятор миозина, который увеличивает образование перекрестных мостиков (измеряемое как высвобождение фосфата) между сердечным актином и миозином. Формирование и открепление поперечного мостика являются критическими этапами в каждом цикле сердечных сокращений. Соединение I обратимо связывается с миозином, увеличивая количество перекрестных мостиков миозина/актина, доступных для участия в прочно связанном состоянии хемомеханического цикла и тем самым увеличивая сокращение. Однако Соединение I не ингибирует открепление поперечного мостика (измеряемое как высвобождение АДФ) и, следовательно, не влияет ни на какие другие состояния цикла сокращения, а также не влияет на гомеостаз кальция.

[0056] Фармацевтические композиции, используемые в настоящем документе, могут быть представлены в виде пероральной лекарственной формы (например, жидкости,

суспензии, эмульсии, капсулы или таблетки). Согласно некоторым вариантам осуществления частицы Соединения I прессуют в таблетки, каждая из которых содержит 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг Соединения I. Согласно некоторым вариантам осуществления частицы Соединения I могут быть суспендированы в подходящей жидкости, такой как вода, суспендирующее средство и/или ароматизированный сироп для перорального введения.

[0057] Твердый API Соединения I в таблетках или пероральных суспензиях может характеризоваться средним размером частиц, например, 1-100, 1-50 или 15-50 мкм в диаметре (например, 1-5, 5-10, 1-10, 10-20 или 15-25 мкм в диаметре). Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I характеризуется средним размером частиц не более чем 30, 25, 20, 15, 10 или 5 мкм в диаметре. Согласно некоторым вариантам осуществления твердый API Соединения I характеризуется средним размером частиц 15-25 мкм в диаметре для гранулометрического состава (PSD) D50 (т.е. 50% частиц характеризуются размером 15-25 мкм в диаметре). Согласно определенным вариантам осуществления Соединение I характеризуется средним размером частиц 10 мкм или менее в диаметре, например, D50 не более чем (NMT) 10 мкм. Согласно определенным вариантам осуществления Соединение I характеризуется средним размером частиц 5 мкм или менее в диаметре, например, D50 NMT 5 мкм. Анализ размера частиц, как правило, проводят с использованием способа PSD, который подходит для определения размера первичных частиц. Ультразвук можно использовать для уменьшения агломератов. Способ PSD, используемый для измерения размера частиц, сам по себе не должен приводить к изменению размера первичных частиц. В некоторых примерах настоящего раскрытия способ PSD выполнялся с помощью Malvern Mastersizer 2000 с ультразвуком и без него.

[0058] Помимо API Соединения I, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. Например, используемые в настоящем документе таблетки могут содержать наполнители, разбавители, связующие вещества, способствующие скольжению вещества, смазывающие вещества и разрыхлители. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки Соединения I содержат один или несколько из следующих компонентов: микрокристаллическая целлюлоза, моногидрат лактозы, гипромеллоза, кроскармеллоза натрия и стеарат магния. Таблетки могут быть покрыты оболочкой, чтобы их было легче проглотить.

Схемы лечения

[0059] Безопасные и эффективные схемы лечения по настоящему изобретению были разработаны на основе результатов клинических исследований Соединения I у пациентов с систолической дисфункцией. Схемы лечения Соединением I увеличивают сократимость миокарда у нуждающегося в этом пациента, не оказывая при этом серьезные нежелательные явления на диастолические функции желудочков пациента (т.е. сохраняя расслабление). Пациент может получать схему лечения по настоящему раскрытию в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере шести месяцев, по меньшей мере двенадцати месяцев, по меньшей мере одного года или дольше или до тех пор, пока пациент не перестанет нуждаться в лечении.

[0060] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящих схем лечения Соединение I вводят в общем суточном пероральном количестве 10-700 мг (например, 25-700 или 50-150 мг). Например, Соединение I можно вводить в общем суточном пероральном количестве 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 525, 550, 600 или 700 мг. В качестве другого примера, Соединение I можно вводить в общем суточном пероральном количестве 50, 100 или 150 мг. Согласно одному варианту осуществления Соединение I вводят перорально в дозе 10-175 мг (например, 25-175 мг) BID (два раза в день) (например, 10, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170 или 175 мг). Например, Соединение I можно вводить перорально в дозе 10-75 или 25-75 мг (например, 10 мг, 25 мг, 50 мг или 75 мг) BID (два раза в день). Согласно другому варианту осуществления Соединение I вводят перорально в дозе 25-350 мг QD (один раз в день) (например, 25-325, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345 или 350 мг). Интервалы между дозами BID составляют, например, приблизительно 10-12 часов, когда это возможно (например, утром и вечером). Используемое в настоящем документе введение Соединения I или фармацевтической композиции, содержащей Соединение I («лекарственное средство Соединения I»), предусматривает самостоятельное введение пациентом (например, пероральный прием пациентом). Пациент может принимать Соединение I в указанной дозировке с пищей или без нее. При желании лекарственное средство можно запивать стаканом напитка, например, воды или молока (например, цельного молока).

[0061] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент перорально принимает ударную дозу Соединения I с пищей или без нее, за которой следует поддерживающая доза (например, описанная выше доза) приблизительно через 10-12 часов

после этого с пищей или без нее, а затем продолжает его/ее ежедневную схему рекомендуемой поддерживающей дозы с пищей или без (например, утром и вечером для схем дозирования BID). Согласно одному варианту осуществления для целевой средней концентрации в устойчивом состоянии от 2000 нг/мл до 4000 нг/мл (например, от 2000 нг/мл до 3500 нг/мл) пациент получает с пищей или без (а) ударную дозу 2-кратной поддерживающей дозы для схемы дозирования BID или 1,5-кратную поддерживающую дозу для схемы дозирования QD, и (b) приблизительно через 10-12 часов начинает ежедневную рекомендуемую схему дозирования BID или QD, в зависимости от того, что применимо. Согласно еще одному варианту осуществления ударная доза 50-250 мг Соединения I вводится с пищей или без нее утром с последующей поддерживающей схемой дозирования BID 10-75 мг (например, 25-75 мг) BID или поддерживающей схемой дозирования QD 75-125 мг 1 раз в сутки, начиная с вечера. Схема, включающая в себя поддерживающую дозу 10-175 мг (например, 25-175 мг) два раза в день с пищей или без нее, например, может включать в себя стадии (i) введения пациенту ударной дозы, в 2 раза превышающей поддерживающую дозу, с пищей или без нее, и (ii) приблизительно через 10-12 часов начало поддерживающей схемы дозирования два раза в день с пищей или без нее. Схема, включающая в себя поддерживающую дозу 25-350 мг один раз в сутки с пищей или без нее, например, может включать в себя стадии (i) введения пациенту ударной дозы, в 1,5 раза превышающей поддерживающую дозу, с пищей или без нее; и (ii) приблизительно через 10-12 часов начало поддерживающей схемы дозирования один раз в день с пищей или без нее.

[0062] Согласно некоторым вариантам осуществления абсорбция Соединения I пациентом может облегчаться с пищей. Согласно некоторым вариантам осуществления пища характеризуется высоким содержанием жира; т.е. более 50% калорий в пище получают из жиров. Согласно некоторым вариантам осуществления, когда Соединение I принимают с пищей (например, пищей с высоким содержанием жира), средний размер частиц API Соединения I составляет более чем 15 мкм в диаметре, а доза QD превышает приблизительно 200 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления общая суточная доза Соединения I, необходимая пациенту, если лекарственное средство принимается в сытом состоянии (например, в течение приблизительно двух часов после еды, в течение приблизительно полутора часов после еды или приблизительно в течение одного часа после еды), может быть ниже общей суточной дозы, необходимой пациенту, если лекарственное средство принимается не в сытом состоянии. «Приблизительно через X часов после еды» означает приблизительно за X часов до начала или после окончания приема пищи.

[0063] Согласно некоторым вариантам осуществления таблетки или капсулы Соединения I принимаются пациентом перорально - с пищей или в течение приблизительно двух часов после еды (например, в течение приблизительно полутора часов после еды или приблизительно в течение часа после еды) - дважды день; согласно другим связанным вариантам осуществления лекарственное средство Соединения I содержит частицы Соединения I, характеризующиеся средним размером частиц D50 15-25 мкм в диаметре. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент принимает лекарственное средство перорально один раз в день во время еды (например, 400-1000 калорий, 25-50% жира). Согласно некоторым вариантам осуществления пациент принимает лекарственное средство два раза в день во время еды (например, 400-1000 калорий на прием пищи, 25-50% жира). Например, пациент может принимать лекарственное средство за завтраком и ужином.

[0064] Согласно некоторым вариантам осуществления API Соединения I в лекарственном средстве является микронизированным и характеризуется средним размером частиц 10 мкм или меньше в диаметре (D50 не более чем (NMT) 10 мкм) или 5 мкм или меньше в диаметре (D50 NMT 5 мкм). Согласно некоторым вариантам осуществления, когда частицы Соединения I в лекарственном средстве характеризуются D50 NMT 5 или 10 мкм, лекарственное средство может приниматься пациентом перорально два раза в день (например, каждые 10-12 часов или утром и вечером), с пищей или без нее.

[0065] Дозировка, используемая для конкретного пациента, может быть скорректирована на основе состояния пациента и/или уникального РК-профиля пациента. Текущие исследования показывают, что проверенные дозировки и воздействия лекарственного средства безопасны и хорошо переносятся. Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I можно вводить пациенту в дозе, которая приводит к концентрациям в плазме от 1000 до 8000 нг/мл (например, 1000-2000 нг/мл, 1500-3000 нг/мл, 2000-3000 нг/мл, 3000-4000 нг/мл, 3000-4500 нг/мл, 3500-5000 нг/мл, 4000-5000 нг/мл, 5000-6000 нг/мл, 6000-7000 нг/мл или 7000-8000 нг/мл). Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I можно вводить пациенту в дозе, которая приводит к концентрациям в плазме <2000 , $2000-3500$ или ≥ 3500 нг/мл (например, $2000-3500$ нг/мл). Согласно некоторым вариантам осуществления Соединение I можно вводить пациенту в количествах, которые приводят к концентрации Соединения I в плазме более чем 1500, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3500, 4000, 5000, 6000 или 7000 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 1000-4000 нг/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 1500-3000 нг/мл. Согласно конкретным вариантам осуществления целевая концентрация Соединения I в плазме составляет 2000-3500 нг/мл.

Концентрация Соединения I в плазме может быть определена любым способом, известным в настоящей области техники, таким как, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ЖХ-МС, например, высокоэффективная ЖХ-МС), газовая хроматография (GC) или любое их сочетание.

[0066] Хорошо известные фармакокинетические (PK) параметры можно использовать для определения или корректировки дозировки Соединения I пациентам. Ниже приведены примеры параметров PK.

Таблица 1. Параметры PK

Параметр	Описание
AUC	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени
AUC _{0-t}	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до последней измеряемой концентрации (t _{last})
AUC ₀₋₂₄	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов
AUC ₀₋₄₈	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 48 часов
AUC _{0-∞}	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от времени 0 до бесконечности. AUC _{0-∞} рассчитывали как сумму AUC _{0-t} плюс отношение последней измеряемой концентрации в плазме к константе скорости выведения.
C _{max}	Максимальная наблюдаемая измеренная концентрация в плазме в течение указанного периода времени
C _{trough}	Остаточная концентрация в плазме в конце интервала дозирования
t _{1/2}	Кажущийся период полувыведения первого порядка в конечной фазе
t _{1/2 λz}	Кажущийся период полувыведения конечной фазы
t _{max}	Время появления C _{max} . Если максимальное значение произошло более чем в 1 момент времени, t _{max} определяли как первый момент времени с этим значением.
t _{lag}	Временная задержка между введением лекарственного средства и последней временной точкой перед первой ненулевой концентрацией
V _z /F	Видимый объем распределения без поправки на биодоступность
CL/F	Кажущийся общий клиренс
Среднее время удержания (MRT)	Среднее количество времени, в течение которого лекарственное средство остается в компартменте или системе
Ae ₀₋₂₄	Количество Соединения I, выделяемого с мочой от 0 до 24 часов после введения дозы

Параметр	Описание
Ae ₀₋₄₈	Количество Соединения I, выделяемого с мочой от 0 до 48 часов после введения дозы
%Dose ₂₄	Процент введенной дозы, восстанавливаемый в моче за 24-часовой период сбора
%Dose ₄₈	Процент введенной дозы, восстанавливаемый в моче за 48-часовой период сбора
CL _r	Почечный клиренс

[0067] Согласно некоторым вариантам осуществления схемы лечения, описанные в настоящем документе, включают в себя наблюдение за пациентом на предмет нежелательных явлений, таких как головная боль, летаргия, дискомфорт в груди, брадикардия, блокада сердца, синусовая тахикардия, желудочковая тахикардия, сердцебиение, повышение содержания NT-proBNP, повышение содержания тропонина и сердечной ишемии. Если происходит серьезное нежелательное явление, пациента можно лечить от нежелательного явления и/или он может прекратить лечение Соединением I.

Комбинированная терапия

[0068] В настоящем изобретении представлена как монотерапия Соединением I, так и комбинированная терапия. В комбинированной терапии схема введения Соединения I согласно настоящему раскрытию используется в сочетании с дополнительной схемой лечения, например, лечебной терапией в соответствии с рекомендациями (GDMT), также называемой терапией стандартного ухода (SOC), для состояния сердца пациента или другой терапией, применимой для лечения соответствующего заболевания или нарушения. Дополнительное терапевтическое средство можно вводить способом и в количестве, как правило, используемом для указанного средства, или в уменьшенном количестве, и его можно вводить одновременно, последовательно или параллельно с Соединением I.

[0069] Согласно определенным вариантам осуществления Соединение I вводят поверх SOC для состояния систолической дисфункции, такого как систолическая сердечная недостаточность. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту вводят, помимо лекарственного средства Соединения I, другое терапевтическое средство, такое как бета-блокатор (например, бисопролол, карведилол, карведилол CR или метопрололсукцинат пролонгированного высвобождения (метопролол CR/XL)), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE) (например, каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл и трандолаприл), антагонист рецептора ангиотензина (например, блокатор рецептора ангиотензина II) (блокатор рецептора ангиотензина II), ингибитор рецепторов ангиотензина/неприлизина (ARNI)

(например, сакубитрил/валсартан), антагонист минералокортикоидных рецепторов (например, ингибитор альдостерона, такой как калий-сберегающий диуретик, такой как эплеренон, спиронолактон или канренон), лекарственное средство, снижающее уровень холестерина (например, статин), ингибитор I_h-канала (например, ивабрадин), ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi), средство с положительным инотропным действием (например, дигоксин, пимобendan, агонист бета-адренергических рецепторов, такой как добутамин, ингибитор фосфодиэстеразы (PDE)-3, такой как милринон, или кальций-сенсibiliзирующее средство, такое как левосимендан), калий или магний, ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), сосудорасширяющее средство (например, блокатор кальциевых каналов, ингибитор фосфодиэстеразы, антагонист рецептора эндотелина, ингибитор ренина, модулятор миозина гладких мышц, динитрат изосорбида и/или гидралазин), диуретик (например, петлевой диуретик, такой как фуросемид), ингибитор RAAS, активатор или модулятор растворимой гуанилатциклазы (sGC) или модулятор (например, верицигуат), ингибитор SGLT2 (например, дапаглифлозин), антиаритмическое лекарственное средство (например, амиодарон, дофетилид и соталол), антикоагулянт (например, варфарин, апиксабан, ривароксабан и дабигатран), антитромботическое средство, антиагрегантное средство или любая их комбинация.

[0070] Подходящие ARB могут включать в себя, например, A-81988, A-81282, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, кандесартан, кандесартан цилексетил, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, E-4177, элизартан, EMD-66397, EMD-73495, эпросартан, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, GA-0056, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, ирбесартан, изотеолин, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, лозартан, LR-B/057, L-158809, L-158978, L-159282, L-159874, L-161177, L-162154, L-163017, L-159689, L-162234, L-162441, L-163007, LR-B/081, LR B087, LY-285434, LY-302289, LY-315995, LY-235656, LY-301875, ME-3221, олмесартан, PD-150304, PD-123177, PD-123319, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, ацетат саралазина, S-8307, S-8308, SC-52458, саприсартан, саралазин, сармезин, SL-91.0102, тасосартан, телмисартан, UP-269-6, U-96849, U-97018, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, YM-31472, WK-1360, X-6803, валсартан, XH-148, XR-510, YM-358, ZD-6888, ZD-7155, ZD-8731 и золасартан.

[0071] Согласно конкретным вариантам осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой ARNI, такое как сакубитрил/валсартан (Entresto®), или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2i), такой как

эмпаглифозин (например, Jardiance®), дапаглифлозин (например, Farxiga®), канаглифлозин (например, Invokana®) или сотаглифлозин.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления пациента, которого лечат от сердечной недостаточности Соединением I, также лечат ARNI, бета-блокатором и/или MRA.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления пациента, которого лечат от сердечной недостаточности Соединением I, также лечат ингибитором ACE и/или ARB, и/или ARNI в сочетании с бета-блокатором и, необязательно, антагонистом альдостерона. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор ACE, ARB, ARNI, бета-блокатор и/или антагонист альдостерона выбирают из тех, которые описаны в настоящем документе, в любой комбинации.

[0074] Если возникает какое-либо нежелательное явление, пациента можно лечить от нежелательного явления. Например, пациента, испытывающего головную боль из-за лечения Соединением I, можно лечить анальгетиком, таким как ибупрофен и ацетаминофен. Пациента, страдающего аритмией из-за лечения Соединением I, можно лечить антиаритмическими лекарственными средствами, такими как амиодарон, дофетилид, соталол, флекаинид, ибутилид, лидокаин, прокаинамид, пропафенон, хинидин и токинид.

Популяции пациентов

[0075] Схемы лечения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения пациента, проявляющего систолическую дисфункцию, такую как систолическая сердечная недостаточность. Систолическая сердечная недостаточность может характеризоваться сниженной фракцией выброса (например, менее чем приблизительно 50%, 45%, 40% или 35%, включая в себя LVEF 15-35%, 15-40% (например, 15-39%), 20-45%, 40-49% и 41-49%) и/или повышением конечного диастолического давления и объема желудочков. Согласно некоторым вариантам осуществления систолическая сердечная недостаточность представляет собой HFrEF (фракция выброса <50%, например, <40% или <40%).

[0076] Схема лечения в настоящем документе может включать в себя стадию выбора пациента с типом систолической сердечной недостаточности, как описано в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст пациента составляет 18 лет или старше. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент никогда не лечился от сердечной недостаточности. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент ранее лечился или лечится от сердечной недостаточности, такой как систолическая сердечная недостаточность, например, стандартным лечением при сердечной

недостаточности, но не показал адекватного улучшения. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал или получает Entresto® и/или омекамтив, но продолжает проявлять симптомы систолической сердечной недостаточности. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент получал или получает лечение ингибитором ACE, ARB или ARNI в сочетании с бета-блокатором и, необязательно, антагонистом альдостерона (при этом эти средства могут быть, например, выбраны из тех, что описаны в настоящем документе), но продолжает проявлять симптомы систолической сердечной недостаточности. Пациент может иметь хроническую сердечную недостаточность, т.е. иметь систолическую сердечную недостаточность в течение четырех недель или более при получении стандартного лечения сердечной недостаточности; или у пациента может быть недавняя сердечная недостаточность, т.е. систолическая сердечная недостаточность в течение менее чем четырех недель при получении стандартного лечения сердечной недостаточности. Если у пациента возникают симптомы, которые появляются внезапно (например, симптомы заложенности носа, такие как одышка), которые приводят к госпитализации или быстрому ухудшению существующих симптомов сердечной недостаточности, это часто называют острой сердечной недостаточностью.

[0077] Пациент может испытывать систолическую сердечную недостаточность левого желудочка, правого желудочка или обоих желудочков. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется правожелудочковая сердечная недостаточность. Согласно дополнительным связанным вариантам осуществления у пациента имеется легочная гипертензия (т.е. легочная артериальная гипертензия).

[0078] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента имеется HFrEF (с фракцией выброса <50%). HFrEF с фракцией выброса <40% представляет собой классическую HFrEF, тогда как HFrEF с фракцией выброса 41–49% классифицируется как сердечная недостаточность со средней фракцией выброса (HFmrEF). У пациента может быть сниженная фракция выброса левого желудочка (LVEF) менее чем 50%, например, менее чем 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20% или 15%. Согласно определенным вариантам осуществления у пациента имеется LVEF <45% (например, 20–45%), <40% (например, 15–40%, 25–40%, 15–39% или 25–39%) или <35% (например, 15–35%). HFrEF может характеризоваться ишемическим или неишемическим происхождением, а также может быть хронической или острой.

[0079] Согласно конкретным вариантам осуществления у пациента имеется HFrEF с высоким риском (или «HFrEF высокого риска», как используется в настоящем документе). Пациенты HFrEF с высоким риском - это пациенты с LVEF 35% или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пациенту дополнительно ставится диагноз III или IV

класса по NYHA. Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента LVEF составляет 30% или меньше. Согласно некоторым вариантам осуществления пациент с HFrEF дополнительно считается «подверженным высокому риску», если он/она соответствует одному или нескольким из следующих критериев:

- (i) частые госпитализации по поводу обострения сердечной недостаточности (WHF);
- (ii) госпитализация по поводу WHF, несмотря на прием высоких доз диуретика;
- (iii) LVEF <30% или <35%;
- (iv) повышенное содержание N-концевого натрийуретического пептида про-b-типа NT-proBNP (например, > 400, 600, 800, 1000 или 1200 пг/мл);
- (v) тяжелое бремя симптомов (класс III-IV по NYHA, *ниже*);
- (vi) низкая функциональная способность или способность к физической нагрузке (что определяется, например, с помощью пикового VO_2 , 6-минутной ходьбы и/или активности (что определяется, например, с помощью акселерометрии));
- (vii) зависимость от инотропа IV; а также
- (viii) невозможность лечиться рекомендованными (указанными в руководстве) препаратами для лечения сердечной недостаточности в оптимальных дозах (например, ингибитор РААС, такой как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), ARNI (например, Entresto®), бета-блокатор, антагонист рецепторов минеральных кортикоидов (MRA) и др.).

[0080] Согласно дополнительным вариантам осуществления пациент с HFrEF считается «подверженным высокому риску», если он/она соответствует следующим критериям:

- (a) Класс III-IV по NYHA;
- (b) LVEF <35%; а также
- (c) повышенное содержание NT-proBNP > 400, 600, 800, 1000 или 1200 пг/мл.

[0081] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента стабильная HF, например, стабильная HFrEF. Используемый в настоящем документе термин «пациент, который является стабильным» в отношении заболевания, относится к пациенту, который страдает заболеванием и не испытывает ухудшения симптомов, которые могли бы привести к госпитализации или срочному визиту. Например, у пациентов со стабильной сердечной недостаточностью может быть нарушена систолическая функция, но симптомы дисфункции можно контролировать или стабилизировать с помощью доступных способов лечения.

[0082] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента стабильная HFrEF (например, стабильная хроническая HFrEF средней степени тяжести), что определяется

одним или обоими из следующих: (i) LVEF менее чем 50% и (ii) хронические лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности в соответствии с действующими рекомендациями, которые могут включать в себя по меньшей мере один из бета-блокаторов, ингибиторов ACE, ARB и ARNI. Согласно определенным вариантам осуществления у пациента нет одного или комбинации следующего:

- (a) текущая стенокардия;
- (b) недавний (<90 дней) острый коронарный синдром;
- (c) коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство (PCI) или коронарное шунтирование (CABG)) в течение предшествующих 3 месяцев; а также
- (d) нескорректированная тяжелая болезнь клапанов.

Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента также имеется LVEF менее чем 40% или 35%, от 15% до 40% или от 15% до 35%. Согласно некоторым вариантам осуществления содержание NT-proBNP у пациента также превышает 400 пг/мл.

[0083] Согласно некоторым вариантам осуществления схемы лечения по настоящему раскрытию могут использоваться для лечения пациента, проявляющего дилатационную кардиомиопатию (DCM) (например, идиопатическую DCM или генетическую DCM). Согласно определенным вариантам осуществления у пациента имеется расширенный левый или правый желудочек, фракция выброса менее чем 50% (например, <40%) и отсутствие известного коронарного заболевания. DCM может представлять собой генетическую DCM, причем у пациента имеется по меньшей мере одна генетическая мутация в саркомерном сократительном или структурном белке, которая, как известно, вызывает DCM (смотрите, например, Hershberger et al., *Nat Rev Cardiol.* (2013) 10(9):531-47 и Rosenbaum, *выше*), таком как тяжелая цепь миозина, титин или тропонин Т. Согласно некоторым вариантам осуществления генетическая мутация находится в гене, выбранном из *ABCC9*, *ACTC1*, *ACTN2*, *ANKRD1*, *BAG3*, *CRYAB*, *CSRP3*, *DES*, *DMD*, *DSG2*, *EYA4*, *GATAD1*, *LAMA4*, *LDB3*, *LMNA*, *MYBPC3*, *MYH6*, *MYH7*, *MYPN*, *PLN*, *PSEN1*, *PSEN2*, *RBM20*, *SCN5A*, *SGCD*, *TAZ*, *TCAP*, *TMPO*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTN*, *VCL* или любой их комбинации. Например, генетическая мутация присутствует в гене, выбранном из *ACTC1*, *DES*, *MYH6*, *MYH7*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TTN* или любой их комбинации. Согласно конкретным вариантам осуществления генетическая мутация находится в гене *MYH7*. Согласно определенным вариантам осуществления пациент с DCM (например, генетической DCM, которая может быть вызвана мутацией в гене *MYH7*) также имеет HFrEF и может проявлять одно или несколько (например, все) из следующего:

- характеризуется LVEF 15-40%;

- характеризуется по меньшей мере умеренным увеличением левого желудочка ($LVEDD \geq 3,1 \text{ см/м}^2$ для мужчин, $\geq 3,2 \text{ см/м}^2$ для женщин); а также

- получает хронические лекарственные средства для лечения сердечной недостаточности, такие как β -блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE), блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), ингибитор непрямого рецептора ангиотензина (ARNI) или любую их комбинацию.

Согласно определенным вариантам осуществления у пациента не проявляется одно или несколько (например, все) из следующего:

- интервал QTcF >480 мс;
- если генетическая мутация находится в гене *MYH7*, известная патогенная мутация другого гена участвует в DCM;
- HFrEF, которая, как считается, вызвана в первую очередь ишемической болезнью сердца, хронической вальвулопатией или другим состоянием;
- недавно перенесенный (<90 дней) острый коронарный синдром или стенокардия;
- коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или коронарное шунтирование [CABG]) в течение предшествующих 90 дней;
- недавняя (<90 дней) госпитализация по поводу сердечной недостаточности, использование внутривенного диуретика или хронической внутривенной инотропной терапии или другого сердечно-сосудистого события (например, цереброваскулярного нарушения); а также
- известный стеноз аорты средней или большей степени тяжести.

[0084] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациента, получавшего схему лечения, описанную в настоящем документе, имеется сердечная недостаточность класса I, II, III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), как определено в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Классы сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Класс	Симптомы пациента
I	Никаких ограничений по физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают чрезмерной утомляемости, сердцебиения, диспноэ (одышки).
II	Незначительное ограничение физических нагрузок. Комфортно в покое. Обычная физическая активность приводит к утомляемости, сердцебиению, диспноэ (одышке).

III	Выраженное ограничение физических нагрузок. Комфортно в покое. Меньшая, чем обычная активность, вызывает утомляемость, сердцебиение или диспноэ.
IV	Невозможность без дискомфорта выполнять какие-либо физические упражнения. Симптомы сердечной недостаточности в покое. Если предпринимаются какие-либо физические нагрузки, дискомфорт увеличивается.

[0085] Дополнительные или сопутствующие состояния, которые можно лечить схемами лечения по настоящему изобретению, включают в себя, без ограничения, HFrEF, хроническую застойную сердечную недостаточность, кардиогенный шок и инотропную поддержку после кардиохирургии, гипертрофическую кардиомиопатию, ишемическую или постинфарктную кардиомиопатию, вирусную кардиомиопатию или миокардит, токсические кардиомиопатии (например, постантрациклиновая противоопухолевая терапия), метаболические кардиомиопатии (в сочетании с заместительной ферментной терапией), диабетическую кардиомиопатию, диастолическую сердечную недостаточность (с уменьшенным систолическим резервом), атеросклероз, вторичную вентрикостероническую дисфункцию из-за обходной сердечно-сосудистой хирургии. Схема лечения по настоящему раскрытию может также способствовать благотворному обратному ремоделированию желудочков при дисфункции левого желудочка из-за ишемии или перегрузки объемом или давлением, например, инфаркта миокарда, хронической митральной регургитации, хронического стеноза аорты или хронической системной гипертензии, и/или лечить пагубное ремоделирование сосудов. За счет снижения давления наполнения левого желудочка схемы лечения могут улучшить симптомы одышки и снизить риск отека легких и дыхательной недостаточности. Схемы лечения могут снизить тяжесть хронического ишемического состояния, связанного с DCM, и тем самым снизить риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее эквивалента у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (частые и/или повторяющиеся разряды ICD) и/или потребность в потенциально токсичных антиаритмических препаратах. Схемы лечения могут быть применимы для уменьшения или устранения необходимости в сопутствующих лекарственных средствах с их сопутствующей потенциальной токсичностью, лекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Схемы лечения могут уменьшить интерстициальный фиброз миокарда и/или замедлить прогрессирование, остановку или обратное развитие жесткости и дисфункции левого желудочка.

[0086] Согласно некоторым вариантам осуществления схемы лечения по настоящему раскрытию можно использовать для лечения пациента с сердечной недостаточностью (например, HFrEF), у которого наблюдается митральная регургитация. Согласно

некоторым вариантам осуществления митральная регургитация является хронической. Согласно некоторым вариантам осуществления митральная регургитация является острой.

[0087] Согласно некоторым вариантам осуществления у пациентов с систолической дисфункцией может отображаться повышенное содержание биомаркеров в крови. Содержание циркулирующего натрийуретического пептида (NP) добавляет дополнительную прогностическую ценность стандартным алгоритмам стратификации клинического риска, как для амбулаторных, так и для госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью, с устойчивым увеличением риска смертности и госпитализации с рецидивирующей сердечной недостаточностью, поскольку содержание NT-proBNP превышает 1000 пг/м. Смотрите, например, Desai et al., *Circulation* (2013) 127:509-516. Например, натрийуретический пептид головного мозга (BNP) или N-терминальный натрийуретический пептид головного мозга (NT-proBNP) присутствует в повышенном содержании в крови людей с систолической дисфункцией. Нормальное содержание BNP составляет менее чем 100 пг/мл. Чем выше это число, тем больше вероятность сердечной недостаточности и тем более серьезной она может быть. Нормальное содержание NT-proBNP, основанное на референсном диапазоне клиники Кливленда, составляет: (1) менее чем 125 пг/мл для пациентов в возрасте 0-74 лет и (2) менее чем 450 пг/мл для пациентов в возрасте 75-99 лет.

[0088] Соответственно, согласно некоторым вариантам осуществления у пациента, которого лечат схемой лечения согласно настоящему раскрытию, может наблюдаться повышенное содержание в сыворотке крови натрийуретического пептида головного мозга (BNP) или N-терминального натрийуретического пептида головного мозга (NT-proBNP). Согласно некоторым вариантам осуществления содержание BNP в сыворотке крови пациента считается повышенным, если концентрация составляет по меньшей мере 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95, 100, 105 или 115 пг/мл (например, по меньшей мере 35 пг/мл или 85 пг/мл). Согласно некоторым вариантам осуществления содержание NT-proBNP в сыворотке крови пациента считается повышенным, если концентрация составляет по меньшей мере 95, 105, 115, 125, 135, 145, 155, 165 или 175 пг/мл (например, по меньшей мере 125 пг/мл или 155 пг/мл).

[0089] Согласно некоторым вариантам осуществления пациент может не получать (временно или постоянно) или может прекратить лечение Соединением I, если у него/нее есть одно или несколько из следующих состояний:

- (i) острый коронарный синдром (ACS);
- (ii) инсульт;
- (iii) серьезная кардиохирургия/вмешательство;

- (iv) коронарное вмешательство;
- (v) восстановление/имплантация сердечного клапана в течение трех месяцев;
- (vi) неисправленный клапан или клинически значимый врожденный порок сердца;
- (vii) механическая поддержка <7 дней;
- (viii) запланированная LVAD или трансплантация в течение 60 дней; а также
- (ix) зависимость от инотропа IV.

Результаты лечения

[0090] Используемые в настоящем документе термины «лечить» и «лечение» относятся к любым признакам успеха в лечении или облегчении патологии, травмы, состояния или симптома, связанных с систолической дисфункцией, включая в себя любой объективный или субъективный параметр, такой как уменьшение боли; ремиссия; уменьшение симптомов; большая терпимость для пациента патологии, травмы, состояния или симптома; уменьшение частоты или продолжительности патологии, травмы, состояния или симптома или, в некоторых ситуациях, предотвращение появления патологии, травмы, состояния или симптома. Лечение или улучшение может быть основано на любом объективном или субъективном параметре; включая в себя, например, результат физического осмотра. Например, лечение систолической сердечной недостаточности включает в себя, без ограничения, улучшение сердечных функций пациента и облегчение симптомов систолической сердечной недостаточности (особенно во время физических упражнений, включая в себя ходьбу или подъем по лестнице). Симптомы систолической сердечной недостаточности могут включать в себя, например, чрезмерную утомляемость, резкое увеличение массы тела, потерю аппетита, постоянный кашель, нерегулярный пульс, дискомфорт в груди, стенокардию, учащенное сердцебиение, отек (например, отек легких, конечностей, лица или живота), одышку, выступающие шейные вены и снижение толерантности к физической нагрузке и/или способности к физической нагрузке.

[0091] Фармакодинамические (PD) параметры, которые можно использовать для измерения сердечных функций пациента, показаны в **таблице 3** ниже. Эти параметры PD, как правило, используются врачами и могут быть измерены с помощью стандартной трансторакальной эхокардиограммы, как показано в рабочих примерах ниже.

Таблица 3. Параметры трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ)

Сокращение	Параметр
Прямые измерения сократимости/систолической функции	

Сокращение	Параметр
CO	Сердечный выброс
LVOT-VTI	Выносящий тракт левого желудочка - интеграл скорости от времени
LVESD	Конечный систолический диаметр левого желудочка
LVGLS	Глобальная продольная деформация левого желудочка
LVGCS	Глобальная окружная деформация левого желудочка
PEP	Период до выброса
IVCT	Время изоволюмического (изоволюметрического) сокращения
s' (латеральн.)	Пиковая скорость атриовентрикулярного клапана в кольцевом пространстве в систолу
Косвенные (производные) показатели сократимости/систолической функции	
LVEF	Фракция выброса левого желудочка
LVFS	Фракционное укорочение левого желудочка
LVESV	Конечно-систолический объем левого желудочка
LVSV	Ударный объем левого желудочка
MPI	Индекс работоспособности миокарда
Измерения желудочковой релаксации/диастолической функции	
LVEDD	Конечно-диастолический диаметр левого желудочка
LVEDV	Конечно-диастолический объем левого желудочка
Пик E	Максимальная скорость митрального кровотока при раннем диастолическом наполнении
Пик A	Максимальная скорость митрального кровотока при позднем диастолическом наполнении
Отношение E/A	Отношение максимальной скорости митрального кровотока во время раннего диастолического наполнения к скорости потока во время позднего диастолического наполнения
e' (латеральн.)	Пиковая скорость атриовентрикулярного клапана в кольцевом пространстве в раннюю диастолу
Отношение E/e'	Отношение E к e' (скорость митрального кольцевого кровотока)
IVRT	Время изоволюмической (изоволюметрической) релаксации
Измерение продолжительности систолы	
SET	Время систолического выброса

[0092] Настоящие схемы лечения могут привести к одному или нескольким улучшенным функциям левого желудочка, выбранным из улучшенной сократительной способности сердца, на что указывает увеличенный ударный объем, увеличенный сердечный выброс, увеличенная фракция выброса, увеличенное фракционное укорочение,

улучшенное глобальное продольное напряжение, улучшенная глобальная окружная деформация и/или уменьшенный конечно-систолический или конечно-диастолический диаметр левого желудочка, а также со слабым или средним (например, умеренным) удлинением времени систолического выброса (SET). Схемы могут привести к улучшению симптомов, что измеряется улучшением класса NYHA и/или уменьшением одышки. Схемы могут привести к улучшению функциональной и/или физической работоспособности пациента, измеренной с помощью пикового VO_2 , теста с 6-минутной ходьбой и/или активности (по данным акселерометрии). Согласно конкретным вариантам осуществления настоящие схемы лечения могут привести к одному или нескольким из следующих результатов у пациента с систолической сердечной недостаточностью:

- (i) улучшение одного или нескольких из LVEF, LVFS, LVSV, CO, GLS, GCS, E/A и E/e' (например, при измерении с помощью ECHO);
- (ii) понижение в классе NYHA;
- (iii) снижение содержания NT-proBNP;
- (iv) улучшенная переносимость физической нагрузки, измеренная с помощью пикового VO_2 , теста с 6-минутной ходьбой и/или активности, определенной с помощью акселерометрии); а также
- (v) улучшенные результаты, сообщаемые пациентами.

[0093] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящие схемы лечения приводят к одному или нескольким из следующего:

- (i) увеличение LVEF и/или LVSV;
- (ii) снижение LVGLS, LVESV и/или LVEDV; а также
- (iii) минимальное влияние на диастолическую функцию и расслабление (измеряемое прямыми измерениями, такими как E, e' , E/e' , E/A, IVRT).

[0094] Настоящие схемы лечения снижают риск сердечно-сосудистой смерти и/или госпитализации/посещения неотложной помощи по поводу сердечной недостаточности у пациентов с систолической сердечной недостаточностью, пациентов с HFrEF (например, стабильной HFrEF или HFrEF высокого риска), пациентов с хронической сердечной недостаточностью (класс I-IV по NYHA (например, класс II-IV) и сниженной фракцией выброса) или любых других групп пациентов, описанных выше. Под «снижением риска» события подразумевается увеличение времени до события по меньшей мере на 10% (например, по меньшей мере на 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%).

[0095] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящие схемы лечения облегчают или предотвращают один или несколько симптомов сердечной недостаточности, которые включают в себя, например, диспноэ (например, ортопноэ, пароксизмальную

ночную одышку), кашель, сердечную астму, хрипы, гипотонию, головокружение, спутанность сознания, прохладные конечности в покое, застой в легких, хронический венозный застой, отек лодыжек, периферический отек или анасарку, никтурию, асцит, гепатомегалию, желтуху, коагулопатию, усталость, непереносимость физической нагрузки, вздутие яремных вен, легочные хрипы, периферический отек сосудов легких, интерстициальный отек, плевральный выпот, задержку жидкости или любое их сочетание. Другие признаки и симптомы HF, которые могут быть улучшены схемой лечения по настоящему изобретению, включают в себя, например, компенсаторные механизмы, характеризующиеся повышенным симпатическим тонусом, периферической вазоконстрикцией, активацией различных нейрогормональных путей, задержкой натрия, артериальным и венозным сужением, нейроэндокринной активацией и учащением пульса.

[0096] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящие схемы лечения приводят к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (например, на 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50%) и/или частоты и/или продолжительности госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

[0097] Согласно некоторым вариантам осуществления настоящие схемы лечения сокращают неотложное амбулаторное вмешательство по поводу сердечной недостаточности.

[0098] Преимущества настоящих схем лечения включают в себя особенности, при которых лечение:

(i) оказывает минимальное влияние на расслабление (например, не более чем на умеренное увеличение времени систолического выброса и не оказывает заметного влияния на диастолическую функцию), гомеостаз кальция или уровень тропонина (например, не более чем на небольшое повышение тропонина);

(ii) не ухудшает высвобождение АДФ;

(iii) не изменяет распределение сердечной фазы;

(iv) оказывает лишь умеренное влияние на SET;

(v) не вызывает связанной с лекарственным средством ишемии сердца (например, как определено клиническими симптомами, ЭКГ, сердечными биомаркерами, такими как тропонин, креатинкиназа мышц/головного мозга (СК-МВ), визуализацией сердца и коронарными ангиограммами);

(vi) не вызывает предсердную или желудочковую аритмию, связанную с приемом лекарственных средств;

(vii) не вызывает лекарственного поражения печени, измеряемого с помощью аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы, билирубина; а также

(viii) не приводит к отклонениям в моче, сыворотке, крови, систолическом артериальном давлении, диастолическом артериальном давлении, пульсе, температуре тела, сатурации крови кислородом или показаниях электрокардиографии (ЭКГ) пациента.

[0099] Диастолическая дисфункция также может быть связана с систолической сердечной недостаточностью и может способствовать заболеваемости. Сохраняя расслабление, настоящие схемы лечения могут привести к усилению клинических преимуществ по сравнению с лечением активаторами сердечного миозина, которые не сохраняют расслабление.

Изделия и наборы

[00100] В настоящем изобретении также представлены изделия, например, наборы, содержащие одну или несколько доз лекарственного средства Соединения I, и инструкции для пациентов (например, для лечения в соответствии со способом, описанным в настоящем документе). Изделия также могут содержать дополнительное терапевтическое средство в случае комбинированной терапии. Таблетки или капсулы Соединения I могут быть упакованы в блистеры, а затем прикреплены к листу, например, 5-20 таблеток на блистерный лист; каждая таблетка или капсула может содержать 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и такой блистерный лист может дополнительно включать в себя или не включать в себя таблетку или капсулу с ударной дозой. Настоящее раскрытие также включает в себя способы производства указанных изделий.

[00101] Если в настоящем документе не определено иное, научные и технические термины, используемые в связи с настоящим раскрытием, должны характеризоваться значениями, которые обычно понимаются специалистами в настоящей области техники. Иллюстративные способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, также могут быть использованы на практике или при тестировании настоящего раскрытия. В случае противоречия преимущественную силу имеет настоящее описание, включая в себя определения. Как правило, номенклатура, используемая в связи с кардиологией, медициной, медицинской и фармацевтической химией и клеточной биологией, и описанные в настоящем документе способы, хорошо известны и широко используются в настоящей области техники. Ферментативные реакции и способы очистки проводят в соответствии со спецификациями производителя, как это обычно делается в настоящей области техники или как описано в настоящем документе. Кроме того, если иное не требуется по контексту, термины в единственном числе должны включать в себя

множественное число, а термины во множественном числе должны включать в себя единственное число. В настоящем описании и вариантах осуществления слова «иметь» и «содержать» или варианты, такие как «имеет», «имеющий», «содержит» или «содержащий», будут пониматься как подразумевающие включение указанного целого числа или группы целых чисел, но не исключение любого другого целого числа или группы целых чисел. Также следует отметить, что термин «или», как правило, используется в том смысле, в котором он включает в себя «и/или», если содержание явно не указывает на иное. Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» относится к числовому диапазону, который составляет плюс или минус 10%, 5% или 1% от заявленного числового значения в контексте конкретного использования. Кроме того, заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленных вариантов осуществления.

[00102] Все публикации и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки. Несмотря на то, что в настоящем документе цитируется ряд документов, эта ссылка не является признанием того, что какой-либо из этих документов является частью общеизвестных знаний в настоящей области техники.

[00103] Для лучшего понимания настоящего изобретения представлены следующие примеры. Эти примеры приведены только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности, переносимости, предварительной фармакокинетики и фармакодинамики однократных возрастающих пероральных доз Соединения I у здоровых взрослых добровольцев.

[00104] В этом примере описывается первое исследование Соединения I на людях. Основываясь на его механизме действия, Соединение I может предложить таргетную терапию для пациентов с DCM, вызванной генетическими или негенетическими механизмами. Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое последовательное групповое исследование однократной возрастающей (пероральной) дозы у здоровых субъектов в возрасте 18-55 лет. Были зарегистрированы восемь когорт дозирования, каждая из которых состояла из восьми здоровых субъектов. В каждой когорте субъекты были рандомизированы 6:2 для Соединения I:плацебо.

Материалы и способы

Дизайн исследования

[00105] Субъекты проживали в клиническом центре в течение до 5 дней и 4 ночей, от дня -1 (за день до введения дозы) до дня 4, и получали однократную дозу Соединения I или плацебо в день 1. Дистанционное измерение ЭКГ начинали за 1 час до введения дозы и продолжали через 48 часов после введения дозы (день 3). Любой субъект с ЧСС до введения дозы в состоянии покоя ≥ 80 ударов в минуту считался неприемлемым и не подвергался лечению. Если период полувыведения Соединения I был значительно больше, чем прогнозируемые 12 часов, SRC мог изменить график исследования, чтобы ограничить субъектов в блоке для отбора проб РК или измерений PD в течение периода времени, эквивалентного приблизительно 5-кратному среднему конечному периоду полувыведения, но не более 5 дней после дозированного введения. Субъекты возвращались на контрольный визит по исследованию безопасности через 7 дней (± 1 день) после введения дозы.

[00106] Поскольку это было первое исследование на людях, для каждого уровня дозы применяли план сигнального дозирования. Первым 2 субъектам каждой когорты вводили дозу в качестве сигнальной. Одного из сигнальных субъектов рандомизировали для получения Соединения I, а другого рандомизировали для получения плацебо. После 24-часового обзора данных по безопасности от сигнальных субъектов можно было включить в исследование 1 или 2 субъекта в день. В каждый день исследования второй субъект не получал дозу до тех пор, пока не истекло время прогнозируемой пиковой концентрации в плазме (прогнозируемое $t_{\max}$) для первого субъекта, и исследователь или субисследователь рассматривал данные безопасности, показатели жизненно важных функций и ЭКГ, полученные от первого субъекта в течение интервала, охватывающего прогнозируемые пиковые концентрации Соединения I. Перед каждым днем дозированного введения исследователь или субисследователь просматривал данные о безопасности предыдущих субъектов, включая в себя показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели безопасности, концентрации hs-тропонина I и ЭКГ.

[00107] Для оценки фармакодинамических эффектов выполняли серийные эхокардиограммы. Специалисты по ультразвуковой эхографии, использованные в исследовании, прошли обучение эхо-протоколу и представили образец исследования для оценки в основную лабораторию для оценки. Основная лаборатория ТТЕ подтвердила, что специалист по ультразвуковой эхографии смог выполнить ТТЕ на уровне, удовлетворительном для получения требуемых данных протокола.

[00108] Критерии прекращения увеличения дозы включали в себя увеличение среднего максимального SET >50 мс в когорте в любой момент времени или если у любого

субъекта было продление SET на ≥ 75 мс, измеренное при любых двух последовательных оценках TTE. Эти критерии были выбраны для предотвращения продления SET у субъектов, которое могло бы привести к ишемии миокарда. Критерии прекращения повышения дозы также включали в себя наблюдение за скорректированным на исходном уровне средним групповым относительным увеличением $>20\%$ в любых двух последовательных оценках TTE по меньшей мере по 2 параметрам сократимости LV: LVOT-VTI, LVFS, LVEF или LVSV у субъектов, получавших Соединение I. Возможно, была рассмотрена возможность проведения плацебо-контролируемой оценки. Для этого сравнения субъекты, получавшие плацебо, могли быть объединены по когортам.

[00109] После каждого уровня дозы SRC проводил слепой анализ данных, но мог раскрыть данные, если существовала проблема безопасности или они считали, что наблюдались возможные изменения PD. Информация о дозировке для 2 субъектов была скрытой, как описано ниже.

Проведенное лечение

[00110] Все рандомизированные субъекты исследования получали либо Соединение I, либо соответствующее плацебо в виде однократной пероральной дозы после периода голодания продолжительностью не менее 6 часов. Лекарственное вещество Соединения I представляет собой кристаллическую синтетическую молекулу на основе свободного основания с молекулярной массой 435,4 г/моль. Соединение I негигроскопично и практически не растворяется в водных средах.

[00111] Соединение I было предоставлено в виде порошка для пероральной суспензии. Плацебо было предоставлено в виде порошка карбоната кальция. Оба препарата принимали перорально в виде суспензии. Суспензию готовили с использованием суспендирующего носителя Ora-Plus® (Perrigo) и ароматизатора вишневого сиропа (Humco), смешанных 50% к 50%. За суспензией следовало приблизительно 100 мл воды. Суспензию готовили в течение 14 дней с момента введения дозы, что соответствовало данным о стабильности суспензии. Суспензию готовили таким образом, чтобы объем, принимаемый субъектами, получавшими Соединение I, был одинаковым и составлял 20 мл.

Повышение дозы

[00112] Начальную дозу устанавливали на уровне 3 мг, используя рекомендации FDA для людей с массой тела 60 кг. После первой дозы увеличение дозы составляло приблизительно 3-кратное до достижения дозы, которая, согласно прогнозам, характеризовалась $C_{\max}$ 300 нг/мл, или когда наблюдалась ранняя активность PD. После этого дозу увеличивали в 2 раза. Если данные PK не соответствовали прогнозируемому профилю PK, стадии увеличения дозы не должны были быть более чем 2-кратными.

Повышение дозы прекращали с использованием проспективно определенных критериев прекращения приема и прекращали на основании 2 наблюдений. Во-первых, содержание не увеличивалось пропорционально дозе. Оказалось, что содержание при дозах более чем 350 мг не превышало содержание после введения дозы 350 мг. Кроме того, решение о прекращении повышения дозы также было инициировано, когда начальная активность PD наблюдалась после введения 350 мг и 525 мг (оба с приблизительно одинаковым воздействием), что позволило провести первоначальную оценку зависимости ответа от дозы эффекта по параметрам PD, отличаемых от группы плацебо.

[00113] Каждый субъект получил дозу согласно когорте, в которую он был включен. Когорты были зарегистрированы последовательно, при этом каждая когорта получала повышенную дозу Соединения I. Введенные дозы составляли 3 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 175 мг, 350 мг и 525 мг, соответственно.

PK, PD и оценка безопасности

[00114] Данные PK и PD собирали, как описано в данном документе. Воздействие (как C_{max} , так и AUC) после введения однократной дозы 350 мг и 525 мг было очень схожим, поэтому данные из двух групп были объединены для некоторых анализов PD. Безопасность оценивали на протяжении всего исследования. Оценки безопасности включали в себя медицинский анамнез, медицинский осмотр, набор данных ТТЕ, ЭКГ в 12 отведениях и дистанционное измерение ЭКГ, показатели жизненно важных функций, сывороточные концентрации hs-тропонина I, нежелательные явления и результаты лабораторных исследований безопасности. SET, определенное фотоплетизмографией, представляло собой параметр безопасности при исследовании. Лабораторные данные по безопасности, включающие в себя гематологию, химию и показатели жизнедеятельности, оценивали по временным точкам для популяции анализа безопасности с использованием описательной статистики.

Медицинский анамнез и медицинский осмотр

[00115] Полный медицинский анамнез регистрировали во время скринингового визита, который включал в себя оценку (в прошлом или настоящем) следующего: общий вид, голова и шея, глаза, уши, нос, горло, грудная клетка/дыхательные пути, сердце/сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт/печень, гинекологический/урогенитальный, опорно-двигательный аппарат/конечности, кожа, неврологический/психиатрический, эндокринный/метаболический, гематологический/лимфатический, аллергическая/лекарственная чувствительность, перенесенные операции, злоупотребление психоактивными веществами или любые другие заболевания или нарушения, а также участие в клинических исследованиях (исследование

лекарственного средства и/или устройства или другая терапия). При необходимости медицинский анамнез обновляли в день -1.

[00116] На скрининге и в день -1 проводили полное физическое обследование, включая в себя неврологическое обследование (грубые двигательные и глубокие сухожильные рефлексy), и оценку следующего: общий вид, кожа, голова и шея, рот, лимфатические узлы, щитовидная железа, брюшная полость, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, неврологическая и дыхательная системы. Во все другие моменты времени проводили сокращенный медицинский осмотр (легочная, сердечная, абдоминальная и другие системы, связанные с симптомами).

Время систолического выброса

[00117] SET, определенное посредством TTE, оценивали с использованием сводной статистики. Наблюдения и изменения от исходного уровня суммировали по лечению в каждый момент времени, и максимальное отклонение от исходного уровня определяли для каждого субъекта. Кроме того, проводили категориальный анализ числа субъектов с отклонением от исходного уровня >50 мсек и количества субъектов с отклонением от исходного уровня >75 мсек в 1 или любых двух последовательных оценках TTE. Изучали связь концентрации Соединения I в плазме с SET. Также проводили анализ изменения SET с поправкой на плацебо от исходного уровня.

[00118] Экспериментальный неинвазивный оптический биосенсор, напоминающий FitBit, прикрепляли к запястью пациента на несколько минут во время проведения каждой TTE для сбора данных о морфологии артериальной пульсовой волны с помощью фотоплетизмографии.

Электрокардиограммы

[00119] Электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях получали после того, как субъекты отдыхали в положении лежа на спине в течение по меньшей мере 10 минут. Если субъект имел аномалию тропонина-I или какие-либо признаки или симптомы, указывающие на возможную ишемию сердца, получали дополнительные ЭКГ. Цифровые оценки ЭКГ в 12 отведениях выполняли после 10 минут отдыха во время скрининга, перед дозой в день 1 (в течение 2 часов после введения дозы) и в различные заранее определенные моменты времени. Каждый раз, когда заполняли ЭКГ, также получали 10-секундную бумажную полосу ритма ЭКГ, которую сохраняли в исходной документации субъекта.

[00120] Исследователь будет оценивать общую интерпретацию ЭКГ как (a) нормальную, (b) аномальную, не имеющую клинического значения, или (c) аномальную, имеющую клиническое значение. Если имеет клиническое значение, отклонение должно

быть зарегистрировано. Кроме того, перед каждым периодом лечения исследователь или субисследователь просматривает доступные ЭКГ из предыдущих периодов лечения в поисках признаков ишемии. Если были признаки ишемии, продолжение приема лекарственного средства прекращалось до тех пор, пока не было полного понимания возможных ишемических изменений.

[00121] ЭКГ передавали в основную лабораторию ЭКГ, которая считывала записи вслепую. Использовали автоматизированную методологию с пересчетом вручную кардиологом. Измеряли следующие интервалы: RR, PR, QRS и QT. Частоту сердечных сокращений (HR) рассчитывали как $60/(RR \times 1000)$ (RR выражали в мсек) и округляли до ближайшего целого числа.

Коррекция сердечного ритма

[00122] Скорректированный интервал QT (QTc) рассчитывали с использованием вручную завышенных значений QT в соответствии со стандартными процедурами центральной лаборатории ЭКГ. Каждое индивидуальное значение QT на ЭКГ корректировали на HR. Измеренные данные QT корректировали на HR с использованием коррекции по формуле Фридеричиа QTcF и способа Баззетта (QTcB) в соответствии со следующими формулами/способом (с QT, RR и QTc, выраженными в мс):

$$QTcX = \frac{QT}{(RR/1000)^{(1/n)}}$$

Фридеричиа, X = F, n = 3; Баззетт, X = B, n = 2.

Числовые переменные ЭКГ

[00123] HR, PR, QRS и QTcF суммировали с использованием описательной статистики. Изменение этих параметров ЭКГ по сравнению с исходным уровнем в каждый момент времени указывали для каждого испытуемого. Для каждой временной точки измерения изменения от исходного уровня суммировали с использованием описательной статистики. Наносили зависимость между интервалами HR/ЭКГ и временем.

Категориальный анализ

[00124] Количество случаев и процент субъектов с любыми значениями QTcF после введения дозы >450 мсек, >480 мсек и >500 мсек сводили в таблицу для всех субъектов. Субъектов со значениями QTc >500 мс перечисляли с соответствующими исходными значениями, $\Delta QTcF$ и исходная HR и HR после лечения. Подсчет заболеваемости и процент субъектов с увеличением $\Delta QTcF$ на >30 мс и >60 мсек сводили в таблицу.

Результаты морфологии

[00125] Новые морфологии ЭКГ для каждого субъекта, не присутствующего ни на одной ЭКГ на исходном уровне для этого субъекта, суммировали для всех вместе взятых моментов времени наблюдения. Сообщается о количестве и процентном соотношении субъектов с изменениями морфологии зубца Т и/или возникновением аномальных зубцов U, которые представляют собой появление или ухудшение морфологической аномалии по сравнению с исходным уровнем.

Анализ концентрация-QTc

[00126] Проводили регрессионный анализ «концентрация-QTc», основанный на данных, собранных из записей ЭКГ после введения исследуемого лекарственного средства, и значений концентрации лекарственного средства в плазме для каждого субъекта в каждый соответствующий момент времени.

Нежелательные явления

[00127] Любые отклонения от нормы, признанные исследователем клинически важными, регистрировались как нежелательные явления (АЕ). АЕ сопоставляли с классами органов системы (SOC) и предпочтительными терминами (PT) с использованием Медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA). Во время исследования наблюдали за АЕ, а данные анализировали в отношении общей заболеваемости, тяжести и потенциальной связи с исследуемым лекарственным средством. Скрытые АЕ представляли в SRC для обзора после каждой когорты, чтобы помочь им принять решение о дозе для последующей когорты или о том, следует ли прекратить исследование. Исследовательский комитет раскрыл данные для одного субъекта, у которого была аритмия ТЕАЕ, и у второго субъекта с умеренно повышенным содержанием hs-тропонина I (16 нг/мл, нормальный диапазон от 0 до 15 нг/мл) через 6 часов после введения дозы и прерывистыми преждевременными сокращениями желудочков (PVC) при дистанционном мониторинге через >48 часов после дозирования. Никаких изменений ЭКГ или симптомов не отмечалось.

[00128] Для окончательного анализа АЕ группировали по группам лечения, причем все субъекты, получавшие плацебо, объединили в 1 группу. АЕ с началом или после первой дозы исследуемого лекарственного средства или с началом до первой дозы исследуемого лекарственного средства, тяжесть которых усилилась во время или после приема первой дозы исследуемого лекарственного средства. Нежелательные явления, возникшие в связи с лечением (определяемые как АЕ, начинающиеся с информированного согласия на протяжении всего исследования), суммировали для популяции анализа безопасности с помощью MedDRA SOC и PT, а также по степени тяжести и взаимосвязи с лечением. Тяжелые и опасные для жизни АЕ, SAE, и АЕ, приводящие к исключению из исследования, если таковые имели место, представляли в перечнях данных.

Концентрация hs-тропонина I в сыворотке крови

[00129] Брали образцы сыворотки на содержание hs-тропонина I. Анализы проводили с использованием высокочувствительного анализа тропонина I Abbott Architect STAT. Если у субъекта были какие-либо признаки или симптомы, указывающие на возможную ишемию сердца, для оценки возможности ишемии получали дополнительные серийные образцы hs-тропонина I.

Измерения концентрации лекарственного средства

[00130] Концентрации Соединения I в плазме и моче человека определяли количественно с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ЖХ-МС/МС) (отчет об исследовании анализа биологического образца Alturas AD17-726). Образцы плазмы экстрагировали осаждением белка ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт МУК-5654. Калибровочные кривые были линейными в диапазоне концентраций от 0,500 до 1000 нг/мл с нижним пределом количественного определения (LLOQ) 0,500 нг/мл.

[00131] Популяция РК включала в себя всех субъектов, которые получали Соединение I. Образцы крови собирали для оценки РК. Фактическая синхронизация выборок могла быть изменена и/или до 2 дополнительных выборок могло быть запрошено SRC после просмотра данных из предыдущих когорт. Было важно, чтобы отбор образцов РК происходил как можно ближе к запланированному времени ($\pm 10\%$). Для оценки РК использовали образцы крови и мочи.

[00132] Кроме того, для субъектов, получавших плацебо, оценивали единичный образец плазмы, близкий к прогнозируемому $t_{\max}$ Соединения I, чтобы подтвердить отсутствие циркулирующего Соединения I. Данные о концентрации в плазме для Соединения I суммировали с использованием описательной статистики, включая в себя среднее, стандарт отклонение (SD), медиану, минимальное и максимальное значения и процентный коэффициент вариации. Другие параметры РК включали в себя (без ограничения) $C_{\max}$, $t_{\max}$, AUC, $t_{1/2}$ и MRT. Кроме того, рассчитывали кажущийся период полураспада в терминальной фазе. Исследовали дозозависимость AUC и $C_{\max}$.

Результаты исследования

Концентрации Соединения I в плазме

[00133] Концентрации Соединения I в плазме с течением времени суммированы в таблице 4 и на фиг. 1.

Таблица 4. Сводная информация о концентрациях Соединения I в плазме по группам лечения*

Момент времени Статистика	3 мг (N=6)	10 мг (N=6)	25 мг (N=6)	50 мг (N=6)	100 мг (N=6)	175 мг (N=6)	350 мг (N=6)	525 мг (N=6)	350 мг + 525 мг (N=12)
6 часов после получения дозы, нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	35,833 (7,868)	130,933 (21,257)	286,333 (58,181)	431,333 (91,248)	947,167 (169,840)	1270,833 (214,765)	2660,000 (515,364)	2215,000 (543,203)	2437,500 (555,749)
Медиана (мин., макс.)	33,500 (28,10, 49,50)	137,000 (91,60, 154,00)	286,500 (190,00, 354,00)	420,500 (344,00, 603,00)	935,000 (683,00, 1180,00)	1250,000 (955,00, 1520,00)	2550,000 (2050,00, 3310,00)	2215,000 (1490,00, 3070,00)	2350,000 (1490,00, 3310,00)
Среднее геометрич. (CV% от GM)	35,173 (20,978)	129,288 (18,207)	280,892 (22,370)	424,188 (19,691)	933,866 (18,875)	1255,232 (17,528)	2618,926 (19,482)	2159,422 (25,247)	2378,102 (23,816)
12 часов после получения дозы, нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	21,883 (4,204)	94,217 (16,306)	211,167 (51,309)	321,500 (61,027)	674,500 (148,850)	1054,167 (208,803)	2136,667 (462,673)	1838,333 (491,586)	1987,500 (481,062)
Медиана (мин., макс.)	21,700 (16,30, 27,10)	97,750 (63,70, 109,00)	223,000 (131,00, 272,00)	297,000 (278,00, 443,00)	637,000 (497,00, 905,00)	1038,000 (744,00, 1290,00)	2115,000 (1630,00, 2660,00)	1785,000 (1190,00, 2540,00)	1865,000 (1190,00, 2660,00)
Среднее геометрич. (CV% от GM)	21,540 (19,826)	92,843 (19,759)	205,343 (27,278)	317,375 (17,068)	661,307 (21,907)	1036,021 (20,970)	2094,579 (22,194)	1782,754 (27,930)	1932,387 (25,518)
24 часа после получения дозы, нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	11,340 (2,999)	57,800 (13,142)	118,417 (33,351)	177,833 (33,379)	383,500 (93,716)	663,833 (146,981)	1321,167 (372,483)	1234,167 (370,618)	1277,667 (357,162)
Медиана (мин., макс.)	10,795 (8,10, 15,20)	61,450 (33,70, 69,20)	124,000 (65,20, 158,00)	174,500 (141,00, 232,00)	372,000 (288,00, 498,00)	689,500 (476,00, 816,00)	1340,000 (898,00, 1710,00)	1180,000 (842,00, 1690,00)	1210,000 (842,00, 1710,00)
Среднее геометрич. (CV% от GM)	11,014 (26,909)	56,271 (27,309)	113,883 (32,838)	175,322 (18,501)	373,957 (25,013)	649,568 (23,489)	1275,869 (29,908)	1188,060 (31,019)	1231,182 (29,249)
48 часов после получения дозы, нг/мл									
п	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	2,703 (1,618)	16,450 (5,022)	35,833 (13,945)	51,900 (15,835)	91,080 (48,402)	212,167 (65,184)	373,167 (193,509)	464,833 (231,575)	419,000 (209,018)
Медиана (мин., макс.)	2,340 (1,20, 4,81)	15,400 (10,10, 24,90)	35,500 (16,20, 53,60)	57,350 (26,90, 68,10)	104,000 (12,80, 145,00)	224,000 (132,00, 279,00)	350,000 (169,00, 616,00)	426,500 (240,00, 853,00)	415,000 (169,00, 853,00)
Среднее геометрич. (CV% от GM)	2,293 (70,993)	15,837 (30,898)	33,284 (46,210)	49,489 (36,761)	70,956 (125,683)	203,134 (34,024)	329,254 (61,074)	420,074 (52,436)	371,902 (55,755)
72 часа после получения дозы, нг/мл									
п	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	0,586 (0,666)	4,927 (2,573)	9,782 (5,557)	15,197 (6,579)	23,220 (15,892)	71,317 (33,581)	127,833 (89,934)	146,950 (112,650)	137,392 (97,695)
Медиана (мин., макс.)	0,449 (0,00, 1,46)	4,015 (2,85, 9,89)	8,510 (2,96, 18,80)	18,750 (4,77, 20,00)	24,200 (0,00, 44,80)	73,150 (33,20, 111,00)	111,450 (40,10, 264,00)	121,500 (46,30, 350,00)	121,500 (40,10, 350,00)
Среднее геометрич. (CV% от GM)	CND	4,503 (46,107)	8,401 (70,609)	13,495 (64,870)	CND	64,001 (56,846)	100,706 (92,323)	115,721 (88,854)	107,953 (85,630)

[00135] Группа, получавшая дозу 525 мг, характеризовалась несколько более низкими средними концентрациями в плазме по сравнению с группой 350 мг до момента времени 24 часа; однако у группы, получавшей дозу 525 мг, были самые высокие концентрации в плазме через 48 и 72 часа. На 7-й день Соединения I не обнаруживалось в плазме группы, получавшей 3 мг Соединения I, тогда как лекарственное средство все еще обнаруживалось во всех других группах. На 7-й день средние (SD) концентрации в плазме (нг/мл) Соединения I были чрезвычайно низкими по сравнению с $C_{\max}$ и соответствовали ожидаемым концентрациям, основанным на конечном $t_{1/2}$, равном приблизительно 15 часам.

[00136] PK-параметры в плазме для Соединения I суммированы в **таблице 5**. После перорального введения однократно возрастающих доз суспензии Соединения I пиковая концентрация в плазме наблюдалась приблизительно через 4,5-5 часов в 8 группах дозированного введения. C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ увеличивались с увеличением дозы Соединения I до 350 мг. Среднее (SD) C_{max} составляло 2820 (478) нг/мл для группы, получавшей дозу 350 мг. Содержание после перорального приема дозы 525 мг было таким же, как содержание после приема 350 мг.

Таблица 5. Сводная информация о фармакокинетических параметрах Соединения I по группам лечения*

[illegible]

	3 мг N = 6	10 мг N = 6	25 мг N = 6	50 мг N = 6	100 мг N = 6	175 мг N = 6	350 мг N = 6	525 мг N = 6	350 мг + 525 мг N = 12
Среднее (SD)	38,18 (7,15)	139,17 (19,53)	303,50 (60,68)	500,33 (118,88)	1020,17 (198,81)	1316,17 (209,65)	2820,00 (478,00)	2350,00 (565,97)	2585,00 (556,51)
Медиана (мин., макс.)	36,45 (29,6, 49,5)	146,50 (101,0, 154,0)	313,00 (192,0, 357,0)	470,50 (379,0, 713,0)	983,00 (741,0, 1340,0)	1305,00 (977,0, 1550,0)	2895,00 (2210,0, 3310,0)	2240,00 (1600,0, 3280,0)	2495,00 (1600,0, 3310,0)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	37,65 (18,47)	137,84 (15,82)	297,50 (23,25)	489,69 (22,51)	1004,13 (19,75)	1301,37 (16,89)	2785,31 (17,51)	2294,46 (24,33)	2528,00 (22,67)
T_{max}, ч									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	4,46 (1,21)	4,85 (0,74)	4,67 (0,52)	4,69 (0,49)	4,50 (0,84)	5,11 (0,68)	4,95 (1,04)	4,97 (0,58)	4,96 (0,80)
Медиана (мин., макс.)	4,00 (2,9, 5,9)	5,00 (4,0, 5,9)	5,00 (4,0, 5,0)	5,00 (4,0, 5,0)	5,00 (3,0, 5,0)	5,00 (4,0, 5,8)	5,00 (3,0, 5,9)	5,00 (4,0, 5,8)	5,00 (3,0, 5,9)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	4,33 (27,74)	4,80 (15,50)	4,64 (11,61)	4,66 (10,83)	4,42 (21,26)	5,07 (13,91)	4,84 (25,03)	4,94 (12,09)	4,89 (18,69)
AUC₀₋₂₄, ч × нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	521,20 (96,91)	2144,75 (344,66)	4652,27 (1008,21)	7298,14 (1332,78)	15372,00 (2844,48)	22285,47 (3779,21)	45569,07 (9694,46)	38546,45 (9693,88)	42057,76 (9944,03)
Медиана (мин., макс.)	503,66 (395,6, 664,1)	2249,99 (1487,1, 2400,6)	4846,62 (2954,9, 5755,3)	6733,64 (6460,5, 9979,1)	14930,60 (11637,9, 19842,9)	21729,75 (16630,7, 26624,3)	44957,59 (35723,9, 55941,6)	38212,84 (25167,0, 52774,7)	38537,03 (25167,0, 55941,6)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	513,76 (18,74)	2117,77 (18,31)	4548,59 (24,49)	7211,76 (16,36)	15156,27 (18,56)	22008,68 (17,66)	44703,88 (21,76)	37503,94 (26,42)	40945,96 (24,89)
AUC₀₋₄₈, ч × нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	689,10 (145,44)	3033,34 (546,02)	6497,67 (1554,87)	10053,15 (1828,10)	21379,14 (3963,01)	32774,60 (6133,36)	65860,61 (16205,91)	58877,90 (16278,24)	62369,25 (15909,80)
Медиана (мин., макс.)	678,00 (507,5, 896,9)	3190,31 (2010,9, 3455,0)	6890,85 (3927,8, 8217,7)	9502,16 (8620,0, 13588,6)	21561,98 (16159,3, 27033,7)	32704,35 (24021,9, 39522,5)	66430,88 (49074,1, 83761,3)	57440,02 (38106,2, 80113,2)	57440,02 (38106,2, 83761,3)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	676,32 (21,49)	2985,00 (20,74)	6319,53 (27,38)	9931,55 (16,68)	21069,36 (18,99)	32277,46 (19,57)	64173,27 (25,49)	56964,59 (29,04)	60461,59 (26,79)
AUC_{0-∞}, ч × нг/мл									
п	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	740,70 (180,64)	3412,28 (685,53)	7289,3 (1925,82)	11329,27 (2104,19)	21664,53 (4378,53)	39069,40 (8328,43)	76661,62 (23429,69)	72056,15 (24586,79)	74358,88 (23023,58)
Медиана (мин., макс.)	729,66 (524,8, 983,4)	3481,60 (2220,4, 4212,0)	7570,55 (4204,3, 9204,9)	11204,30 (9277,7, 15028,5)	18749,02 (18177,4, 26571,5)	39707,47 (28087,4, 48554,7)	76241,22 (52341,8, 105205,5)	68768,28 (42343,3, 104410,0)	68768,28 (42343,3, 105205,5)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	722,23 (25,11)	3346,95 (22,63)	7045,70 (30,43)	11177,07 (17,91)	21324,23 (19,91)	38301,17 (22,36)	73626,42 (32,16)	68514,68 (36,28)	71024,58 (32,83)
AUC_{0-last}, ч × нг/мл									
п	6	6	6	6	6	6	6	6	12
Среднее (SD)	720,56 (177,81)	3350,32 (691,45)	7161,62 (1887,97)	11218,73 (2015,76)	22666,33 (7061,08)	38996,88 (8283,03)	76267,18 (23507,92)	71666,80 (24469,14)	73966,99 (23002,56)

	3 мг N = 6	10 мг N = 6	25 мг N = 6	50 мг N = 6	100 мг N = 6	175 мг N = 6	350 мг N = 6	525 мг N = 6	350 мг + 525 мг N = 12
Медиана (мин., макс.)	713,41 (507,5, 961,7)	3418,54 (2165,4, 4198,2)	7416,23 (4146,4, 9019,1)	11185,34 (9201,4, 14645,6)	22401,00 (13770,3, 32820,2)	39620,79 (28058,7, 48418,5)	76161,9 (51630,1, 104627,9)	68639,33 (41541,8, 103276,5)	68639,33 (41541,8, 104627,9)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	702,17 (25,42)	3283,09 (23,15)	6924,51 (30,23)	11075,03 (17,56)	21734,19 (32,94)	38235,62 (22,28)	73185,05 (32,55)	68111,84 (36,55)	70602,89 (33,13)
Экстраполяция, %									
n	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	2,78 (0,64)	1,90 (0,86)	1,72 (0,85)	0,91 (1,01)	5,48 (11,78)	0,17 (0,10)	0,60 (0,55)	0,59 (0,75)	0,59 (0,63)
Медиана (мин., макс.)	2,82 (2,0, 3,5)	2,24 (0,3, 2,6)	1,92 (0,4, 2,8)	0,46 (0,1, 2,5)	0,14 (0,0, 26,6)	0,16 (0,0, 0,3)	0,43 (0,1, 1,4)	0,23 (0,0, 1,9)	0,32 (0,0, 1,9)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	2,71 (24,27)	1,59 (94,55)	1,45 (84,00)	0,46 (223,16)	0,36 (3059,38)	0,14 (80,84)	0,37 (166,79)	0,22 (388,75)	0,29 (244,12)
V_z/F, л									
n	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	66,91 (7,71)	58,45 (14,89)	68,63 (15,55)	87,88 (15,99)	77,91 (22,83)	106,02 (25,84)	98,81 (11,41)	165,90 (36,37)	132,36 (43,45)
Медиана (мин., макс.)	65,4 (56,9, 78,5)	55,83 (44,4, 86,8)	66,45 (52,6, 96,2)	90,60 (64,3, 108,2)	82,08 (45,3, 107,0)	100,58 (85,8, 156,4)	98,36 (84,1, 114,0)	171,02 (118,0, 214,6)	116,02 (84,1, 214,6)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	66,54 (11,47)	57,09 (23,35)	67,29 (21,67)	86,60 (19,19)	74,94 (33,12)	103,80 (21,90)	98,26 (11,63)	162,47 (22,94)	126,35 (32,16)
CL/F, л/ч									
n	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	4,26 (1,05)	3,06 (0,76)	3,69 (1,22)	4,53 (0,77)	4,76 (0,90)	4,66 (1,05)	4,95 (1,53)	8,07 (2,84)	6,51 (2,72)
Медиана (мин., макс.)	4,22 (3,1, 5,7)	2,88 (2,4, 4,5)	3,32 (2,7, 5,9)	4,46 (3,3, 5,4)	5,33 (3,8, 5,5)	4,45 (3,6, 6,2)	4,75 (3,3, 6,7)	7,64 (5,0, 12,4)	6,10 (3,3, 12,4)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	4,15 (25,11)	2,99 (22,63)	3,55 (30,43)	4,47 (17,91)	4,69 (19,91)	4,57 (22,36)	4,75 (32,16)	7,66 (36,28)	6,04 (42,09)
Период полувыведения лямбда Z, ч									
n	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	11,32 (2,41)	13,36 (2,02)	13,28 (2,24)	13,61 (2,43)	11,66 (3,62)	15,83 (1,72)	14,66 (3,41)	15,07 (3,88)	14,87 (3,49)
Медиана (мин., макс.)	11,18 (8,8, 14,5)	12,86 (11,3, 17,2)	12,68 (11,2, 17,6)	13,81 (9,7, 16,6)	12,53 (5,7, 15,1)	16,36 (12,9, 17,4)	14,54 (10,8, 19,6)	13,77 (11,9, 21,7)	14,54 (10,8, 21,7)
Среднее геометрич. (%CV от GM)	11,10 (21,54)	13,24 (14,20)	13,14 (15,62)	13,42 (19,18)	11,08 (40,10)	15,75 (11,49)	14,33 (23,73)	14,70 (24,53)	14,51 (23,02)
Среднее время удержания, ч									
n	6	6	6	6	5	6	6	6	12
Среднее (SD)	17,48 (3,13)	21,20 (2,76)	20,75 (2,84)	20,98 (2,99)	19,48 (3,96)	24,56 (2,66)	22,77 (4,15)	25,78 (4,77)	24,28 (4,54)
Медиана (мин., макс.)	16,80 (14,3, 22,5)	20,11 (19,4, 26,6)	20,07 (17,7, 25,9)	21,47 (16,4, 23,9)	20,35 (13,5, 23,9)	24,43 (20,2, 27,9)	22,73 (17,9, 28,3)	24,96 (21,4, 34,5)	23,48 (17,9, 34,5)

	3 мг N = 6	10 мг N = 6	25 мг N = 6	50 мг N = 6	100 мг N = 6	175 мг N = 6	350 мг N = 6	525 мг N = 6	350 мг + 525 мг N = 12
Среднее геометрич. (%CV от GM)	17,26 (17,56)	21,06 (12,06)	20,60 (13,10)	20,79 (14,93)	19,13 (22,32)	24,44 (11,19)	22,45 (18,57)	25,45 (17,45)	23,90 (18,41)

*Сокращения: AUC_{0-24} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов; AUC_{0-48} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 48 часов; $AUC_{0-\infty}$ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до бесконечности; AUC_{0-last} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до последней измеряемой концентрации; CL/F = очевидный полный клиренс лекарственного средства из плазмы после перорального приема без поправки на биодоступность; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; CND = не может быть определено; %CV = процент коэффициента вариации; GM = среднее геометрическое; макс. = максимум; мин. = минимум; N = количество субъектов в популяции РК для указанного лечения; n = количество субъектов с оценками по суммируемому параметру; РК = фармакокинетический; t_{max} = время максимальной наблюдаемой концентрации в плазме; V_z/F = конечный объем распределения без поправки на биодоступность. Концентрации ниже нижнего предела количественного определения устанавливали равными нулю (0).

[00137] Пропорциональность дозе оценивали с использованием степенной модели. Графики C_{max} и AUC_{inf} в зависимости от дозы показаны на **фиг. 2** и **3**, соответственно. Оказалось, что существует приблизительно прямая связь, но немного меньшая, чем пропорциональная дозе (наклон = 0,8888, 95% интервал CI = 0,8358-0,9417) с дозами в группе с дозой 350 мг, и менее чем дозозависимый ответ при дозе 525 мг. Таким образом, проводили дополнительный анализ чувствительности для оценки дозозависимости с данными AUC, исключенными из группы 525 мг; этот анализ показал, что зависимый от дозы ответ был почти пропорционален дозе до 350 мг Соединения I, поскольку наклон был меньше 1,0 (наклон = 0,9347; 95% интервал CI = 0,8813-0,9882).

[00138] Удаление Соединения I оказалось моноэкспоненциальным (**фиг. 1**). Конечное $t_{1/2}$ составляло приблизительно 11-16 часов для всех дозированных групп (**таблица 5**). Кажущийся пероральный клиренс (CL/F) и объем распределения (V_z/F) оценивали как приблизительно от 3,1 до 8,1 л/ч и от 58 до 166 л, соответственно, для доз от 3 мг до 525 мг. И CL/F , и V_z/F при более высоких дозах увеличивались с увеличением дозы, что позволяет предположить, что фракция абсорбции снижалась при самых высоких дозах; это может быть результатом, например, ограниченной растворимости, медленного растворения и/или экскреции с калом нерастворенных молекул Соединения I. В настоящее время установлено, что Соединение I представляет собой соединение класса II системы классификации биофармацевтики (BCS). Уменьшение воздействия в группе 525 мг, вероятно, было результатом медленного растворения из-за плохой растворимости Соединения I и неполной абсорбции нерастворенных молекул лекарственного средства в желудочно-кишечном

тракте. Средний кажущийся клиренс и объем распределения составляли приблизительно 4,2 л/ч и 78 л, соответственно, для доз до 175 мг.

[00139] Кумулятивная экскреция с мочой неизмененного Соединения I в течение 48-часового периода сбора дозы ($Ae_{0-48ч}$) увеличивалась с увеличением доз с 3 до 525 мг. Приблизительно 12% (диапазон от 3,9% до 23,9%) дозы Соединения I было извлечено за 0-48 часов сбора мочи в виде неизмененного Соединения I после перорального введения доз от 3 до 175 мг. При дозах 350 и 525 мг процент доз, восстановленных за 0-48 часов сбора мочи, составлял приблизительно 6,0% и 8,6%, соответственно. Уменьшение экскреции Соединения I с мочой через 0-48 часов при высоких дозах, вероятно, было вызвано (1) более низкой фракцией абсорбции при высоких дозах из-за ограниченной растворимости и (2) неполным выведением с мочой в течение 48 часов после приема дозы.

[00140] Почечный клиренс оказался независимым от дозы со средним значением приблизительно 0,570 л/ч (или 9,5 мл/мин) (значения индивидуумов были в диапазоне от 0,177 до 1,400 л/ч). Вариабельность между субъектами почечного клиренса (CL_r) была умеренной с процентным коэффициентом вариации (% CV) в пределах от 32% до 80% в 8 когортах. Почечный клиренс был самым низким в группе, получавшей дозу 350 мг, со средним значением (SD) 0,333 (0,135) л/ч и самым высоким в группе, получавшей дозу 525 мг, со средним значением (SD) 0,800 (0,319) л/ч. Вариабельность CL_r была относительно большей, чем общий плазменный клиренс (CL/F). Почечный клиренс может зависеть от множества факторов, включая в себя физиологические параметры, например, почечный кровоток, поток мочи, функцию почек, объем мочи и pH мочи. Почечная экскреция Соединения I и почечный клиренс будут затронуты, поскольку эти параметры варьируются у разных индивидуумов.

[00141] Почечный клиренс зависит от скорости клубочковой фильтрации, активной канальцевой секреции и канальцевой реабсорбции. Степень фильтрации лекарственного средства зависит от размера молекулы, связывания с белками, ионизации, полярности и функции почек. Если CL_r зависит только от фильтрации, то $CL_r = GFR * f_u$, где f_u - несвязанная фракция лекарственного средства, а GFR - скорость клубочковой фильтрации. Почечный клиренс, наблюдаемый в этом исследовании, был близок к $GFR * f_u$ (например, GFR = 100 мл/мин для субъектов с нормальной функцией почек и f_u = от 14 до 18% для свободной фракции Соединения I в плазме), что позволяет предположить, что клубочковая фильтрация представляет собой основной механизм выведения Соединения I почками.

Выводы PK

[00142] Приведенные выше данные показывают, что содержание Соединения I (C_{max} и $AUC_{0-\infty}$) увеличивалось почти линейно, почти пропорционально дозе при дозе 350 мг. При

дозе 525 мг не наблюдалось дальнейшего увеличения содержания по сравнению с дозой 350 мг; это, вероятно, было связано со сниженной фракцией абсорбции (более низкой пероральной биодоступностью). Поскольку воздействие групп 350 и 525 мг было одинаковым, данные из 2 групп были объединены и привели к средней $C_{\max}$ 2585 нг/мл и $AUC_{0-\infty}$ 74359 нг × ч/мл, среднему $t_{\max}$ 5 часов и среднему конечному $t_{1/2}$ приблизительно 15 часов. Диапазон в комбинированной группе 350 и 525 мг составлял от 3 до 6 часов для $t_{\max}$ и от 11 до 22 часов для $t_{1/2}$. Данные также показывают, что $T_{\max}$ и $t_{1/2}$ не зависели от дозы. При дозах до 175 мг кажущийся общий пероральный клиренс (CL/F) составлял в среднем 4,2 л/ч, что позволяет предположить, что Соединение I представляет собой лекарственное средство с низким клиренсом, а кажущийся объем распределения (V_z/F) 78 л, что указывает на обширное распределение в тканях. Оба значения были выше в группе, получавшей дозу 525 мг, что подтверждает гипотезу о снижении пероральной биодоступности при дозах >350 мг. Данные также показывают, что приблизительно 12% введенной дозы выводилось с мочой в виде неизмененного Соединения I при дозах <350 мг. Это значение было ниже для двух групп с наивысшими дозами, что, вероятно, связано с неполным восстановлением всего лекарственного средства, выделенного за 48-часовой сбор мочи, и, возможно, со сниженной пероральной биодоступностью при самых высоких дозах. Почечный клиренс в значительной степени не зависел от дозы (в среднем 0,57 л/ч). Почечный клиренс Соединения I был близок к произведению скорости клубочковой фильтрации на несвязанную фракцию Соединения I в плазме, что означает, что клубочковая фильтрация, вероятно, является основным механизмом почечной экскреции.

Анализ фармакодинамики

[00143] Ожидаемый фармакологический эффект Соединения I может привести к увеличению сократительной способности, что приведет к увеличению LVFS, LVEF, LVSV, LVOT-VTI и возможному уменьшению конечно-систолического диаметра левого желудочка (LVESD) и конечно-систолического объема левого желудочка (LVESV). Эхокардиографические параметры продемонстрировали ожидаемую вариабельность внутри и между субъектами, что отражено в серийных измерениях, полученных в группе плацебо; таким образом, изменения в измерениях ТТЕ, которые были в противоположном направлении, чем согласованные с фармакологией Соединения I, вероятно, в основном были отражением вариаций внутри и между субъектами в измерениях ТТЕ. Некоторые вариации также были отражены в записи у субъектов, получавших плацебо.

Время систолического выброса

[00144] SET определяли как параметр безопасности, поскольку введение модулятора миозина омекамтива здоровым добровольцам в высоких дозах приводило к ишемии,

которая, по-видимому, коррелировала со значительным увеличением SET. В случае Соединения I после введения более высоких уровней доз (от 175 до 525 мг) наблюдалось увеличение SET, достигающее пика приблизительно через 1,5-2 часа. Это было до того, как наблюдалась максимальная концентрация Соединения I. Наибольшее наблюдаемое среднее (SD) увеличение SET было зарегистрировано для группы, получавшей дозу 350 мг Соединения I, составляющее 19,2 (20,5) мсек через 1,5-2 часа после введения дозы. Наблюдаемое среднее (SD) увеличение SET для группы с комбинированной дозой 350 мг и 525 мг Соединения I составляло 18,0 (19,5) мс через 1,5-2 часа после введения дозы. Во всех группах, за исключением групп, получавших 3 мг и 10 мг, среднее изменение SET от исходного уровня достигало пика приблизительно через 1,5-2 часа после введения дозы. SET имело тенденцию к увеличению при последнем измерении (через 24 часа после введения дозы), когда концентрации в плазме были значительно ниже, чем при C_{max} . Наблюдалось временное снижение SET, в основном при приеме плацебо и более низких доз, это снижение, вероятно, является отражением суточной изменчивости измерения.

Интеграл скорости кровотока выходного тракта левого желудочка

[00145] LVOT-VTI в состоянии покоя продемонстрировал максимальное среднее абсолютное изменение от исходного уровня приблизительно через 6 и 12 часов после введения дозы. Максимальный наблюдаемый LVOT-VTI составлял 2,54 (1,78) см через 6 часов после приема дозы в группе 350 мг. Наблюдаемое среднее (SD) увеличение LVOT-VTI для группы с комбинированной дозой 350 мг и 525 мг Соединения I составляло 2,28 (1,43) см через 6 часов после введения дозы. Большинство значений оставалось на уровне или ниже исходного уровня через 24 часа после введения дозы.

Фракция выброса левого желудочка

[00146] Измеряли средние значения LVEF в покое. Наблюдали зависимые от времени изменения в LVEF в покое, причем более раннее пиковое увеличение происходило приблизительно через 6 часов после введения дозы, что соответствовало приблизительно t_{max} . К 24-часовой TTE значения вернулись к приблизительно исходным значениям. Максимальное среднее (SD) увеличение составило 4,65 (1,45)%, наблюдаемое через 6 часов после приема дозы в группе, получавшей 525 мг Соединения I, и 4,83 (2,65)%, наблюдаемое через 12 часов после приема дозы в группе, получавшей 100 мг Соединения I.

Ударный объем левого желудочка

[00147] Измеряли средние LVSV в состоянии покоя. Через 6 и 12 часов после введения дозы все группы, принимавшие дозу, продемонстрировали увеличение ударного объема по сравнению с измерением на исходном уровне. Максимальное среднее (SD) увеличение составило 10,848 (9,893) мл, наблюдаемое через 12 часов после введения дозы

в группе, получавшей 350 мг Соединения I. Среднее (SD) увеличение LVSV для группы с комбинированной дозой 350 мг и 525 мг Соединения I составляло 7,623 (7,842) мл через 12 часов после введения дозы. Большинство групп были на уровне или ниже исходного уровня через 24 часа после введения дозы. Среднее значение для группы, получавшей 350 мг, имело тенденцию к исходному уровню через 24 часа после введения дозы.

Фракция сокращения левого желудочка

[00148] Увеличение LVFS наблюдалось в группах с более высокими дозами, при этом максимальное увеличение происходило через 6 часов TTE, что было приблизительно во время максимальной концентрации в плазме. При более низких дозах было небольшое изменение LVFS с течением времени, с изменением от исходного уровня в пределах вариации измерения.

Конечно-систолический диаметр левого желудочка

[00149] LVESD в покое снижался приблизительно в зависимости от дозы и времени, за исключением группы, получавшей 3 мг Соединения I. Наибольшее наблюдаемое среднее (SD) снижение составило 0,455 (0,357) см через 12 часов после приема дозы в группе 525 мг. Изменения оставались ниже исходного уровня в течение 24 часов после введения дозы для большинства групп доз, хотя изменения имели тенденцию к исходным значениям.

Конечно-систолический объем левого желудочка

[00150] LVESV в состоянии покоя снижался в целом в основном дозозависимым образом. Минимальный LVESV (приблизительно через 6 часов после введения дозы) оказался дозозависимым, поскольку наибольшее наблюдаемое среднее (SD) снижение составило -9,21 (3,18) мл через 6 часов после приема дозы в группе, получавшей 525 мг. Наблюдаемое среднее (SD) снижение LVESV для группы комбинированной дозы 350 мг и 525 мг Соединения I составляло -6,82 (5,99) мл через 6 часов после введения дозы. Большинство значений оставалось ниже исходного уровня через 24 часа после введения дозы.

Конечно-диастолический диаметр левого желудочка

[00151] Конечно-диастолический диаметр левого желудочка в покое (LVEDD) не имел зависимых от дозы или времени тенденций, но при дозах от 100 до 525 мг наблюдалось небольшое снижение LVEDD с 1,5-2 до 12 часов после введения дозы. Наибольшее наблюдаемое среднее (SD) уменьшение составило -0,213 (0,221) см через 12 часов после введения дозы в группе, получавшей 525 мг Соединения I. Среднее (SD) снижение LVEDD для группы комбинированной дозы 350 мг и 525 мг Соединения I составляло -0,171 (0,177) см через 12 часов после введения дозы. Наибольшее наблюдаемое

изменение от исходного уровня через 24 часа после введения дозы составило 0,103 (0,217) см в группе 50 мг.

Конечно-диастолический объем левого желудочка

[00152] Конечно-диастолический объем левого желудочка в покое (LVEDV) снижался в целом в общем дозозависимом тренде. Уменьшение (приблизительно через 6 часов после введения дозы) оказалось зависимым от дозы, поскольку наибольшее наблюдаемое среднее (SD) снижение составило -12,5 (6,96) мл через 6 часов после приема дозы в группе, получавшей 525 мг. Среднее (SD) снижение LVEDV для группы комбинированной дозы 350 мг и 525 мг Соединения I составляло -9,98 (7,83) мл через 6 часов после введения дозы. Большинство значений оставалось ниже исходного уровня через 24 часа после введения дозы.

Период предвыброса левого желудочка

[00153] Период покоя до выброса (PER) показал максимальное среднее абсолютное изменение от исходного уровня приблизительно через 1,5-2 и 8-9 часов после введения дозы, с минимумом приблизительно через 6 часов после введения дозы. Наблюдаемый максимальный период предвыброса LV имел тенденцию к положительному (выше исходного уровня) через 24 часа после введения дозы в большинстве групп доз.

Время изоволюмического сокращения

[00154] Время изоволюмического сокращения в состоянии покоя (IVCT) показало снижение среднего абсолютного изменения по сравнению с исходным уровнем приблизительно через 6 и 12 часов после введения дозы. Максимальное наблюдаемое IVCT имело тенденцию к положительному (в сторону исходного уровня) через 24 часа после введения дозы в большинстве групп доз.

Время изоволюмической релаксации

[00155] Время изоволюмической релаксации в состоянии покоя (IVRT) показало увеличение среднего абсолютного изменения от исходного уровня приблизительно через 1,5-2 часа и 8-9 часов после введения дозы. Среднее значение IVRT было положительным через 24 часа после введения дозы.

Доза лекарственного средства, концентрация лекарственного средства и связь с ответом

[00156] Поскольку $C_{\max}$ у большинства субъектов наступает в период между 4 и 6 часами, TTE, полученная через 6 часов после введения дозы, считается лучшим моментом времени для изучения взаимосвязи между концентрацией и фармакологическим эффектом. TTE, полученные через 1,5 и 3 часа после введения дозы, были до $C_{\max}$, а через 9 часов были после пика $C_{\max}$. На основании доклинических данных было сочтено маловероятным, что

будет продолжительное отставание между $C_{\max}$ и пиковым фармакологическим эффектом. Поскольку содержание после введения доз 350 мг и 525 мг было очень похожим, было решено не только представить результаты по этим группам отдельно, но также объединить данные из этих групп. Путем объединения данных из 2 групп количество пациентов, которым вводили дозу, было увеличено с 6 до 12, что увеличило возможность наблюдения статистически значимого изменения по сравнению с исходным уровнем в интересующих параметрах TTE.

[00157] В группе, получавшей дозу 525 мг через 6 часов после введения дозы, наблюдались статистически значимые различия (нескорректированное значение $p < 0,001$) в SET, LVESD, LVFS и (нескорректированное значение $p < 0,05$) в IVCT при среднем (SD) содержании в плазме крови 2215 (543) нг/мл. Для группы, получавшей дозу 350 мг, через 6 часов после приема были статистически значимые различия (нескорректированное значение $p < 0,05$) в SET, LVESD, LVFS, IVRT и HR при среднем содержании (SD) в плазме 2660 (515) нг/мл. Для комбинированных групп дозировки 350 мг и 525 мг через 6 часов после введения дозы наблюдались статистически значимые различия (нескорректированное значение $p < 0,001$) в SET, LVESD, LVFS и (нескорректированное значение $p < 0,05$) в LVEF, IVRT в среднем (SD) плазме. уровень 2438 (556) нг/мл. Статистически значимые различия наблюдались по нескольким параметрам при более низких концентрациях Соединения I в плазме.

[00158] Анализ скорректированного по плацебо изменения от исходного уровня через 6 часов после введения дозы с помощью интервалов концентрации Соединения I в плазме представлен в таблице 6 ниже.

Таблица 6. Скорректированное по плацебо изменение от исходного уровня в выбранных параметрах TTE

Параметр	Статистика	Исходный уровень ^a (N=48)	Концентрации Соединения I в плазме (нг/мл) (N=48)		
			0-1000 (n=29)	1001-2000 (n=9)	>2000 (n=10)
Концентрации в плазме					
Концентрация в плазме (нг/мл)	Среднее	-	334,3	1361,1	2592,0
	SD	-	295,2	244,5	459,9
	Медиана	-	286	1270	2425
	Q1, Q3	-	126, 424	1180, 1500	2280, 3070
	Мин., макс.	-	28, 955	1070, 1840	2050, 3310
Допплер выходного отдела левого желудочка					
SET (мс)	Разница ^b	327,9	10,623	23,049	25,645
	SE ^c	19.6	5.921	7.943	7.712

Параметр	Статистика	Исходный уровень ^a (N=48)	Концентрации Соединения I в плазме (нг/мл) (N=48)		
			0-1000 (n=29)	1001-2000 (n=9)	>2000 (n=10)
Ударный объем (мл)	р-значение ^d	-	0,0779	0,0052*	0,0015*
	Разница ^b	69,5	2,631	2,509	8,197
	SE ^c	12,3	2,896	3,918	3,993
	р-значение ^d	-	0,3672	0,5244	0,0445*
Двухмерный анализ					
LVESD (см)	Разница ^b	3,204	0,025	-0,159	-0,306
	SE ^c	0,397	0,058	0,077	0,077
	р-значение ^d	-	0,6655	0,0431*	0,0002**
LVEDD (см)	Разница ^b	4,665	-0,014	-0,041	-0,115
	SE ^c	0,407	0,055	0,073	0,071
	р-значение ^d	-	0,8052	0,5781	0,1084
LVFS (%)	Разница ^b	31,837	-0,560	3,549	6,289
	SE ^c	5,071	1,136	1,522	1,550
	р-значение ^d	-	0,6243	0,0233*	0,0002**
LVESV (мл)	Разница ^b	33,981	-1,204	-4,101	-6,031
	SE ^c	8,679	1,572	1,945	1,873
	р-значение ^d	-	0,4471	0,0396*	0,0021*
LVEDV (мл)	Разница ^b	92,671	-2,210	-6,100	-9,678
	SE ^c	19,633	2,516	3,067	2,945
	р-значение ^d	-	0,3835	0,0517	0,0018*
LVEF (%)	Разница ^b	63,450	0,322	2,176	3,219
	SE ^c	4,188	1,169	1,525	1,479
	р-значение ^d	-	0,7836	0,1593	0,0338*
LVGLS (%)	Разница ^b	-20,352	-0,467	-1,274	-1,779
	SE ^c	2,012	0,593	0,787	0,762
	р-значение ^d	-	0,4340	0,1108	0,0230*
LVGCS (%)	Разница ^b	-29,829	-1,076	-1,383	-2,854
	SE ^c	2,491	0,749	0,963	0,988
	р-значение ^d	-	0,1561	0,1564	0,0055*
Допплер митрального входного отдела					
Пик E (м/с)	Разница ^b	82,021	-0,966	-1,427	-5,297
	SE ^c	13,236	3,210	4,208	4,079
	р-значение ^d	-	0,7647	0,7358	0,1992
Пик A (м/с)	Разница ^b	49,936	-3,092	-2,872	0,657
	SE ^c	10,508	2,383	3,153	3,060
	р-значение ^d	-	0,1997	0,3662	0,8307
Отношение E/A	Разница ^b	1,947	0,150	0,177	-0,047
	SE ^c	0,518	0,105	0,136	0,132
	р-значение ^d	-	0,1609	0,1973	0,7214
PEP (мс)	Разница ^b	86,750	-2,190	-5,487	-2,131
	SE ^c	11,405	2,862	3,915	3,689
	р-значение ^d	-	0,4472	0,1664	0,5657
IVCT (мс)	Разница ^b	67,458	0,677	1,412	6,115
	SE ^c	17,217	2,904	3,880	3,733
	р-значение ^d	-	0,8164	0,7172	0,1067

Параметр	Статистика	Исходный уровень ^a (N=48)	Концентрации Соединения I в плазме (нг/мл) (N=48)		
			0-1000 (n=29)	1001-2000 (n=9)	>2000 (n=10)
IVRT (мс)	Разница ^b	73,750	1,526	0,148	11,986
	SE ^c	12,152	2,806	3,744	3,915
	p-значение ^d	-	0,5886	0,9686	0,0033*
MPI	Разница ^b	0,433	-0,007	-0,021	0,033
	SE ^c	0,082	0,016	0,021	0,021
	p-значение ^d	-	0,6639	0,3265	0,1188
Допплер тканей					
E/e' (латеральн.)	Разница ^b	6,091	-0,235	0,144	-0,063
	SE ^c	1,554	0,274	0,366	0,372
	p-значение ^d	-	0,3945	0,6959	0,8659
Основные показатели состояния организма					
HR (уд/мин)	Разница ^b	58,40	-1,070	0,336	2,871
	SE ^c	8,50	2,192	2,818	2,746
	p-значение ^d	-	0,6272	0,9054	0,3002
SBP (мм рт.ст.)	Разница ^b	113,44	-0,623	1,132	-1,572
	SE ^c	8,10	2,089	2,796	2,670
	p-значение ^d	-	0,7666	0,6871	0,5584
DBP (мм рт.ст.)	Разница ^b	66,04	2,277	2,937	1,540
	SE ^c	6,79	1,674	2,219	2,150
	p-значение ^d	-	0,1790	0,1909	0,4766

Сокращения: A = поздняя пиковая скорость волны от митрального притока Допплера; e' = кольцевая скорость пика предсердно-желудочкового клапана в ранней диастоле; E = скорость раннего пика волны от митрального притока Допплера; уд/мин = ударов в минуту; IVCT = время изоволюмического сокращения; IVRT = время изоволюмической релаксации; LS = наименьшие квадраты; LVEDD = конечно-диастолический диаметр левого желудочка; LVEF = фракция выброса левого желудочка; LVESD = конечно-систолический диаметр левого желудочка; LVFS = фракционное укорочение левого желудочка; LVGCS = глобальная окружная деформация левого желудочка; LVGLS = глобальная продольная деформация левого желудочка; макс. = максимум; мин. = минимум, MPI = индекс производительности миокарда; n = количество субъектов в группе; N = количество субъектов в популяции; PEP = период до выброса; Q1 = квартиль 1; Q3 = квартиль 3; SD = стандартное отклонение; SE = стандартная ошибка; SET = время систолического выброса.

a: Абсолютные средние арифметические значения и стандартное отклонение для исходного измерения для всех субъектов, получавших Соединение I, за исключением субъектов, получавших плацебо.

b: разница средних значений LS = скорректированная по плацебо разница средних квадратов средних значений среднего отклонения от исходного уровня до значений через 6 часов после введения дозы.

c: SE средней разницы LS = стандартная ошибка наименьшего квадрата средней разницы.

d: p-значения рассчитывали с использованием анализа коварианта с эффектами для группы и ковариаты оценки исходного уровня, проверяя нулевую гипотезу, было ли скорректированное по плацебо изменение от исходного уровня в группе концентрации равным нулю или нет. *=статистически значимо на уровне 0,05. **=статистически значимо на уровне 0,001.

[00159] Как показано в таблице 6, наблюдались значительные (нескорректированное значение $p < 0,05$) эффекты Соединения I в диапазоне 1001-2000 нг/мл на SET, LVESD, LVFS и LVESV. При концентрациях Соединения I в плазме >2000 нг/мл (медиана 2425 нг/мл) наблюдались значительные эффекты (разница средних значений $\pm$ стандартная ошибка) на SET ($25,6 \pm 7,71$ мс), ударный объем ($8,20 \pm 3,99$ мл), LVESD ($0,306 \pm 0,077$ см), LVFS ($6,29 \pm 1,55\%$), LVESV ($6,03 \pm 1,87$ мл), LVEDV ($-9,68 \pm 2,95$ мл), LVEF ($3,22 \pm 1,48\%$), глобальная продольная деформация левого желудочка (LVGLS) ($-1,78 \pm 0,76$ мс), глобальная окружная деформация левого желудочка (LVGCS) ($-2,85 \pm 0,99$ мс) и IVRT (по оценке с помощью доплера митрального притока) ($12,0 \pm 3,92$ мс). На основании отсутствия изменений в соотношении E/A и E/e' значительного воздействия на диастолическую функцию/релаксацию не наблюдалось; однако частота IVRT была значительно увеличена.

[00160] Дополнительные анализы взаимосвязи между концентрациями Соединения I в плазме и реакциями параметров PD выполняли с использованием регрессии Лесса (Cleveland and Devlin, *Journal of the American Statistical Association* 84(403):596-610 (1988)). Наблюдали общее увеличение SET, LVSV, LVOT-VTI и LVFS, связанное с увеличением плазменных концентраций соединения I.

Выводы PD

[00161] Приведенные выше данные PD показывают, что имело место очевидное зависимое от дозы и концентрации обратимое увеличение эхокардиографических показателей прямого кровотока и сократимости с сопутствующим уменьшением объемов LV. Эффекты PD были заметны в основном при концентрациях ≥ 1000 нг/мл; пиковый эффект наблюдался в момент времени TTE, наиболее близкий к $t_{\max}$ (6 часов), и в основном возвращался к исходному уровню через 24 часа, за исключением групп с самыми высокими дозами, причем некоторое влияние на сократимость сохранялось. Эти изменения сопровождалось лишь умеренным увеличением SET и ограниченным неблагоприятным влиянием на диастолическую функцию, о чем свидетельствует отсутствие последовательного изменения E/A и E/e'. Для субъектов, концентрация которых превышала 2000 нг/мл (средняя концентрация 2592 нг/мл), наблюдались статистически значимые изменения по сравнению с исходным уровнем по следующим параметрам: среднее абсолютное увеличение LVFS на 6,3%, среднее абсолютное увеличение LVEF на 3,2%, среднее увеличение LVSV на 8,2%, среднее увеличение SET на 25,7 мс, среднее уменьшение LVESD на 0,31 см, среднее уменьшение LVEDD на 0,12 см, среднее уменьшение LVESV на 6,03 мл, среднее уменьшение LVEDV на 9,68 мл, среднее

абсолютное уменьшение LVGLS на 1,78% и среднее абсолютное уменьшение LVGCS на 2,85%.

Оценка безопасности

[00162] Всего было зарегистрировано 50 АЕ у 34 субъектов. Не было тенденции к увеличению частоты АЕ в зависимости от дозы Соединения I и явных отличий от объединенного плацебо, за исключением сердечных аритмий, которые возникали чаще у субъектов, получавших Соединение I. Известно, что все наблюдаемые сердечные аритмии возникают спонтанно у здоровых добровольцев, так что это различие может быть случайной. Все АЕ были легкой или средней степени тяжести. Один субъект имел серьезное АЕ с короткой продолжительностью полной АВ-блокады (группа с дозой 100 мг Соединения I). Через 16-22 часа после приема у субъекта наблюдалась брадикардия (<50 ударов в минуту) и 3 коротких эпизода полной блокады сердца (по 4-8 секунд каждый). Другие возможные АЕ, вызывающие беспокойство, которые считались связанными с лекарственным средством, включали в себя 3 субъекта, которые получали Соединение I и имели короткие эпизоды аритмии (1 субъект с ускоренным идиовентрикулярным ритмом, 1 субъект с желудочковой экстрасистолой и 1 субъект с изолированной неустойчивой желудочковой тахикардией (NSVT, 3 удара), наблюдаемые при телеметрии. Следует отметить, что такие АЕ могут возникать у здоровых субъектов. Ни один субъект не был исключен из-за АЕ. АЕ, которые, по мнению исследователя, были связаны с лечением, были зарегистрированы у 3 субъектов (50,0%) в группах с дозировкой 350 и 50 мг Соединения I и по 1 субъекту в каждой из оставшихся дозовых групп (за исключением 25 мг Соединения I, для которого не сообщалось о связанных ТЕАЕ).

[00163] В заключение, исследование показывает, что в целом Соединение I хорошо переносилось при дозах до 525 мг, и во время исследования не было выявлено каких-либо заметных сигналов безопасности. Большинство АЕ были легкой или средней степени тяжести и не были связаны с исследуемым лекарственным средством. Не было тенденции к увеличению частоты или тяжести АЕ при увеличении дозы Соединения I. Наиболее частыми (встречающимися у ≥ 3 субъектов) АЕ были головная боль, утомляемость, реакция, связанная с местом катетера, боль в спине, головокружение, инфекция верхних дыхательных путей и дискомфорт в груди. Дискомфорт в груди или некардиальная боль в груди возникли у 4 субъектов: 1 из группы плацебо (через 2 часа после приема дозы) и 3 из группы активного лекарственного средства (через 4–5 дней после приема 10, 25 и 350 мг, соответственно). Единственными АЕ, которые, как считалось, были связаны с лекарственными средствами и встречались более чем у 1 пациента, были головная боль и дискомфорт в груди. Эпизоды головной боли оценивались по степени тяжести от легкой до

умеренной. Все эпизоды дискомфорта в груди были оценены как легкие. Один из 2 эпизодов дискомфорта в груди произошел после дозы 350 мг. Другой эпизод дискомфорта в груди и головной боли произошел после более низких доз Соединения I, составляющих 50 мг или меньше.

[00164] Один субъект (001-136), 31-летний мужчина, получавший Соединение I (100 мг), испытал 3 коротких (от 4 до 8 секунд каждый) эпизода бессимптомной АВ-блокады сердца третьей степени по телеметрии во время сна через 16-22 часа после дозированного введения. У пациента не было в анамнезе обмороков или сердечных заболеваний, хотя следует отметить, что у этого субъекта была АВ-блокада первой степени и брадикардия на скрининге и перед ЭКГ. Исследователь оценил это событие как легкое по степени тяжести и, возможно, связанное с исследуемым лекарственным средством, тогда как спонсор оценил событие как не связанное с исследуемым лекарственным средством (возможное повышение тонуса блуждающего нерва во время сна).

[00165] Три других субъекта, получавших Соединение I, испытали аритмию через 8,5-48 часов после введения дозы Соединения I. Каждая из аритмий была того типа, который может наблюдаться у здоровых добровольцев, кратковременной (несколько секунд) и бессимптомной.

[00166] У одного субъекта наблюдалось умеренное повышение содержания hs-тропонина I (16 нг/л с верхним пределом нормы 15 нг/л). Ни у одного другого субъекта не наблюдалось повышения тропонина.

[00167] Не было значительных изменений на ЭКГ или интервалах ЭКГ, включая в себя интервал PR. Один случай QTcF >450 мсек был зарегистрирован у субъекта, получившего низкую дозу (10 мг). Никаких дозозависимых тенденций, связанных с высоким QTcF, не наблюдалось.

[00168] Не было клинически значимых изменений показателей жизненно важных функций или лабораторных параметров безопасности.

Тропонин I

[00169] Тропонин измеряли с использованием высокочувствительного анализа человеческого тропонина (Abbott Architect STAT High Sensitivity Troponin I) с верхним пределом нормального диапазона, равным 15 нг/мл. Соединение IA очень незначительно увеличивало концентрацию hs-тропонина I, что было замечено у одного субъекта (в группе лечения 525 мг Соединения I), значение 16 нг/мл через 6 часов после введения дозы, что было в пределах нормального диапазона через 2 часа. Субъект испытал PVC приблизительно через 48 часов, но боли в груди не было.

Пример 2: Открытое, пилотное, рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование для оценки влияния пищи на состав таблетки 25 мг Соединения I в дозе 200 мг у здоровых взрослых добровольцев.

[00170] В этом примере описывается клиническое исследование для установления на здоровых добровольцах влияния высококалорийной пищи с высоким содержанием жира на РК-профиль Соединения I по сравнению с введением лекарственного средства натощак. Исследование также было предназначено для определения безопасности и переносимости после приема однократной пероральной дозы Соединения I после еды и натощак у здоровых добровольцев. Измерения РК, PD и других клинических параметров проводили, как описано в примере 1 выше.

Материалы и способы

Дизайн исследования

[00171] Это исследование представляло собой открытое рандомизированное двухпериодное перекрестное исследование на здоровых добровольцах в возрасте 18-55 лет. Субъектов обследовали за 28 дней до первого периода лечения. Субъектов госпитализировали в клинический центр в день -1 (за день до введения дозы) периода 1. Приблизительно половина субъектов случайным образом получала однократную дозу Соединения I в день 1 первого периода лечения после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира, а остальные получали дозу натощак. Любой субъект с HR перед дозой в состоянии покоя ≥ 95 ударов в минуту считался неподходящим и не подвергался лечению. Любые пациенты с острым желудочно-кишечным расстройством, которое могло повлиять на абсорбцию лекарственного средства/пищи (например, рвота, диарея), были перенесены на другой график. Субъекты находились в клинике до 4-го дня и выписывались после 72-часовой РК после введения дозы и получения лабораторных образцов и показателей жизнедеятельности. После времени выведения лекарственного средства из организма между приемами от 7 до 10 дней (или после консультации с исследователем, до 21 дня после первоначального введения дозы, если субъект не смог присутствовать в течение 7-10-дневного окна), субъекта госпитализировали на период 2. Последовательность периодов прием пищи/голодание по сравнению с периодами голодания/прием пищи была рандомизирована. Субъекты вернулись после второго периода лечения для визита последующего наблюдения для оценки безопасности на 7 день (± 1 день).

[00172] В обоих периодах лечения Соединение I вводили с 240 мл воды. В состоянии натощак субъекты голодали в течение 10 часов до и в течение 4 часов после введения Соединения I. Вода могла быть выпита за 1 час до и через 1 час после введения дозы. В

сытом состоянии субъекты голодали в течение 10 часов до и в течение 4 часов после приема пищи, но могли принимать воду за 1 час до и через 1 час после приема пищи. В сытом состоянии субъекты начинали принимать пищу с высоким содержанием жиров и калорий в течение 30 минут до введения Соединения I и заканчивали прием пищи в течение 30 минут. Еда содержала от 800 до 1000 калорий, причем приблизительно 50% калорий приходилось на жиры. Еда состояла приблизительно из 150 калорий из белка, 250 калорий из углеводов и 500-600 калорий из жиров. Примером еды был завтрак, состоящий из двух яиц, обжаренных на масле, двух полосок бекона, двух ломтиков тостов с маслом, 4 унций коричневого картофеля и 8 унций цельного молока.

Проведенное лечение

[00173] Каждый субъект получал две пероральные дозы 200 мг Соединения I в форме таблеток по 25 мг (8 таблеток) рандомизированным перекрестным способом, один раз натощак, а второй раз после высококалорийного завтрака с высоким содержанием жира. Между введениями двух доз наблюдалось выведение лекарственного средства из организма от 7 до 21 дня. Лекарственное вещество Соединения I представляло собой кристаллическую синтетическую молекулу на основе свободного основания с молекулярной массой 435,4. Соединение I негигроскопично и практически не растворяется в водных средах.

Фармакокинетические оценки

[00174] Концентрации лекарственного средства в плазме измеряли, как описано в Примере 1 выше. Образцы крови для измерения концентрации Соединения I в плазме собирали в различные моменты времени, в том числе в день 1 перед дозой (за 1 час до введения дозы) и через 1 (± 5 мин), 2 (± 5 мин), 3 (± 5 мин), 4 (± 10 мин), 5 (± 10 мин), 6 (± 10 мин), 9 (± 20 мин), 12 (± 20 мин), 18 (± 30 мин), 24 (± 30 мин), 36 (± 30 мин), 48 (± 30 мин) и 72 (± 30 мин) часа после введения дозы в оба периода лечения.

Электрокардиограммы (ЭКГ в 12 отведениях)

[00175] ЭКГ выполняли, как описано в примере 1. Измеряли следующие интервалы: RR, PR, QRS и QT. Частоту сердечных сокращений (HR) рассчитывали как $60/(RR \times 1000)$ (при RR, выраженной в мсек) и округляли до ближайшего целого числа. Каждое индивидуальное значение QT на ЭКГ корректировали на HR. Измеренные данные QT корректировали на HR с использованием способа Фридеричиа (QTcF) в соответствии со следующими формулами/способом (с QT, RR и QTc, выраженными в мс):

$$QTcF = \frac{QT}{\frac{RR^{0.33}}{1000}}$$

Электрокардиограмма, дистанционное измерение

[00176] Дистанционно измеренная ЭКГ в реальном времени отображалась в различные заранее определенные моменты времени. Дистанционно измеренная ЭКГ в реальном времени отображалась по меньшей мере за 1 час до введения дозы и продолжалась через 48 часов после введения дозы. Исследователь или назначенное лицо отслеживали непрерывные данные дистанционно измеренной ЭКГ и коррелировали результаты с любыми другими клиническими данными, историей болезни участника исследования, клиническим статусом участника исследования и лабораторными данными, чтобы определить клиническую важность открытия.

Концентрация тропонина I в сыворотке крови

[00177] Концентрации тропонина-I в сыворотке определяли, как описано в примере 1. Аномальные и/или повышающиеся значения тропонина (согласно оценке исследователя и с учетом потенциального исходного повышения тропонина) привели к тому, что субъекта клинически обследовали на предмет возможной ишемии миокарда. Если у субъекта были какие-либо признаки или симптомы, указывающие на возможную ишемию сердца, получали дополнительное серийное содержание тропонина (и другие показатели безопасности, такие как изофермент креатинкиназы МВ [СК-МВ]), и дальнейшее дозированное введение приостанавливали до тех пор, пока не будет полного понимания возможного ишемического события. Оценивают весь клинический контекст (например, признаки, симптомы, новые изменения ЭКГ, новый тропонин и отклонения СК-МВ) и коррелируют с любыми другими соответствующими клиническими данными, историей болезни субъекта и лабораторными данными для определения клинической значимости выводов.

Результаты исследования

Концентрации Соединения I в плазме

[00178] Концентрации Соединения I в плазме с течением времени в зависимости от состояния сытости/голодания суммированы в **таблице 7** и на **фиг. 4**. Всем рандомизированным субъектам (11 субъектов) давали однократную дозу путем перорального введения 200 мг Соединения I после голодания в течение ночи или приема пищи с высоким содержанием жиров. Эти 11 рандомизированных субъектов включали в себя 9 субъектов, получавших лечение в оба периода, 1 субъекта, получавшего исследуемое лекарственное средство в сытом состоянии, и 1 субъекта, получавшего исследуемое лекарственное средство в состоянии натощак.

Таблица 7. Сводная информация о концентрациях Соединения I в плазме (нг/мл)*

Момент времени	Статистика	Натощак (N=10)	После еды (N=10)
До введения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	0,000 (0,000)	0,092 (0,291)
	Медиана (мин., макс.)	0,000 (0, 0)	0,000 (0, 0,92)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	0,000 (CND)	0,000 (CND)
Через 1 час после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	1365 (641,9)	1315 (1082)
	Медиана (мин., макс.)	1600 (395, 2120)	828,5 (204, 3370)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1184 (68,02)	915,5 (120,1)
Через 2 часа после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	1828 (415,3)	1917 (1383)
	Медиана (мин., макс.)	1825 (1300, 2370)	1160 (437, 3860)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1785 (23,57)	1472 (92,82)
Через 3 часа после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	2122 (408,2)	2343 (1233)
	Медиана (мин., макс.)	2180 (1630, 2710)	2335 (646, 3750)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	2086 (19,82)	1999 (70,03)
Через 4 часа после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	2224 (400,3)	2809 (1070)
	Медиана (мин., макс.)	2285 (1420, 2700)	3030 (1560, 4330)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	2187 (20,42)	2613 (42,87)
Через 5 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	2310 (405,8)	3151 (827,6)
	Медиана (мин., макс.)	2405 (1420, 2720)	3345 (1910, 4380)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	2272 (20,34)	3044 (29,15)
Через 6 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	2215 (433,2)	3204 (638,0)
	Медиана (мин., макс.)	2320 (1320, 2760)	3325 (2140, 4050)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	2170 (22,59)	3142 (21,62)
Через 9 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	2004 (352,6)	3080 (427,4)
	Медиана (мин., макс.)	2040 (1350, 2430)	3220 (2390, 3790)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1973 (19,30)	3053 (14,29)
Через 12 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	1741 (279,1)	2841 (639,2)
	Медиана (мин., макс.)	1800 (1230, 2070)	2725 (2060, 4260)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1719 (17,18)	2781 (21,70)
Через 18 часов после	n	10	10
	Среднее (SD)	1320 (279,3)	2082 (504,6)
	Медиана (мин., макс.)	1355 (903, 1630)	2060 (1290, 3210)

Момент времени	Статистика	Натощак (N=10)	После еды (N=10)
получения дозы	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1292 (22,35)	2029 (24,36)
Через 24 часа после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	1099 (276,8)	1717 (479,0)
	Медиана (мин., макс.)	1170 (718, 1450)	1670 (938, 2720)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	1066 (27,22)	1656 (29,36)
Через 36 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	578,5 (195,1)	881,0 (305,5)
	Медиана (мин., макс.)	596,5 (309, 844)	905,0 (463, 1530)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	545,8 (38,51)	834,4 (36,25)
Через 48 часов после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	331,2 (126,3)	525,5 (234,3)
	Медиана (мин., макс.)	346,5 (140, 516)	549,0 (209, 994)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	305,8 (46,67)	475,9 (51,60)
Через 72 часа после получения дозы	n	10	10
	Среднее (SD)	108,5 (54,61)	160,6 (107,3)
	Медиана (мин., макс.)	112,0 (30,7, 188)	143,0 (43,4, 387)
	Среднее геометрическое (CV % от GM)	93,15 (69,76)	129,1 (83,17)

*Нижний предел количественного определения (LLOQ) составляет 0,5. Концентрации ниже LLOQ устанавливаются равными нулю (0). Лечение прошли одиннадцать субъектов; это включало в себя 9 субъектов, получавших лечение в оба периода, 1 субъекта, получавшего исследуемое лекарственное средство в состоянии сытости, и 1 субъекта, получавшего исследуемое лекарственное средство в состоянии натощак. Сокращения: CV% = процент коэффициента вариации; GM = среднее геометрическое; CND = не может быть определено; макс. = максимум; мин. = минимум; n = количество субъектов с оценкой на момент подведения итогов; N = количество субъектов в популяции РК для указанного лечения; SD = стандартное отклонение.

[00179] Концентрации Соединения I в плазме определяли через 1-72 часа после введения дозы у всех субъектов как в состоянии сытости, так и натощак. Средние концентрации в плазме были выше в состоянии сытости, чем в состоянии натощак, через 2-72 часа после введения дозы, при этом C_{max} составляла 2310 (405,8) нг/мл, а t_{max} составляло 5 часов после приема дозы в состоянии натощак, а C_{max} составляла 3204 (638,0) нг/мл и t_{max} через 6 часов после введения дозы в сытом состоянии.

Фармакокинетические параметры Соединения I в плазме

[00180] РК-параметры плазмы для Соединения I суммированы по группам лечения в **таблице 8** ниже.

Таблица 8. Обзор фармакокинетических параметров*

Лечение	Статистика	$C_{\max}$ (нг/мл)	$T_{\max}$ (ч)	AUC_{last} (ч×нг/мл)	AUC_{inf} (ч×нг/мл)	$T_{1/2,z}^a$ (ч)	MRT (ч)
Натощак (N=10)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее (SD)	2347 (366,9)	4,700 (1,059)	60200 (13130)	62580 (14310)	14,28 (2,107)	22,55 (3,300)
	Медиана (мин., макс.)	2405 (1630, 2760)	5,000 (3,000, 6,000)	64350 (39350, 74160)	66710 (40240, 77720)	14,88 (10,60, 16,58)	23,86 (17,40, 27,18)
	Среднее геометрич. (CV % от GM)	2318 (17,23)	4,579 (25,35)	58810 (23,65)	60980 (24,90)	14,13 (15,72)	22,33 (15,36)
После еды (N=10)	N	10	10	10	10	10	10
	Среднее (SD)	3677 (500,7)	6,900 (3,695)	89900 (17480)	93480 (20070)	13,82 (2,833)	23,08 4,644
	Медиана (мин., макс.)	3770 (2650, 4380)	5,500 (2,000, 12,00)	89310 (65950, 126400)	93950 (66620, 136500)	13,46 (10,17, 18,08)	23,64 (16,35, 30,51)
	Среднее геометрич. (CV % от GM)	3644 (14,55)	6,017 (61,81)	88400 (19,52)	91600 (21,45)	13,56 (20,81)	22,65 (20,52)

*Сокращения: AUC_{inf} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до бесконечности; AUC_{last} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до последней измеряемой концентрации; $C_{\max}$ = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; CV% = процент коэффициента вариации; GM = среднее геометрическое; макс. = максимум; мин. = минимум; MRT = среднее время пребывания; N = количество субъектов в популяции РК для указанного лечения; n = количество субъектов с оценками по суммируемому параметру; РК = фармакокинетика(и); $T_{1/2,z}$ = кажущийся период полувыведения в конечной фазе; $T_{\max}$ = время максимальной наблюдаемой концентрации в плазме. Концентрации ниже нижнего предела количественного определения были установлены равными нулю (0).

^a $t_{1/2,z}$ эквивалентно $t_{1/2}$.

[00181] Как показано в **таблице 8**, после перорального введения однократной дозы 200 мг Соединения I содержание было приблизительно на 50% выше (AUC_{last} , AUC_{inf}) и на 60% выше ($C_{\max}$) в состоянии сытости по сравнению с состоянием натощак. Средняя (SD) максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) составляла 2347 (366,9) нг/мл в состоянии натощак и 3677 (500,7) нг/мл в состоянии сытости. Медиана (диапазон) $T_{\max}$ наблюдалась через 5 (от 3,0 до 6,0) часов в состоянии натощак и 5,5 (от 2,0 до 12,0) часов в состоянии сытости.

[00182] Чтобы оценить влияние пищи на РК Соединения I, использовали двухстороннюю процедуру t-теста для построения 90% CI вокруг средних геометрических соотношений (после еды/натощак) AUC_{inf} , AUC_{last} и $C_{\max}$ в плазме. Использовали модель смешанных эффектов с последовательностью, периодом и условием лечения как фиксированными эффектами и субъектом как случайным эффектом. Данные

биоэквивалентности показаны в **таблице 9** ниже для всех субъектов, получивших однократную дозу 200 мг Соединения I.

Таблица 9. Оценка биоэквивалентности параметров РК (N = 11)*

Параметр	LSGM натощак	LSGM после еды	Отношение средних геометрических – после еды/натощак (% от эталона)	Нижняя граница 90% CI ¹	Верхняя граница 90% CI ¹
AUC _{inf} (ч×нг/мл)	59400	91600	154,28	130,30	182,67
AUC _{last} (ч×нг/мл)	57400	88400	154,02	131,11	180,92
C _{max} (нг/мл)	2300	3640	158,11	137,11	182,33

*Сокращения: AUC_{inf} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до бесконечности; AUC_{last} = площадь под профилем зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до последней измеряемой концентрации в плазме; CI = доверительный интервал; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; LSGM = среднее геометрическое значение способом наименьших квадратов; N = количество субъектов в популяции РК для указанного лечения.
¹Заключение об отсутствии пищевого эффекта считается, если 90% доверительный интервал для отношения средних геометрических величин на основе логарифмически преобразованных данных содержится в пределах эквивалентности 80–125%.

[00183] Как показано выше, соотношения средних геометрических (после еды/натощак) составляли 154,28%, 154,02% и 158,11%, соответственно, показывая приблизительно 50%-ное увеличение для AUC_{inf} и AUC_{last} (т.е. AUC_{0-t}) и 60%-ное увеличение для C_{max} в состоянии после еды. 90%-ный доверительный интервал для отношения средних геометрических величин, основанный на логарифмически преобразованных данных, не входит в пределы эквивалентности 80-125% для AUC_{inf}, AUC_{last} и C_{max}, что свидетельствует о пищевом эффекте.

[00184] Данные биоэквивалентности показаны в **таблице 10** ниже для всех субъектов, которые завершили периоды приема Соединения I как натощак, так и после еды.

Таблица 10. Оценка биоэквивалентности параметров РК (N = 9)

Параметр	LSGM натощак	LSGM после еды	Отношение средних геометрических – после еды/натощак (% от эталона)	Нижняя граница 90% CI ¹	Верхняя граница 90% CI ¹
AUC _{inf} (ч×нг/мл)	61100	93900	153,63	130,14	181,35

Параметр	LSGM натошак	LSGM после еды	Отношение средних геометрических – после еды/натошак (% от эталона)	Нижняя граница 90% CI ¹	Верхняя граница 90% CI ¹
AUC _{last} (ч×нг/мл)	59000	90500	153,20	130,94	179,25
C _{max} (нг/мл)	2370	3700	156,43	136,16	179,73

*Сокращения: AUC_{inf} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до бесконечности; AUC_{last} = площадь под профилем зависимости концентрации в плазме от времени от момента времени 0 до последней измеряемой концентрации в плазме; CI = доверительный интервал; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; LSGM = среднее геометрическое значение способом наименьших квадратов; N = количество субъектов в популяции РК для указанного лечения.
¹Заключение об отсутствии пищевого эффекта считается, если 90% доверительный интервал для отношения средних геометрических величин на основе логарифмически преобразованных данных содержится в пределах эквивалентности 80–125%.

[00185] Как показано выше, соотношения средних геометрических (после еды/натошак) составляли 153,63%, 153,20% и 156,43%, показывая приблизительно 50%-ное увеличение соответственно для AUC_{inf}, AUC_{0-t} и C_{max} в состоянии после еды. 90%-ный доверительный интервал для отношения средних геометрических величин, основанный на логарифмически преобразованных данных, не входит в пределы эквивалентности 80-125% для AUC_{inf}, AUC_{last} и C_{max}, что свидетельствует о пищевом эффекте.

Выводы РК

[00186] После однократной дозы 200 мг Соединение I в плазме можно было обнаружить через 1-72 часа после введения дозы как при приеме пищи, так и при голодании. Пик концентраций достигается через 5 часов в состоянии натошак и через 5,5 часов в состоянии сытости (**таблица 8**). Содержание было на 50% (на основе AUC_{last}, AUC_{inf}) до 60% (на основе C_{max}) выше в состоянии сытости по сравнению с состоянием натошак (**таблица 9, таблица 10**). У всех субъектов 90% доверительный интервал для отношения геометрических средних, основанный на логарифмически преобразованных данных, не содержался в пределах эквивалентности 80-125% для AUC_{inf}, AUC_{last} и C_{max}, демонстрируя влияние пищи на РК Соединения I. Тот же результат получали при анализе субъектов, завершивших периоды голодания и приема пищи.

Оценка безопасности

[00187] Это исследование показывает, что в целом Соединение I хорошо переносилось при однократной дозе 200 мг, и во время исследования не было выявлено каких-либо заметных сигналов безопасности. Все АЕ были легкой или средней степени тяжести, и в целом большинство АЕ не были связаны с исследуемым лекарственным

средством. Не было тенденции к увеличению частоты или тяжести АЕ при голодании по сравнению с состоянием сытости. Наиболее частым (встречающимся у ≥ 2 субъектов) АЕ была головная боль, которая возникла у 4 субъектов в состоянии натошак и у 1 субъекта в состоянии сытости. Сердечные нарушения возникли у 2 субъектов в состоянии натошак (1 синусовая тахикардия и 1 желудочковая тахикардия) и у 1 субъекта в состоянии сытости (сердцебиение); оба АЕ разрешились, и никаких действий с исследуемым лекарственным средством не предпринималось. Единственным АЕ, связанным с приемом лекарственного средства, которое наблюдалось более чем у 1 субъекта, была головная боль (3 субъекта в состоянии натошак и 1 субъект в состоянии сытости).

[00188] Никакого увеличения тропонина-I не наблюдалось ни у одного субъекта ни в голодном, ни в сытом состоянии. В этом исследовании также не было клинически значимых изменений лабораторных параметров безопасности или жизненно важных функций, а также интервалов ЭКГ. Было зарегистрировано 3 (30,0%) аномальных результата ЭКГ в состоянии натошак и 2 (20,0%) в состоянии сытости.

Пример 3: Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое, состоящее из двух частей, исследование с адаптивным дизайном безопасности, переносимости, предварительной фармакокинетики и фармакодинамики однократных и многократных возрастающих пероральных доз Соединения I у пациентов со стабильной HFrEF.

[00189] В этом примере описывается исследование по установлению предварительной безопасности и переносимости однократных и многократно возрастающих пероральных доз Соединения I у амбулаторных пациентов со стабильной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF). Ключевые критерии отбора включали в себя стабильную HFrEF ишемического или неишемического происхождения, лечившуюся медикаментозной терапией в соответствии с рекомендациями (первоначальная потребность в EF во время скрининга составляла от 20 до 45%, а позже была изменена поправкой на 15-35%). Исключались пациенты с активной ишемией, тяжелым заболеванием или пороком сердца. Исследование также было направлено (1) на установление предварительной фармакокинетики человека Соединения I после однократного и многократного повышения пероральных доз Соединения I у пациентов с HFrEF; (2) на определение изменений ударного объема левого желудочка (LVSV), полученных на основе интеграла скорости кровотока в выносящем тракте левого желудочка (LVOT-VTI), фракции выброса левого желудочка (LVEF) и изменения фракционного укорочения левого желудочка (LVFS) с Соединением I после увеличения однократной и

многократной доз по сравнению с исходным уровнем и плацебо по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЕ); (3) на определение изменений времени систолического выброса (SET) Соединения I после увеличения однократной и многократной доз по сравнению с исходным уровнем и плацебо, как измерено с помощью ТТЕ; и (4) на определение изменений фармакодинамических (PD) эффектов дозы/концентрации (изменение LVS_V (полученного из LVOT-VTI), LVEF, LVFS) с Соединением I по сравнению с исходным уровнем и плацебо после увеличения однократной или многократной доз, как измерено с помощью ТТЕ.

[00190] В исследовании также изучали (1) влияние Соединения I на деформацию LV, размеры LV, диастолическую функцию LV, (2) потенциальные электрокардиографические (ЭКГ) эффекты QT/интервала QT с коррекцией частоты сердечных сокращений (QT_c) при введении Соединения I, (3) взаимосвязь между фармакогенетическим профилем и PK-PD-свойствами Соединения I, (4) потенциальное влияние генетической этиологии дилатационной кардиомиопатии (DCM) на PD или параметры, связанные с безопасностью, (5) влияние Соединения I на сократимость правого желудочка (RV), (6) изменения SET с Соединением I во время части 1 исследования (однократное возрастающее дозирование [SAD]) с использованием фотоплетизмографии, и (7) концентрации в плазме и/или моче и фармакокинетика метаболитов Соединения I.

Материалы и способы

Дизайн исследования

[00191] В части 1 этого исследования, состоящего из двух частей, оценивали однократно возрастающие дозы (SAD) Соединения I, а в части 2 оценивали многократно возрастающие дозы (MAD) Соединения I (**фиг. 5A и 5B**).

Часть 1 (когорты SAD)

[00192] Часть 1 представляла собой рандомизированное перекрестное, DB, плацебо-контролируемое двухкогортное последовательное с нарастанием доз (пероральное) исследование однократной дозы у амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью. Все пациенты получали плацебо и 2 или 3 активные дозы Соединения I. Каждый пациент подвергался последовательному лечению однократной дозой с интервалом не менее чем 5 дней и не более чем 14 дней. Пациенты в когорте 1 также могут вернуться на четвертый период приема (открытое исследование) после того, как SRC изучит доступные данные и порекомендует дозу. Пациентам, зарегистрированным до введения поправки 1, может быть предложена возможность вернуться на период открытого исследования. Пациенты в когорте 2 принимали от 2 до 4 периодов дозирования в зависимости от решения SRC.

Пациентов рандомизировали по одной из различных последовательностей дозирования, показанных на **фиг. 5А**. Многим пациентам можно вводить дозу одновременно или в течение одной недели в зависимости от административных вопросов, т.е. возможностей и расписания.

[00193] Для каждого периода дозирования пациентов госпитализировали в клинику в день -1. Пациентов оценивали на предмет отсутствия критериев исключения (например, новых лабораторных отклонений и/или состояний, указывающих на то, что пациент клинически нестабилен). Они получали Соединение I или плацебо утром в день 1 с последующими серийными оценками РК и PD, а также серийными оценками безопасности. Пациентов выписывали на 3-й день (т.е. через ~ 48 часов после приема дозы в 1-й день). Дополнительный образец РК плазмы амбулаторного пациента брали утром 4-го дня через 72 часа после введения дозы.

[00194] Перед введением дозы анализировали все доступные данные по безопасности, включая в себя показатели жизненно важных функций, лабораторные показатели безопасности, включая в себя локально проанализированные концентрации тропонина, ТТЕ, ЭКГ и дистанционно измеренную ЭКГ. Дозированное введение с обработкой DB происходило в одно и то же время в каждый из дней дозирования. Фоновые сопутствующие лекарственные средства, включая в себя диуретики, если применимо, также вводили в одно и то же время в каждый день приема. Перед введением дозы любой пациент с HR перед дозой в покое ≥ 95 ударов в минуту (среднее из 3 измерений) считался неподходящим и не подвергался лечению. Полный профиль РК и несколько ТТЕ и ЭКГ получали на исходном уровне и после каждой дозы. Пациенты возвращались на заключительный визит последующего наблюдения для оценки безопасности через 7 дней (± 1 день) после последней дозы. Во время исследования пациенты продолжали принимать лекарственные средства для лечения застойной сердечной недостаточности и других заболеваний в тех же дозах и в такое же время, как обычно.

Часть 2 (когорты MAD)

[00195] Это было рандомизированное, параллельное групповое, DB, плацебо-контролируемое, адаптивное исследование с последовательным с нарастанием дозы (пероральным) многократным введением доз у стабильных пациентов с сердечной недостаточностью. Были зарегистрированы четыре когорты MAD (А, В, С, D) (**фиг. 5В**). SRC рассмотрел результаты каждой когорты, определил дозу и подтвердил первоначальный размер выборки для последующей когорты. Кроме того, у первых 3 пациентов в каждой когорте была LVEF $\geq 25\%$; SRC рассмотрел предварительные данные

о безопасности этих пациентов и решил, следует ли открывать когортный набор пациентов с LVEF <25%.

[00196] После скрининга и квалификации пациентов помещали в центр клинических испытаний с 1-го дня (регистрация) до 11-го дня. Каждый пациент первоначально получал плацебо BID в течение 2 дней (дни 1 и 2) слепым способом («вводный период» во время акклиматизации к заключению в отделении клинических испытаний) перед получением рандомизированного лекарственного средства для исследования DB на 3-й день. Затем все пациенты получали либо плацебо, либо активное Соединение I в течение 7 дней (дни с 3 по 9) с периодом последующего наблюдения за пациентами, выписанными из отделения на 11-й день. Последний визит периода последующего наблюдения в клинику проводили на 16-й день. Более чем одному пациенту в когорте можно было вводить дозу одновременно или в течение одной недели в зависимости от административных вопросов, т.е. возможностей и расписания.

[00197] Пациентам вводили дозу дважды в день (каждые 12 часов). Дозированный прием может происходить на ± 2 часа от запланированного времени дозирования, если дозы разделяются не менее чем на 10 часов и не более чем на 14 часов. Исключение из введения доз два раза в день было на 9-й день (последняя доза рандомизированного лечения лекарственным средством в рамках исследования DB). На 9-й день вводили однократную утреннюю дозу.

[00198] Перед каждым событием дозированного приема все доступные данные по безопасности за предыдущие дни анализировали (для пациентов без ограничений, если использовалась медсестра на дому, медсестра и объект ежедневно общались для обеспечения безопасности). Дозированный прием лечения DB происходил приблизительно в одно и то же время каждый день.

[00199] Во время исследования выполняли множественные оценки, которые включали в себя: серийные оценки ТТЕ (11–14 ТТЕ на пациента в дни 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10 и 11); отбор РК (образец РК, собираемый одновременно с каждой пострандомизационной эхокардиограммой); ЭКГ (на 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11 и 16 дни); тропонин (собираемый одновременно с каждой пострандомизационной ЭКГ) и лабораторные оценки безопасности. Включенные пациенты подвергались непрерывному дистанционному исследованию. Холтеровское мониторирование проводилось у всех пациентов на исходном уровне (дни 1-2) и в конце двойного слепого лечения (дни 7-9). Жизненно важные признаки собирали ежедневно.

Критерии включения

[00200] Это исследование проводили на пациентах с HFrEF любой этиологии. Для включения в это исследование каждый пациент соответствовал по меньшей мере следующим критериям:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 80 лет на скрининговом визите.
2. Индекс массы тела (ИМТ) от 18 до 40 кг/м² включительно во время скринингового визита, и все необходимые оценки могут быть надежно выполнены.
3. Синусовый ритм или стабильная стимуляция предсердий со средней HR в покое 50-95 ударов в минуту включительно (Пациент не будет иметь права на дозу, если в день 1 HR перед дозой будет ≥ 95 ударов в минуту. Средняя частота сердечных сокращений из 3 измерений, выполненных с интервалом в 1 минуту. Одно измерение не лишит пациента права участвовать в исследовании).

4. Имеет стабильную хроническую HFrEF средней степени тяжести, определяемую всеми следующими признаками:

(i) Для первых 3 пациентов в каждой когорте MAD, исследующих новую (более высокую) суточную дозу: задокументированная LVEF от 25% до 35% во время скрининга (подтверждено центральной лабораторией ECHO).

(ii) Для других пациентов в когортах MAD (и всех пациентов в когортах SAD): задокументированная LVEF от 15% до 35% во время скрининга (подтверждено центральной лабораторией ECHO).

(iii) LVEF необходимо подтвердить с помощью второго скрининга ECHO, который должен быть выполнен не менее чем через 7 дней после первоначального скрининга ECHO. Результаты обоих должны соответствовать критериям включения и должны быть получены из основной лаборатории до дозирования. В случае расширенных окон скрининга из-за обзоров SRC, следует предпринять усилия, чтобы гарантировать, что второе ECHO приближается к запланированному времени рандомизации.

(iv) Хронические препараты для лечения сердечной недостаточности в соответствии с действующими рекомендациями, которые давались в стабильных дозах в течение ≥ 2 недель без каких-либо планов по изменению во время исследования. Это включает в себя лечение по меньшей мере одним из следующих лекарственных средств, если они переносятся или не противопоказаны: бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ACE)/блокатор рецептора ангиотензина (ARB)/ингибитор неприлизина рецептора ангиотензина (ARNI).

Критерий исключения

[00201] Пациенты, которые соответствовали любому из следующих критериев, были исключены из исследования:

1. Неадекватные акустические окна эхокардиографии.
2. Любое из следующих отклонений ЭКГ: (a) QTcF > 480 мс (коррекция Фридеричиа, не связанная со стимуляцией или удлинением QRS, среднее из трех ЭКГ скрининга) или (b) атриовентрикулярная блокада второй степени типа II или выше у пациента без кардиостимулятора
3. Повышенная чувствительность к Соединению I или любому из компонентов состава Соединения I.
4. Активная инфекция по клиническим показаниям, определенным исследователем.
5. История злокачественных новообразований любого типа в течение 5 лет до скрининга, за исключением следующих хирургически удаленных раковых образований, возникших более чем за 2 года до скрининга: рак шейки матки *in situ*, немеланоматозный рак кожи, протоковая карцинома *in situ* и метастатический рак простаты.
6. Положительный серологический тест при скрининге на инфекцию вирусом иммунодефицита человека (HIV), вирусом гепатита C (HCV) или вирусом гепатита В (HBV).
7. Печеночная недостаточность (определяется как аланинаминотрансфераза (ALT)/аспартатаминотрансфераза (AST) >3 раза ULN и/или общий билирубин (TBL) >2 раза ULN)
8. Тяжелая почечная недостаточность (определяется как текущая расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73м² путем упрощенной модификации диеты в уравнении почечных заболеваний [sMDRD]).
9. Калий в сыворотке <3,5 или > 5,5 мэкв/л.
10. Любые стойкие лабораторные параметры, выходящие за допустимые пределы (химический состав, гематология, анализ мочи), которые исследователь и медицинский наблюдатель считают клинически значимыми.
11. Анамнез или свидетельства любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (включая в себя злоупотребление психоактивными веществами), которое могло бы представлять риск для безопасности пациента или мешать оценке, процедурам или завершению исследования или приводить к преждевременному исключению из исследования.
12. Участие в клиническом испытании, в котором пациент получал любое исследуемое лекарственное средство (или в настоящее время использует исследуемое устройство) в течение 30 дней до скрининга или по меньшей мере в 5 раз больше соответствующего периода полувыведения (в зависимости от того, что больше)

13. При скрининге симптоматическая гипотензия или систолическое ВР >170 мм рт. ст. или <90 мм рт. ст., или диастолическое ВР >95 мм рт. ст., или HR <50 ударов в минуту. HR и ВР будут средним значением трех измерений, выполненных с интервалом не менее чем 1 минуты.

14. Текущая стенокардия.

15. Недавний (<90 дней) острый коронарный синдром.

16. Коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или коронарное шунтирование [CABG]) в течение предшествующих 3 месяцев.

17. Недавняя госпитализация (<90 дней) по поводу сердечной недостаточности, использования хронической внутривенной инотропной терапии или другого сердечно-сосудистого события (например, нарушения мозгового кровообращения).

18. Неисправленная тяжелая болезнь клапанов.

19. Повышенное содержание тропонина I (> 0,15 нг/мл) при скрининге, на основе оценок Центральной лаборатории. Примечание: ULN для анализа тропонина I Центральной лаборатории составляет 0,03 нг/мл.

20. Наличие дисквалифицирующих сердечных ритмов, которые препятствуют исследованию ЭКГ или эхокардиографической оценке, включая в себя: (а) текущую фибрилляцию предсердий, (b) недавнюю (<2 недель) стойкую фибрилляцию предсердий, или (с) частые преждевременные сокращения желудочков. Пациенты с активной сердечной ресинхронизирующей терапией (CRT) или кардиостимулятором (PM) имеют право на участие в исследовании, если они были начаты не менее чем за 2 месяца до этого и не планируют изменять настройки CRT или PM во время исследования.

21. Ожидаемая продолжительность жизни <6 месяцев.

Исследуемое лечение

[00202] В части 1 (SAD) исследуемые пациенты получали отдельные возрастающие дозы Соединения I (от 2 до 3 доз) и разовую дозу соответствующего плацебо. В части 2 (MAD) исследуемые пациенты получали простое слепое плацебо BID в течение 1 и 2 дней, а затем получали лечение DB (либо плацебо, либо Соединение I) в течение 7 дней (дни с 3 по 9). В когортах А, В, С и D в день 9 пациенты получали однократную дозу плацебо или Соединения I утром для серийных оценок РК/PD, в то время как в дни с 3 по 8 пациенты в этих когортах получали плацебо или Соединение I BID.

[00203] Лекарственное вещество Соединения I было таким, как описано в примере 1 выше, и было предоставлено в виде таблеток по 5, 25 или 100 мг. Таблетки плацебо были предоставлены в виде подходящих таблеток. Таблетки были упакованы в блистеры, а затем

прикреплены к листу. Каждый блистерный лист содержал только 5 мг, только 25 мг, только 100 мг или только плацебо. Блистерные листы были упакованы в «коробки с наборами».

Исследуемое лекарственное средство, прием и схема

[00204] Исследуемое лекарственное средство состояло из таблеток Соединения I по 5 мг, таблеток по 25 мг, таблеток по 100 мг или соответствующих таблеток плацебо. В части 1 (SAD) Соединение I или плацебо вводили после ночного голодания (по меньшей мере 6 часов), в то время как в части 2 (MAD) Соединение I вводили после двухчасового голодания (когорты A) или с пищей (когорты B, C и D). Дозу принимали с минимум 240 мл воды, но при необходимости принималось больше воды. Вся доза принималась в течение 15 минут. Время приема дозы, использованное для определения будущих оценок, было временем приема последней таблетки. В когортах для части 2 (MAD) использовали схему приема BID.

[00205] В части 1 (SAD) пациенты голодали в течение ночи (приблизительно 6 часов) через 4 часа после введения дозы. За исключением воды, потребляемой с дозой, воду можно было выпить приблизительно за 1 час до дозированного приема и приблизительно за 1 час после дозированного приема. Если дозы были разделены, субъекты голодали за 6 часов до первой половинной дозы. Легкую, нежирную закуску можно было употреблять через 2 часа после первой половинной дозы, а голодание продолжалось через 2 часа после второй половинной дозы.

[00206] В части 2 (MAD) пациенты когорты A голодали в течение 2 часов до и 2 часов после введения дозы. Например, если утренний дозированный прием производили в 8 часов утра, пациенты могли перекусить в 6 часов утра и полностью позавтракать в 10 часов утра. Если послеобеденный дозированный прием производили в 8 часов вечера, пациенты могли обедать в 18 часов и перекусывать в 22 часа. Это время можно было отрегулировать в зависимости от предпочтений местного расписания, но дозы были разделены как минимум на 10,5 часов. Пациенты когорты B, C и D принимали пищу с каждой дозой.

Управление избыточным фармакологическим эффектом и передозировкой

[00207] Основываясь на доклинических фармакологических характеристиках, избыточные эффекты Соединения I могут привести к ишемии миокарда. Продолжительность эффекта будет соответствовать фармакокинетическому профилю Соединения I с $T_{\max}$ от 4 до 6 часов и периодом полувыведения приблизительно 15 часов у здоровых добровольцев, но несколько более длительный период полувыведения у пациентов, получавших Соединение I в составе когорты 1 (от 20 до 25 часов). Клинические признаки и симптомы, которые могут включать в себя боль в груди, головокружение, потоотделение и изменения ЭКГ, должны начать уменьшаться в течение короткого периода

времени. Любой пациент с признаками и/или симптомами, которые могут быть вторичными по отношению к ишемии сердца, был немедленно обследован врачом на предмет возможности сердечной ишемии и дополнительных ЭКГ и серийных тропонинов, полученных как часть оценки по мере необходимости.

[00208] Если присутствовали признаки ишемии сердца, тогда пациент получал стандартную терапию от ишемии, в зависимости от ситуации, включая в себя дополнительный кислород и нитраты. Требовалась осторожность при введении средств, которые увеличивают HR, поскольку Соединение I может продлить SET, что приведет к уменьшению диастолической продолжительности, что приведет к уменьшению диастолического наполнения желудочков. Кроме того, избыточный фармакологический эффект может увеличить потребность миокарда в кислороде, поэтому средства, которые могут дополнительно увеличить потребность миокарда в кислороде, вводили с осторожностью.

[00209] Пациенты, получившие большую дозу, чем планировалось, получали надлежащую поддержку, например, как описано выше, в случае избыточного фармакологического эффекта.

Сопутствующая терапия

[00210] Во время исследования пациенты продолжали принимать лекарственные средства для лечения их застойной сердечной недостаточности и других заболеваний в тех же дозах и в такое же время, как обычно, чтобы поддерживать как можно лучше аналогичную предварительную нагрузку и условия постнагрузки на протяжении всего исследования, чтобы минимизировать мешающие факторы для оценки эффектов Соединения I. В частности, если пациент лечился диуретиками, время введения диуретика по сравнению с лечением DB оставалось одинаковым на протяжении всего исследования. Если применимо, собирали данные о времени приема диуретиков. Если пациент не был ограничен, его инструктировали поддерживать постоянное время ежедневного приема лекарственных средств, включая в себя диуретики, если применимо, и записывать время приема.

[00211] Все лекарственные средства, отпускаемые по рецепту и без рецепта, были рассмотрены исследователем. Вопросы, касающиеся зачисления или приема лекарственных средств, обсуждались с медицинским наблюдателем. Лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, можно было принимать в стабильных дозах на протяжении всего исследования (по усмотрению исследователя) и в количествах, не превышающих указанные на этикетке. Все сопутствующие способы лечения (по рецепту или без рецепта) регистрировали. Другие экспериментальные способы лечения были

прекращены по меньшей мере за 30 дней до скрининга или за 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше).

[00212] Если у пациента было АЕ, требующее лечения (включая в себя прием парацетамола или ибупрофена), лекарственное средство регистрировали, включая в себя время введения (начало/конец), дату, дозу и показания.

Оценка PD

[00213] Оценку PD проводили с помощью трансторакальной эхокардиографии, как описано в примере 1 выше. Оценка TTE LVSV (полученная из LVOT-VTI), LVEF, LVFS, SET и других параметров представляла собой оценку PD в заранее определенные моменты времени. Пациенты находились в постельном режиме в течение 10 минут до получения TTE. В части 2 (MAD) TTE, как правило, получали до утренней дозы и/или через 7 часов после приема (т.е. близко к ожидаемому пиковому эффекту, основанному на профиле PK из исследований на здоровых добровольцах).

Оценка безопасности и эффективности

[00214] Оценки безопасности и эффективности проводили путем измерения показателей жизнедеятельности пациентов и лабораторных параметров; выполнения TTE для измерения, например, времени систолического выброса; выполнения электрокардиограммы (например, ЭКГ в 12 отведениях), дистанционного измерения ЭКГ в реальном времени (например, по меньшей мере в 3 отведениях) и ЭКГ по Холтеру; и измерения содержания тропонина (например, тропонина I и/или тропонина T) и 4β-гидроксистерина.

[00215] Измеряли следующие лабораторные параметры безопасности: (1) гематологические параметры (общий анализ крови, включая в себя дифференциальный подсчет и количество тромбоцитов); (2) химические параметры сыворотки (например, натрий, калий, хлорид, бикарбонат, кальций, магний, мочевины, креатинин, ALP, ALT, AST, общий билирубин, глюкоза и СРК); и (3) параметры анализа мочи (например, pH, белок, глюкоза, лейкоцитарная эстераза и кровь).

[00216] Аномальные и/или повышающиеся значения тропонина (по мнению исследователя и с учетом потенциального исходного повышения тропонина, часто наблюдаемого при сердечной недостаточности) приводили к тому, что пациента обследовали клинически на предмет возможной ишемии миокарда. Кроме того, если у пациента были какие-либо признаки или симптомы, указывающие на возможную ишемию сердца, получали дополнительные серийные образцы тропонина (и другие анализы безопасности, включая в себя образцы креатинкиназы-MB [СК-MB]), и дозированный прием продолжался до тех пор, пока не было полного понимания возможного

ишемического события. Полный клинический контекст (например, признаки, симптомы, новые изменения ЭКГ, новый тропонин и отклонения от нормы СК-MB) оценивали и сопоставляли с любыми другими соответствующими клиническими данными, историей болезни пациента и лабораторными данными для определения клинической значимости результатов. Результаты исследования тропонина, полученные во 2-й день части 1 (SAD) и 10-й день части 2 (MAD) в местной лаборатории, рассматривали перед выпиской пациента на следующий день.

Конечные точки исследования

[00217] Первичные конечные точки для этого исследования (меры безопасности) включали в себя следующее: возникающие после лечения АЕ и SAE; записи, интерпретация и интервалы ЭКГ; жизненно важные признаки; концентрации тропонина I в сыворотке; лабораторные отклонения; и аномалии физического осмотра.

[00218] Следующие вторичные конечные точки представляли собой следующие:

1. РК-профиль человека Соединения I. Анализ включал в себя как минимум следующие рК-параметры: C_{max} для каждого уровня дозы, T_{max} для каждого уровня дозы, AUC для каждого уровня дозы, кажущийся терминальный период полувыведения первого порядка ($t_{1/2}$), среднее время удержания (MRT) для каждого уровня дозы и коэффициенты накопления, определенные (с соответствующими доверительными интервалами) для C_{max} и AUC_{0-t} (только часть 2).

2. SET, как определено с помощью TTE. Основными параметрами были изменение от исходного уровня в каждый момент времени по уровням лечения и максимальное изменение от исходного уровня.

3. Следующее, оцененное посредством TTE: изменение LVSV от исходного уровня (полученное из LVOT-VTI), изменение от исходного уровня LVEF, изменение от исходного уровня LVFS и изменение от исходного уровня в SET.

[00219] Эксплоративные конечные точки представляли собой:

1. Фармакокинетическая пропорциональность дозе AUC и C_{max} , как после однократной (часть 1), так и после многократной дозы (часть 2).

2. Чтобы изучить потенциальное влияние Соединения I на интервал QT, скорректированный с использованием формулы Фридеричиа (QTcF), изменение от исходного уровня (абсолютное или относительное изменение в процентах) и, если есть эффект, на взаимосвязь концентрационного эффекта изменений от исходного уровня QTcF

3. Взаимосвязь между концентрациями Соединения I в плазме/параметрами РК и параметрами PD (LVEF, SET, LVFS, LVSV).

4. Следующее, по оценке TTE: изменение от исходного уровня деформации LV, изменение от исходного уровня размера LV, изменение от исходного уровня диастолической функции LV, изменение от исходного уровня сократимости правого желудочка и изменение от исходного уровня в PEP (в части 1)

5. SET, согласно оценке фотоплетизмографии (только в части 1).

[00220] Дополнительные возможные конечные точки:

1. Изучение генетических биомаркеров и влияния на PK или PD профиль Соединения I.
2. Определение метаболитов Соединения I в образцах плазмы.
3. Количество Соединения I, выделяемого с мочой для каждого из интервалов сбора, а также общее количество и количество введенной дозы, выводимое с мочой.

Результаты исследования

PK/PD и данные по безопасности из части 1 (SAD) - когорты 1 и 2

Когорта 1

[00221] Восемь пациентов со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для получения Соединения I или плацебо в дозе 175, 350, 525, 450 (разделенная доза) или 550 мг (разделенная доза) в дизайне перекрестного исследования с четырьмя периодами (A-D). У всех пациентов была сердечная недостаточность неишемической этиологии и средняя исходная фракция выброса 43%. Все восемь субъектов получали плацебо, 175 мг и 350 мг (в случайной последовательности) в периоды от A до C. Шесть субъектов были выбраны для продолжения четвертого открытого периода D, и полученные дозы включали в себя: 350 мг (n=1), 525 мг (n=2), 450 мг (разделено на 2 аликвоты; n=1) и 550 мг (разделено на 2 аликвоты, n=2). Разовые дозы вводили пациентам натощак. Разделенные дозы давали с интервалом в четыре часа, при этом пациенты голодали за шесть часов до первой половинной дозы и через 2 часа после второй половинной дозы, с легким перекусом через 2 часа после первой половинной дозы. Впоследствии пациенты проходили длительное наблюдение с последующим периодом выведения лекарственного средства из организма. Этот процесс повторяли до тех пор, пока каждый пациент не получил по меньшей мере три дозы (Соединение I или плацебо).

Когорта 2

[00222] Четыре субъекта со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для приема Соединения I или плацебо в дозе 400 мг (разделенная доза) или 500 мг (разделенная доза) в течение трех периодов (A-C). Разделенные дозы давали с интервалом в четыре часа, при этом пациенты голодали за шесть часов до первой

половинной дозы и через 2 часа после второй половинной дозы, с легким перекусом через 2 часа после первой половинной дозы. Все четыре субъекта получали плацебо, 400 мг и 500 мг (в случайной последовательности) в течение периодов А-С.

[00223] Результаты оценок РК суммированы ниже и в **таблице 11**.

Таблица 11. Сводка фармакокинетических параметров после перорального приема однократных возрастающих доз пациентам с HFrEF в когортах 1 и 2 с SAD

Лечение	C _{max} (мин., макс.) [CV%] (нг/мл)	T _{max} (ч) (SD)	AUC ₀₋₂₄ (ч×нг/мл) (SD)	AUC _{0-∞} (ч×нг/мл) (SD)	t _{1/2} (ч) (SD)
SAD когорта 1					
175 мг (n=8)	1510 (1020, 2200) [22,7]	4,93 (1,39)	27,000 (6070)	53,800 (13,800)	22,0 (4,40)
350 мг (n=8)	2760 (1800, 4530) [29,5]	6,15 (2,00)	50,500 (13,700)	103,000 (27,200)	21,0 (3,23)
525 мг (n=2)	2720 (2630, 2810) [4,68]	5,74 (0,48)	54,000 (2470)	127,000 (20,100)	24,7 (10,76)
Разделенная доза 450 мг (n=1)	4420	12,02	79,200	235,000	30,6
Разделенная доза 550 мг (n=2)	5280 (4930, 5620) [9,28]	8,93 (1,41)	97,900 (9840)	213,000 (35,800)	21,5 (0,30)
4-я доза 350 мг (n=1)	3590	4,05	70,100	-	-
SAD когорта 2					
Разделенная доза 400 мг (n=4)	5455 (4050, 6740) [1290]	9,0 (2,58)	161,500 (21,710)	191,600 (42,940)	24,1 (11,14)
Разделенная доза 500 мг (n=4)	5883 (4250, 7920) [1517]	8,5 (1,73)	190,700 (20,440)	231,100 (68,440)	24,0 (14,15)

Сокращения: AUC₀₋₂₄ = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до 24 часов; AUC_{0-∞} = площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от 0 до бесконечности; C_{max} = максимальная наблюдаемая концентрация в плазме; CV = коэффициент вариации; макс. = максимум; мин. = минимум; SAD = однократно возрастающая доза; SD = стандартное отклонение; t_{1/2} = кажущийся конечный период полувыведения; T_{max} = время максимальной наблюдаемой концентрации в плазме. Разделенное дозирование представляло собой общую дозу, равномерно разделенную на 2 аликвоты с интервалом в 4 часа.

[00224] Профили средней концентрации в плазме от времени Соединения I для когорты 1 SAD показаны на **фиг. 6**. В этой когорте Соединение I обнаруживалось у всех субъектов, которые получали Соединение I, через 72 часа после введения дозы. Соединение

I также наблюдалось в плазме у четырех субъектов, получавших плацебо в периоде В или С, что указывает на то, что Соединение I не было полностью элиминировано в течение периода выведения лекарственного средства из организма. Пиковая концентрация в плазме наблюдалась приблизительно через 5-6 часов, в диапазоне от 2,0 до 9,1 часа, после перорального введения однократной дозы 175, 350 или 525 мг Соединения I. Содержание в плазме ($C_{\max}$, AUC_{0-24} и $AUC_{0-\infty}$) увеличивалось с увеличением дозы Соединения I почти пропорционально дозе для однократных доз от 175 мг до 350 мг, но достигало плато в $C_{\max}$ и увеличивалось менее чем пропорционально дозе в AUC для дозы 525 мг. Средняя (SD) $C_{\max}$ составляла 1510 (350) нг/мл для однократной дозы 175 мг, 2760 (856) нг/мл для однократной дозы 350 мг и 2720 (127) нг/мл для однократной дозы 525 мг. Среднее (SD) $AUC_{0-\infty}$ составляло 53800 (13800) нг*ч/мл для однократной дозы 175 мг, 103000 (27200) нг*ч/мл для однократной дозы 350 мг и 127000 (20100) нг*ч/мл для однократной дозы 525 мг.

[00225] Эти результаты были сопоставимы с результатами, наблюдаемыми у здоровых субъектов, как описано ранее в примере 1. Уменьшение воздействия при дозировке 525 мг, вероятно, представляло собой результат снижения биодоступности из-за плохой растворимости, медленного растворения и неполной абсорбции нерастворенных молекул лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. Чтобы преодолеть насыщаемую абсорбцию при высоких дозах, пациентам, завершившим курс лечения в период А, В или С, вводили однократную дозу 175 мг или 350 мг с интервалом в четыре часа. Один пациент получил дозу 450 мг, а 2 пациента получили дозу 550 мг (разделенную на две равные аликвоты с интервалом 4 часа) в периоде D. Как показано в **таблице 11**, содержание Соединения I после перорального приема 450 и 550 мг посредством разделенной дозы увеличивалось более чем пропорционально дозе по сравнению с однократными дозами 175 мг и 350 мг. Более чем дозозависимое увеличение содержания, возможно, было результатом приема пищи между двумя дозами.

[00226] Для обеих когорт 1 и 2 фармакодинамические эффекты Соединения I на эхокардиографические маркеры структуры и функции сердца анализировали по группам концентрации Соединения I в плазме: <2000 нг/мл (группа с низкой концентрацией) и ≥ 2000 нг/мл (группа с высокой концентрацией) (**таблица 12**).

[00227] В группе с высокой концентрацией в плазме (≥ 2000 нг/мл) Соединение I было связано со статистически значимым увеличением по сравнению с исходным уровнем среднего ударного объема (SE) (9,0 [3,0] мл; $p < 0,001$) и средней (SE) фракцией выброса LV (4,4% [1,9]; $p < 0,05$), а также со значительным снижением средней (SE) глобальной продольной деформации LV (-2,1% [0,7]; $p < 0,001$).

[00228] Введение Соединения I приводило к относительному увеличению сократимости сердца приблизительно на 10% по сравнению с исходным уровнем по множеству эхокардиографических измерений, включая в себя ударный объем (SV), LVEF и фракционное укорочение (FS). Увеличивая сократимость сердца, Соединение I, по-видимому, не меняло значимо продолжительность сокращения или способность сердца расслабляться и наполняться кислородом крови. Наблюдалось умеренное увеличение SET (<50 мсек), а влияние Соединения I на наполнение левого желудочка было незначительным при множественных измерениях диастолической релаксации. Эти данные, как обобщено в **таблице 12**, соответствовали результатам, представленным в примере 1 для здоровых добровольцев.

Таблица 12. Изменение по сравнению с исходным уровнем (с поправкой на плацебо) выбранных параметров трансторакальной эхокардиографии в зависимости от группы концентрации Соединения I в плазме (объединенные когорты SAD 1 и 2)

	Исходный уровень ^a (n = 12)	Среднее изменение (SE) ^{b,c} по группе концентрации Соединения I в плазме	
		< 2000 нг/мл (n = 7)	≥ 2000 нг/мл (n = 12)
Концентрация в плазме (нг/мл)			
Среднее (SD)	–	1390 (276)	3823 (1426)
Медиана (диапазон)	–	1307 (951–1870)	3795 (2010–7500)
Измерения систолической функции LV			
LVSF (мл)	74 (15)	1,0 (3,7)	9,0 (3,0)**
LVEF (%)	41 (7,5)	4,1 (2,3)	4,4 (1,9)*
LVFS (%)	22 (3,7)	3,1 (1,4)*	2,8 (1,1)*
SET (мс)	299 (28)	8 (10)	36 (8)**
LVGLS (%)	–12 (3,3)	–1,1 (0,9)	–2,1 (0,7)**
Размеры и объемы LV			
LVESD (мм)	42 (4,0)	–1,3 (1,2)	–1,8 (1,0)
LVEDD (мм)	54 (4,3)	0,2 (1,3)	–0,3 (1,1)
LVESV (мл)	40 (10)	–4,0 (2,4)	–3,5 (2,0)
LVEDV (мл)	67 (11)	–2,5 (3,2)	–1,9 (2,7)
Расслабление/диастолическая функция			
e' латеральн. (м/с)	7,4 (3,0)	–1,0 (1,2)	–1,0 (1,1)
E/e' латеральн.	15 (19)	0,6 (1,5)	0,2 (1,2)
Пик волны E (см/с)	83 (39)	–1,1 (4,6)	–1,6 (4,3)
Пик волны A (см/с)	87 (36)	–3,2 (8,8)	–8,8 (7,5)
Отношение E/A	1,4 (1,2)	0,09 (0,11)	0,08 (0,09)

[illegible]

сердце									
Желудочковая экстрасистола	-	-	-	1 (25,0)	-	-	-	-	1 (8,3)
Желудочно-кишечный тракт									
Диарея	1 (8,3)	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Тошнота	1 (8,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ушиб полости рта	-	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Общие нарушения и состояния в месте введения									
Дискомфорт в месте инфузии	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Усталость	1 (8,3)	1 (12,5)	-	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Инфекции и инвазии									
Дивертикулит	1 (8,3)	-	-	-	-	-	-	-	1 (8,3)-
Инфекция мочевыводящих путей	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Исследования									
Увеличение тропонина	-	-	-	-	-	-	-	1 (50,0)	1 (8,3)
Обмен веществ и питание									
Гипомагниемия	-	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Скелетно-мышечная и соединительная ткань									
Бурсит	-	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Боль в шее	-	-	-	1 (25,0)	-	-	-	-	1 (8,3)
Нервная система									
Головокружение	1 (8,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Головная боль	1 (8,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
Почки и мочевыводящие пути									
Протеинурия	-	-	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (8,3)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения									
Диспноэ	1 (8,3)	1 (12,5)	-	-	-	-	-	1 (50,0)	1 (8,3)
Сосудистые нарушения									
Ортостатическая гипертензия	-	-	-	1 (25,0)	-	-	-	-	1 (8,3)

Сокращения: РТ = предпочтительный термин; SAD = однократно возрастающая доза; SOC = класс системного органа; TEAE = нежелательное явление, возникшее в результате лечения. Разделенное дозирование представляло собой общую дозу, равномерно разделенную на 2 аликвоты с интервалом в 4 часа.

TEAE возникли после начала двойного слепого лечения.

[00230] Один пациент достиг критериев остановки протокола PD для повышения индивидуальной дозы в течение третьего периода. Критерием остановки в то время было

увеличение SET по меньшей мере на 50 мс на двух последовательных эхокардиограммах (позже измененное на 75 мс на двух последовательных эхокардиограммах или на 110 мс на любой одиночной эхокардиограмме). После приема 350 мг Соединения I SET у одного пациента удлинялось на ~63 мс через 1,5 и 3 часа после введения дозы, а затем удлинялось на <35 мс через 6 и 9 часов после введения дозы. Не было никаких клинических данных или данных ЭКГ, а также повышения содержания тропонина. Дальнейшего дозированного введения этому пациенту не было. Среднее удлинение SET для всех пациентов в течение 3–9 часов после приема дозы 350 мг составило 16,2 мс.

[00231] Один 67-летний субъект мужского пола с HFrEF с длительным анамнезом (20 лет) ишемической болезни сердца прошел 4 периода лечения: первые 3 периода представляли собой 175 мг, 350 мг и плацебо в этой последовательности с разделенными на 14 дней дозами. Умеренная одышка и утомляемость отмечались при приеме 175 мг и плацебо. Через 28 дней после третьего периода субъект начал четвертый период и получил 550 мг. Приблизительно через 12-24 часа после дозированного приема субъект пожаловался на умеренную одышку и дискомфорт в области сердца. Новых изменений ЭКГ, свидетельствующих об ишемии, не было. Концентрация Соединения I в плазме у субъекта во время эпизода колебалась от 3400 до 4900 нг/мл. Субъект также испытал АЕ в виде повышения тропонина от нормального значения до введения дозы до максимального содержания тропонина I 0,12 нг/мл ($4 \times \text{ULN}$ для анализа) через 24 часа после введения дозы. Содержание тропонина I начало снижаться через 36 часов после приема лекарственного средства и было нормальным к моменту контрольного визита через 7 дней после приема последней дозы. Эти TEAE разрешились без вмешательства и считались, возможно, связанными с исследуемым лекарственным средством. SRC рассмотрел это событие и посчитал его возможным повреждением миокарда.

[00232] В 2 когортах пациентов с HFrEF, страдающих SAD, в общей сложности 12 субъектов подвергались воздействию 12 периодов плацебо и 30 периодов активного лечения. Кратковременное повышение тропонина наблюдалось у 3 субъектов ($3/12 = 25\%$) в общей сложности за 3 периода активного лечения (из всего 30 периодов активного лечения) в дозах от 175 до 550 мг ($3/30 = 10\%$) по сравнению с отсутствием (0/8) в периоды плацебо. За исключением случая, описанного выше, все остальные повышения тропонина протекали бессимптомно. Не было обнаружено случаев повышения тропонина, связанного с изменениями ЭКГ, указывающими на ишемию. Все случаи повышения тропонина были временными и разрешались без последствий.

[00233] Анализ исследуемых ЭКГ для всех пациентов не показал сигнала об увеличении QTcF. Оценка холтеровского мониторинга для всех пациентов не выявила

сигнала об увеличении общей эктопии предсердий, фибрилляции предсердий, эктопии желудочков или NSVT с Соединением I по сравнению с плацебо.

[00234] Данные PK и PD у пациентов, получавших Соединение I в этом исследовании, предоставляют предварительные доказательства ожидаемых положительных инотропных эффектов Соединения I у пациентов с HFrEF, которые связаны со слабым увеличением SET и отсутствием заметного влияния на расслабление. Изменения параметров PD находятся в диапазоне, который может привести к клинической пользе при хронической терапии.

PK/PD и данные по безопасности из части 2 (MAD)

[00235] Всего 40 субъектов в 4 группах получали 7 дней лечения плацебо или Соединением I в дозах 50 мг (с пищей), 75 мг (1 группа с пищей, 1 группа с 4-часовым голоданием) или 100 мг (с пищей), BID (смотрите **фиг. 5B** и **таблицу 14**).

Таблица 14. Дозированное введение когортам MAD

Когорта	Доза	Количество пациентов, получавших Соединение I*
A (n=8)	75мг BID (4ч голодание)	6
B (n=12)	50мг BID (с пищей)	9
C (n=12)	75мг BID (с пищей)	9
D (n=8)	100мг BID (с пищей)	6

*Отношение плацебо к активной рандомизации 1:3. Когорта A (голодание за 2 часа до и через 2 часа после приема дозы); когорты B, C, D (доза, принимаемая с пищей). BID, два раза в день.

[00236] Анализ данных PK, PD, клинической безопасности и переносимости показан ниже.

[00237] Чтобы учесть тот факт, что субъекты с HFrEF могут иметь повышенные значения тропонина, связанные с их фоновым состоянием HFrEF (т.е. не связанные с ишемией или инфарктом), и что значения тропонина могут колебаться вокруг верхнего предела нормы (ULN), «повышение тропонина» в исследовании определялось следующим образом:

- Если тропонин был в пределах нормы до введения дозы ($\leq 0,03$ нг/мл для тропонина I и $< 0,014$ нг/мл для hs-тропонина T), субъекта идентифицировали как имеющего «повышение тропонина», если субъект испытал хотя бы одно значение во время или после окончания лечения $> 2 \times \text{ULN}$ ($> 0,06$ для тропонина I или $\geq 0,028$ для hs-тропонина T).

- Если тропонин был выше ULN до введения дозы, субъекта идентифицировали как характеризующегося «повышением тропонина», если субъект испытал хотя бы одно значение во время или после лечения, которое было увеличено на $>0,03$ нг/мл по сравнению с исходным содержанием (для тропонина I или hs-тропонина T).

Когорта А

[00238] Восемь пациентов со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для получения Соединения I (шесть пациентов) или плацебо (два пациента) в пероральной дозе 75 мг два раза в день в течение шести дней и однократной дозе на седьмой день натошак за два часа до и через два часа после дозированного введения. Результаты фармакокинетических параметров суммированы в **таблице 15** ниже. Как показано на **фиг. 7, панель А**, стабильные концентрации в плазме достигаются приблизительно через 3 дня или 72 часа после первой дозы.

Когорта В

[00239] Двенадцать пациентов со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для получения Соединения I (девять пациентов) или плацебо (три) в пероральной дозе 50 мг с пищей два раза в день в течение шести дней и однократной дозе на седьмой день. Результаты фармакокинетических параметров суммированы в **таблице 15** ниже. Как показано на **фиг. 8, панель А**, стабильные концентрации в плазме у этих пациентов были достигнуты приблизительно через 4 дня или 96 часов после первой дозы.

Когорта С

[00240] Двенадцать пациентов со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для получения Соединения I (девять пациентов) или плацебо (три) в пероральной дозе 75 мг с пищей два раза в день в течение шести дней и однократной дозе на седьмой день. Результаты фармакокинетических параметров суммированы в **таблице 15** ниже. Концентрации в плазме с течением времени показаны на **фиг. 7, панель В**.

Когорта D

[00241] Восемь пациентов со стабильной сердечной недостаточностью были включены и рандомизированы для получения Соединения I (шесть пациентов) или плацебо (два пациента) в пероральной дозе 100 мг два раза в день в течение шести дней и однократной дозе на седьмой день натошак за два часа до и через два часа после дозированного введения. Результаты фармакокинетических параметров суммированы в **таблице 15** ниже. Концентрации в плазме с течением времени показаны на **фиг. 8, панель В**.

[00242] В таблице 15 суммированы параметры PK, рассчитанные на основе данных, полученных от когорт MAD A-D. В целом, $t_{1/2}$ соответствовало данным, полученным в когортах SAD. $C_{\max}$, $T_{\max}$ и AUC_{τ} соответствовали смоделированным параметрам.

Таблица 15. Сводная информация по индивидуальным и средним фармакокинетическим параметрам для пациентов из когорт MAD A-D

Когорт а (доза)	ID субъ- кта	$C_{\max}$, день 1	AUC_{τ} , день1	$C_{\min}$, SS	$C_{\max}$, SS	C_{avg} , ss	AUC_T AU	$C_{\max}$ / $C_{\min}$	Отношение накопления		$t_{1/2, \lambda z}$	Индекс накопл ения
		(нг/мл)	(ч*нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)	(нг/мл)	(ч*нг/мл)		$C_{\max}$	AUC_{τ}	(ч)	
MAD когорт а А (75 мг BID)	103- 102	1100	10610	2880	4470	3774	45290	1,55	4,06	4,27	20,55	3,00
	103- 103	1250	11570	2610	3740	3188	38250	1,43	2,99	3,31	17,21	2,61
	103- 106	1060	10560	3050	4580	3846	46160	1,50	4,32	4,37	27,41	3,82
	103- 111	1360	12360	3510	4710	4079	48950	1,34	3,46	3,96	28,02	3,89
	106- 102	958	8025	1450*	2400*	2108*	25290*	1,66*	2,51*	3,15*	18,78 *	2,79*
	106- 104	981	9501	1740	2750	2215	26580	1,58	2,80	2,80	13,84	2,21
	Сред нее	1118	10440	2758	4050	3420	41046	1,482	3,53	3,74	21,4	3,11
	SD	157,5	1530	656,5	818,4	749,5	8996	0,096	0,658	0,671	6,23	0,739
	CV %	14,09	14,66	23,8	20,2	21,9	21,9	6,49	18,6	17,9	29,1	23,8
MAD когорт а В (50 мг BID)	102- 103	933	7428	1900	2950	2478	29740	1,55	3,16	4,00	25,81	3,63
	103- 117	548	5050	2380	2920	2681	32170	1,23	5,33	6,37	37,48	5,03
	105- 102	674	6754	2640	3220	2940	35280	1,22	4,78	5,22	32,77	4,46
	106- 107	830	8138	1810	2560	2213	26560	1,41	3,08	3,26	19,93	2,93
	106- 108	891	8855	2370	3580	3002	36030	1,51	4,02	4,07	24,77	3,51
	106- 112	901	7249	1440	2380	1991	23890	1,65	2,64	3,30	15,57	2,42
	109- 101	696	6347	1720	2120	1919	23030	1,23	3,05	3,63	22,23	3,20
	109- 103	974	8620	1650	2440	2070	24840	1,48	2,51	2,88	22,21	3,20
	401- 101	NA	NA	1320*	2060*	1725*	20700*	1,56*	NA	NA	30,87 *	4,23*
	Сред нее	805,9	7305	1989	2771	2336	28943	1,41	3,57	4,09	25,1	3,55
	SD	149,9	1262	422,7	484,2	461	5133,1	0,167	1,03	1,16	7,04	0,839
	CV %	18,6	17,3	21,3	17,5	19,7	17,7	11,8	28,8	28,4	28,0	23,6
	102- 104	1780	13270	1740	3860	2695	32340	2,22	2,17	2,44	13,55	2,18

MAD когорт а С (75 мг BID)	103- 122	1020	8280	954	1840	1308	15700	1,93	1,80	1,90	15,34	2,39
	105- 105	1190	10790	2660	3810	3126	37520	1,43	3,20	3,48	20,46	2,99
	106- 110	1020	9731	3240	4140	3738	44850	1,28	4,06	4,61	23,11	3,31
	109- 109	1030	6976	3910	4940	4432	53180	1,26	4,80	7,62	41,54	5,51
	109- 113	1150	9166	2530	3220	2963	35560	1,27	2,80	3,88	15,67	2,43
	109- 119	1650	14840	2440	3930	3206	38470	1,61	2,38	2,59	13,72	2,20
	401- 102	1020	10560	3930	4720	4267	51200	1,20	4,63	4,85	30,37	4,17
	502- 102	1360	11840	3900	5010	4474	53690	1,28	3,68	4,53	24,06	3,42
	Сред нее	1247	10610	2812	3941	3357	40280	1,50	3,28	3,99	21,98	3,18
	SD	290,2	2451	1041	983,9	1015	12180	0,355	1,08	1,72	9,248	1,10
	CV %	23,3	23,1	37,0	25,0	30,2	30,2	23,7	32,9	43,1	42,1	34,6
MAD когорт а D (100 мг BID)	106- 111	1560	11590	4090	5210	4656	55880	0,273 8	3,34	4,82	24,34	3,46
	109- 116	1660	13660	6140	7520	6920	83040	0,224 8	4,53	6,08	26,96	3,77
	301- 103	1730	12840	3820	4880	4315	51790	0,277 5	2,82	4,03	20,99	3,06
	401- 104	1710	16580	5230	6600	6058	72700	0,262	3,86	4,38	23,11	3,31
	501- 101	1040	10080	2480	4000	3236	38830	0,612 9	3,85	3,85	17,23	2,61
	501- 102	1180	12660	4240	5850	4995	59940	0,379 7	4,96	4,73	25,69	3,62
	Сред нее	1480	12900	4333	5677	5030	60360	0,338 4	3,89	4,65	23,05	3,30
	SD	295,9	2182	1252	1260	1304	15650	0,144 0	0,774	0,796	3,522	0,418
	CV %	20,0	16,9	28,9	22,2	25,9	25,9	42,6	19,9	17,1	15,3	12,7

Сокращения: AUC_{tau}, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение интервала дозирования (Tau); BID, два раза в день; C_{max}, максимальная/пиковая концентрация после приема дозы; C_{min}, минимальная/низшая концентрация во время интервала дозирования; CV, коэффициент вариации; MAD, множественные возрастающие дозы; SD, стандартное отклонение; SS, устойчивое состояние; t_{1/2,λz} конечный период полувыведения.

Индекс накопления оценивали на основе λ_z и Tau (интервал дозирования).

*Субъект 106-102 в когорте А пропустил дозы на 6-й и 7-й день исследования. Данные на 7-й день были исключены для статистического анализа. Субъект 401-101 в когорте В пропустил дозу в дни 1-6 и был исключен для расчета средней концентрации.

[00243] Фармакодинамические эффекты Соединения I на эхокардиографические маркеры структуры и функции сердца анализировали по группам концентрации Соединения I в плазме: <2000 нг/мл (группа с более низкой концентрацией), 2000–3500 нг/мл (группа со средней концентрацией) и ≥3500 нг/мл (группа с более высокой

концентрацией) (таблица 16) и с диаграммами рассеяния РК-PD (фиг. 9А-9С). Группа со средней концентрацией соответствует стационарным концентрациям в плазме, достигаемым с 50 мг BID (таблица 17). Всего было выполнено 526 эхокардиограмм, на основании которых был получен анализ РК-PD.

Таблица 16. Когорты MAD - изменение по сравнению с исходным уровнем (с поправкой на плацебо) в параметрах эхокардиографии по группе концентраций Соединения I в плазме

	Исходный уровень ^a (n = 40)	Среднее изменение (SE) ^{b,c} по группе концентраций Соединения I в плазме		
		< 2000 нг/мл (n = 30)	2000 – <3500 нг/мл (n = 26)	≥ 3500 нг/мл (n = 13)
Концентрация в плазме (нг/мл)				
Среднее (SD)	–	1169 (454)	2716 (425)	4448 (855)
Медиана (диапазон)	–	1220 (183–1960)	2740 (2000–3490)	4290 (3500–7520)
Основные измерения систолической функции LV				
LVS _V (мл)	59 (13)	3,1 (1,8)	7,8** (2,0)	5,7* (2,5)
LVEF (%)	32 (6)	–0,3 (0,9)	1,1 (0,9)	2,3 (1,2)
LVFS (%)	18 (5)	0,5 (0,5)	0,8 (0,6)	0,5 (0,7)
SET (мс)	286 (29)	15** (3,5)	36** (3,8)	48** (4,7)
Другие измерения систолической функции LV				
LVGLS (%)	–11,2 (2)	–0,3 (0,3)	–0,9* (0,4)	–1,0* (0,4)
LVGCS (%)	–14,1 (4,3)	–0,4 (0,7)	–2,1** (0,7)	–3,3** (0,8)
s' (латеральн.)	5,2 (1,3)	0,2 (0,2)	0,6** (0,2)	0,3 (0,2)
Размеры и объемы LV				
LVESD (мм)	48 (8)	–0,8 (0,4)	–1,3** (0,5)	–1,8** (0,6)
LVEDD (мм)	58 (7)	–0,5 (0,3)	–0,9** (0,3)	–1,8** (0,4)
LVESVi (мл/м ²)	60 (22)	–0,9 (1,3)	–1,3 (1,4)	–4,6** (1,7)
LVEDVi (мл/м ²)	88 (27)	–1,1 (1,5)	–1,1 1,6)	–5,2* (2,0)
Комплексный показатель систолической и диастолической функции				
Индекс Tei	0,66 (0,2)	–0,05 (0,03)	–0,08** (0,03)	–0,02 (0,03)
Расслабление / диастолическая функция				
e' (латерал.)	6,3 (1,9)	–0,2 (0,2)	0,1 (0,2)	–1,0** (0,3)
E/e' (латерал.)	12,4 (5,8)	–0,8 (0,5)	–0,7 (0,6)	0,3 (0,7)

	Исходный уровень ^a (n = 40)	Среднее изменение (SE) ^{b,c} по группе концентраций Соединения I в плазме		
		< 2000 нг/мл (n = 30)	2000 – <3500 нг/мл (n = 26)	≥ 3500 нг/мл (n = 13)
Пик E-волны (см/с)	69 (25)	-3,8 (2,1)	-2,1 (2,2)	-10** (2,7)
Пик A-волны (см/с)	74 (25)	4,1* (1,9)	6,1** (2,1)	4,3 (2,6)
Продолжит. A-волны (мс)	135 (25)	6,0 (3,1)	5,9 (3,3)	11,9** (4,0)
Отношение E/A	1,0 (0,5)	-0,1** (0,04)	-0,1** (0,04)	-0,2** (0,05)
IVRT (мс)	123 (24)	2,7 (5,1)	10,5 (5,4)	27,8** (6,3)
Жизненно важные признаки (лежа на спине)				
Сердцебиение (уд./мин)	66 (10)	0,0 (1,1)	-2,0 (1,2)	-1,1 (1,6)
SBP (мм рт.ст.)	117 (18)	-1,5 (1,6)	-0,8 (1,8)	-5,2* (2,3)
DBP (мм рт.ст.)	70 (10)	-0,9 (1,0)	-0,2 (1,2)	-1,4 (1,5)

A, скорость позднего пика волны от митрального притока Допплера; bpm, удары за минуту; DBP, диастолическое кровяное давление; e', кольцевая скорость пика предсердно-желудочкового клапана в ранней диастоле; E, скорость раннего пика волны от митрального притока Допплера; IVRT, время изоволюмической релаксации; LS, способ наименьших квадратов; LV, левый желудочек; LVEDD, конечно-диастолический диаметр левого желудочка; LVEDVi, конечно-диастолический объем левого желудочка; LVEF, фракция выброса левого желудочка; LVESD, конечно-систолический диаметр левого желудочка; LVESVi, конечно-систолический объем левого желудочка; LVFS, фракционное укорочение левого желудочка; LVGCS, глобальная окружная деформация левого желудочка; LVGLS, глобальная продольная деформация левого желудочка; LVSV, ударный объем левого желудочка; MP, митральная регургитация; SAD, систолическое артериальное давление; SD, стандартное отклонение; SE, стандартная ошибка; SET, время систолического выброса; TTE, трансторакальная эхокардиограмма.

Для анализа все оценки включены в столбец, соответствующий концентрации Соединения I, достигнутой одновременно с оценками. В результате 4 пациента внесли вклад только в группу с более низкой (<2000 нг/мл) концентрацией Соединения I, 13 пациентов внесли вклад как в группу с более низкой, так и со средней (2000 - <3500 нг/мл) концентрацией Соединения I, и 13 пациентов - во все три группы концентрации Соединения I.

^aАбсолютные средние арифметические значения и стандартное отклонение для исходного измерения для всех пациентов, получавших Соединение I, за исключением пациентов, получавших плацебо.

^bСредняя разница LS (SE) между каждой группой концентрации в плазме (<2000 нг/мл, 2000 - <3500 и ≥3500 нг/мл) и плацебо (концентрация = 0) в изменении параметров TTE по сравнению с исходным уровнем.

^cSE средней разницы LS = SE средней разницы LS.

*p < 0,05.

**p < 0,01.

Таблица 17. Стационарные концентрации Соединения I в плазме (день 9)

Когорта	Схема дозированного введения	Концентрация до введения дозы (нг/мл) ^a	Максимальная концентрация после введения дозы (нг/мл) ^a
B (n = 8)	50 мг BID	2096 (20,0%)	2735 (17,5%)
A + C (n = 14)	75 мг BID	2930 (36,8%)	3862 (27,7%)
D (n = 6)	100 мг BID	4694 (25,5%)	5560 (22,8%)

*включает в себя всех пациентов, получавших лечение Соединением I в соответствии с протоколом. BID, два раза в день

[00244] Лечение Соединением I было связано с зависимым от концентрации увеличением ударного объема (среднее увеличение с поправкой на плацебо на 7,8 [p < 0,01] и 5,7 мл [p < 0,05] в группах со средней и более высокой концентрацией, соответственно). Соединение I также улучшало продольную, а также окружную деформацию LV (среднее снижение с поправкой на плацебо на -2,1 и -3,3% в группах со средней и более высокой концентрацией, соответственно) и уменьшало размеры LV (среднее с поправкой на плацебо снижение LVESD на -1,3 [p < 0,01] и -1,8 мм [p < 0,01] в группах средней и более высокой концентрации, соответственно). Отмечено незначительное увеличение LVEF. Наблюдали дозозависимое увеличение SET со средним скорректированным с поправкой на плацебо увеличением на 36 (p < 0,01) и 48 мс (p < 0,01), наблюдаемое в группах со средней и более высокой концентрацией, соответственно (**фиг. 9B**). Была замечена корреляция между изменением от исходного уровня LVSV и изменением от исходного уровня для SET (**фиг. 9C**). Никаких значительных изменений в релаксации (e', пик волны E) не наблюдалось в группе со средней концентрацией. E/A было уменьшено из-за увеличения скорости пика волны A. В группе с более высокой концентрацией наблюдалось уменьшение e', пика волны E (-10 см/с, p < 0,01) и E/A. Никакого изменения давления наполнения (E/e') не было отмечено в группе со средней или более высокой концентрацией. При низких и средних концентрациях существенных изменений показателей жизнедеятельности не наблюдалось. В группе с более высокой концентрацией наблюдалось снижение систолического артериального давления и отсутствие изменений диастолического артериального давления или частоты сердечных сокращений. Не наблюдалось увеличения QTc. Холтеровское мониторирование не выявило увеличения желудочковых аритмий с Соединением I по сравнению с плацебо.

[00245] Вызванные лечением нежелательные явления (TEAE) были зарегистрированы у 17 (57%) пациентов с Соединением I и 4 (40%) пациентов, получавших плацебо, без специфичности для органа и без явной связи с дозой (**таблица 18**). Все TEAE,

наблюдаемые с Соединением I (кроме одного), считались умеренно выраженными и/или не связанными с исследуемым лечением, и все TEAE разрешались без последствий. У одного пациента было два эпизода неустойчивой желудочковой тахикардии (NSVT), которые считались умеренной интенсивности и относились к Соединению I. Пациент также имел NSVT на холтере на исходном уровне. Отсутствие TEAE приводило к окончательному прекращению лечения или смерти. В исследовании сообщалось об одном серьезном АЕ, гиперкалиемии, у пациента, получавшего Соединение I. Событие разрешилось и не считалось связанным с исследуемым лечением. Наиболее частыми TEAE у пациентов, получавших Соединение I (каждое из которых было зарегистрировано у 2 пациентов), были: повышение ALT (у обоих пациентов явления были легкими, не связанными с исследуемым лечением и разрешились самостоятельно), контактный дерматит (у обоих пациентов явления были легкими, не связанными с исследуемым лечением), усталость, повышение тропонина и неустойчивая желудочковая тахикардия (эпизоды NSVT наблюдались у 2 пациентов, у которых NSVT также наблюдались на холтере на исходном уровне). Преходящее и бессимптомное повышение тропонина I или hs-тропонина T наблюдалось у 7 (23%) пациентов, получавших Соединение I (2/9 пациентов при дозе 50 мг, 2/15 пациентов при дозе 75 мг и 3/6 пациентов при дозе 100 мг; у всех 7 пациентов наблюдалось повышение содержания тропонина I, из которых у одного пациента, получавшего дозу 100 мг, также наблюдалось повышение содержания hs-тропонина T) по сравнению с отсутствием в группе плацебо (таблица 19). Ни одно из повышений тропонина, наблюдаемое в когортах MAD, не было связано с симптомами или изменениями ЭКГ, указывающими на ишемию.

Таблица 18. Вызванные лечением нежелательные явления (TEAE) в когортах с MAD

Нежелательные явления	Всего плацебо (n=10)	Соединение I			
		Когорта В 50 мг BID (n=9)	Когорта А+С 75 мг BID (n=15)	Когорта D 100 мг BID (n=6)	Всего Соединение I (n=30)
Количество пациентов (%) с АЕ					
Любые TEAE	4 (40,0)	7 (77,8)	6 (40,0)	4 (66,7)	17 (56,7)
Любые серьезные TEAE	0	0	1 (6,7)	0	1 (3,3)
Любые TEAE, приводящие к окончательному прекращению лечения	0	0	0	0	0
Любые TEAE, приводящие к смерти	0	0	0	0	0

Встречается у $\geq 10,0\%$ пациентов в любой группе, n (%)					
Повышенная аланинаминотрансфераза	0	1 (11,1)	1 (6,7)	0	2 (6,7)
Контактный дерматит	0	2 (22,2)	0	0	2 (6,7)
Усталость	0	0	2 (13,3)	0	2 (6,7)
Повышенный тропонин	0	0	1 (6,7)	1 (16,7)	2 (6,7)
Вентрикулярная тахикардия	0	1 (11,1)	0	1 (16,7)	2 (6,7)
Анемия	1 (10)	0	1 (6,7)	0	1 (3,3)
Дискомфорт в животе	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Эрозия места введения	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Укус членистоногого	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,3)
Повышенный креатинин крови	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,3)
Повышенная креатинфосфокиназа	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Кашель	1 (10)	0	1 (6,7)	0	1 (3,3)
Перегрузка жидкостью	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Боли десен	0	0	0	1 (16,7)	1 (3,3)
Гиперкалиемиа	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Эритема в месте инфузии	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Сыпь	0	1 (11,1)	0	0	1 (3,3)
Артралгия	1 (10)	0	0	0	0
Боль в спине	1 (10)	0	0	0	0
Сухость глаз	1 (10)	0	0	0	0
Ринофарингит	1 (10)	0	0	0	0
Почечная недостаточность	1 (10)	0	0	0	0
Нарушение функции почек	1 (10)	0	0	0	0
Боль в яичках	1 (10)	0	0	0	0

АЕ, нежелательное явление; BID, два раза в день; TEAE, вызванное лечением нежелательное явление.

Таблица 19. Концентрация тропонина в сыворотке крови в когортах MAD

	Плацебо	Всего Соединения I
Тропонин I (нг/мл, ULN = 0,03)	(n = 10)	(n = 30)
Медианный исходный уровень	0,010	0,010
Изменение медианы от исходного уровня (максимальное изменение)	0,005 (0,03)	0,010 (0,87)
Пик медианы тропонина после введения дозы (максимальный пик)	0,020 (0,05)	0,025 (0,88)
hs-тропонин T^a (нг/мл, ULN = 0,014)	(n = 7)	(n = 22)

Медианный исходный уровень	0,023	0,015
Изменение медианы от исходного уровня (максимальное изменение)	0,002 (0,005)	0,005 (0,041)
Пик медианы тропонина после введения дозы (максимальный пик)	0,025 (0,032)	0,020 (0,052)

hs, высокая чувствительность; ULN, верхняя граница нормы.

^aОценка hs-тропонина Т добавлена после начала исследования.

Когорты SAD и MAD: отношения фармакокинетики-фармакодинамики

[00246] Изменения основных эхокардиографических параметров PD для когорт SAD и когорт MAD по группам концентраций показаны в **таблице 12** и **таблице 16**, соответственно. Наблюдалось связанное с содержанием увеличение прямого потока (увеличение SV на ~8–9 мл) и сократимости LV (напряжение LV). Производительность миокарда (или индекс Tei, индикатор комбинированной систолической и диастолической функции (Bruch et al., *Eur Heart J.* (2000) 21:1888-95) улучшилась приблизительно на 10% при концентрациях ≥ 2000 нг/мл. SET было умеренно повышено (<50 мсек).

Выводы по безопасности/переносимости из когорт однократных и многократно возрастающих доз

[00247] Однократное (до 550 мг) и многократное введение (от 50 до 100 мг два раза в день в течение 7 дней) Соединения I у субъектов с HFrEF было безопасным и, как правило, хорошо переносимым. На ЭКГ не было обнаружено ишемических изменений и не было отмечено клинически значимого ухудшения какой-либо аритмии. Небольшое временное повышение тропонина иногда наблюдалось с Соединением I. У одного субъекта в когорте 1 SAD, получавшего более высокую дозу (550 мг), наблюдение повышения тропонина было сочтено, возможно, связанным с повреждением миокарда (наличие связанных симптомов, отсутствие изменений ЭКГ). В когортах MAD наблюдаемое умеренное повышение тропонина не было связано с симптомами или изменениями ЭКГ. Незначительное повышение тропонина также наблюдалось при применении омекамтива мекарбила, другого лекарственного средства этого класса активаторов сердечного миозина, который в настоящее время исследуется в крупном исследовании сердечно-сосудистых исходов фазы 3 при HFrEF (Teerlink et al., *Lancet* (2016) 388(10062):2895-903); Teerlink et al., *JACC Heart Fail.* (2020) doi: 10.1016/j.jchf.2019.12.001).

Пример 4: Исследование нелинейной фармакокинетики Соединения I с помощью физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования.

[00248] Фармакокинетику Соединения I оценивали в нескольких исследованиях на собаках. Как показано на **фиг. 13**, после перорального введения однократных доз Соединения I собакам породы бигль системное воздействие Соединения I увеличивалось с увеличением дозы менее чем пропорционально дозе при дозах выше 3 мг/кг. При однократной дозе <3 мг/кг наблюдаемая пероральная биодоступность составляла приблизительно 100%. Эта нелинейная фармакокинетика Соединения I наблюдалась также у людей. Как описано в примере 1, после перорального приема разовых возрастающих доз от 3 до 525 мг здоровым добровольцам системное воздействие ($C_{\max}$ и AUC) увеличивалось немного меньше, чем пропорционально дозе, при дозах до 350 мг, тогда как профиль воздействия после перорального приема дозы 525 мг был аналогичен дозе 350 мг. Чтобы очертить основной механизм, ответственный за нелинейную фармакокинетику, были разработаны физиологические модели абсорбции Соединения I для собак породы бигль и здоровых добровольцев, которые использовались для оценки влияния размера частиц на растворение, абсорбцию, биодоступность и системное содержание *in vivo* Соединения I.

Материалы и способы

Сбор данных

[00249] Данные, использованные для разработки и проверки физиологической фармакокинетической модели Соединения I (PBPK), получали из доклинических исследований *in vivo* на собаках (**фиг. 13**), клинического исследования на здоровых добровольцах (пример 1) и экспериментов *in vitro* (**таблица 20**).

Разработка модели PBPK

[00250] Модель механистической абсорбции PBPK была разработана путем интеграции (1) физико-химических и биофармацевтических свойств, полученных из экспериментальных измерений *in vitro* или оценок *in silico* на основе химической структуры с использованием ADMET Predictor (версия 7.2) в GastroPlus (версия 9.6); (2) свойств состава лекарственного продукта, таких как гранулометрическое распределение лекарственного вещества, тип состава и скорость высвобождения или растворения; (3) кинетические параметры компартментальной модели, такие как системный клиренс, объем распределения и межкомпонентные константы скорости; и (4) параметры физиологии кишечника, такие как время прохождения через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), pH, площадь абсорбирующей поверхности, размеры компартментов и содержание жидкости. Существующие ранее физиологические параметры в GastroPlus (версия 9.6) для американских здоровых добровольцев и собак породы бигль в условиях голодания использовали без изменений.

[00251] Данные о распределении частиц по размерам для испытанных партий представлены на **фиг. 13**. Входные параметры модели приведены в **таблице 20**.

[00252] Модель растворения Джонсона выбрали для прогнозирования скорости растворения *in vivo*, которая описывается уравнением 1 ниже, включая в себя зависящую от времени толщину диффузионного слоя и коэффициент формы для учета изменения радиуса частицы во время растворения, а также растворения цилиндрических частиц.

$$\frac{dM_D}{dt} = \frac{D_{eff}}{\rho h r_t} \frac{(1+2s)}{s} (C_s - C) M_{u,t} \quad (1)$$

где M_D - растворенное количество, M_u - нерастворенное количество (в момент времени 0 или t), C_s - растворимость, C - концентрация растворенного лекарственного средства в среде или просвете кишечника, D_{eff} - коэффициент диффузии, ρ - плотность лекарственного средства, r_t - текущий радиус частицы, h - толщина диффузионного слоя, s - коэффициент формы, определяемый как длина/диаметр ($s = 1$ для сферических частиц).

Оценка эффекта размера частиц

[00253] Модель РВРК для людей использовали для прогнозирования *in vivo* профилей растворения, абсорбции и концентрации в плазме от времени после перорального введения. Моделирование проводили с использованием IR: варианта дозированной формы суспензии в GastroPlus с данными распределения частиц по размерам, измеренными *in vitro*. Влияние распределения частиц по размеру и количества дозы на растворение, абсорбцию, биодоступность и системное содержание Соединения I *in vivo* оценивали с помощью анализа чувствительности параметров.

Полученные результаты

[00254] Как показано на **фиг. 13**, биодоступность Соединения I у собак породы бигль составляла приблизительно 100% после перорального введения разовой дозы Соединения I в 25 мг (3 мг/кг) или ниже, независимо от распределения частиц лекарственного вещества по размеру. Биодоступность составляла приблизительно 40% после перорального введения 100 мг Соединения I с $Dv50 = 46$ мкм и более 100% после перорального введения дозы 10 мг/кг микронизированного Соединения I ($Dv50 = 3,2$ мкм). Прогнозируемые профили зависимости концентрации в плазме от времени, биодоступность и параметры системного содержания (F , C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf}) были сопоставимы с теми, которые наблюдались в различных исследованиях на собаках (**фиг. 13**) после внутривенного или перорального введения однократных доз Соединения I в растворе или суспензии в условиях голодания. У людей прогнозируемые профили концентрации в плазме от времени (**фиг. 10**) и параметры системного воздействия (C_{max} , AUC_{last} и AUC_{inf}) были сопоставимы с теми, которые

наблюдались в клиническом исследовании, описанном в примере 1 (фиг. 14). Ошибки прогноза для всех переменных находились в пределах от -26,3% до 16,1%, что подтвердило модели РВРК как собак, так и человека.

Таблица 20. Входные параметры модели РВРК

Параметр	Значения	Источники
MW (г/моль)	435,42	
logP	0,61	Прогнозированный
logD (pH 7,4)	3,07	Измеренный
Растворимость (37 °C)	~0,043 мг/мл при pH 1,2-9,6	Измеренный
pKa	pKa ₁ = 13,32, pKa ₂ = -1,16, pKa ₃ = -4,04, pKa ₄ = -4,10	Прогнозированный (ACD Lab v12)
f _{up} (человек)	От 14,4% до 16,4% (от 0,1 до 10 μM)	Измеренный
f _{up} (собака)	41,6%	Измеренный
В:Р (человек)	0,85	Измеренный in vitro
В:Р (собака)	0,80	Измеренный in vitro
Проницаемость	Caco-2: 17,9 ($\times 10^{-6}$ см/с)	Измеренный in vitro
	P _{eff} : 4,369 ($\times 10^{-4}$ см/с)	Прогнозированный
Параметры компартментной модели РК	1-компартментная модель	Компартментный модельный анализ данных Соединения I in vivo у человека и собаки
	V _d (л/кг): 0,9648 (человек), 1,51 (собака)	
	CL (л/ч/кг): 0,05694 (человек), 0,0949 (собака)	

Сокращения: В:Р, отношение концентрации лекарственного средства в крови к плазме; CL, клиренс; f_{up}, несвязанная фракция в плазме; Log D, логарифм коэффициента распределения; Log P, логарифм коэффициента разделения; P_{eff}, эффективная проницаемость; pKa, отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации кислоты; V_d, объем распространения.

[00255] Модель прогнозировала, что биодоступность (F) и фракция абсорбции (F_a) у собак и людей снижались с увеличением доз, что согласуется с наблюдаемыми результатами у собак, предполагая, что уменьшенная доза нормализовала системное содержание после перорального введения порционной суспензии Соединения I с Dv50 = 46 мкм, что было вызвано пониженным F_a. Сниженная биодоступность при более высоких дозах является результатом неполной абсорбции из-за плохой растворимости, медленного растворения и, как следствие, экскреции нерастворенных молекул лекарственного средства с калом.

[00256] Путем включения информации о распределении частиц по размерам, измеренной *in vitro*, в модель GastroPlus, профили растворения, абсорбции и концентрации в плазме от времени *in vivo* были смоделированы для Соединения I с Dv50 = 46, 26 и 3,2 мкм. Смоделированные профили абсорбции *in vivo*, растворения *in vivo* и концентрации в

плазме от времени показаны на **фиг. 11**. Как показано на **фиг. 11**, скорость растворения *in vivo* была самой высокой у Соединения I с $Dv50 = 3,2$ мкм, что приводило к самому быстрому поглощению и самой высокой пиковой концентрации в плазме. Региональные профили абсорбции также были разными. Процент дозы, поглощенной в разных сегментах желудочно-кишечного тракта, также был различным для трех партий. Процент абсорбированной дозы составлял 97,4% в тонком кишечнике и 2,4% в толстом кишечнике для Соединения I с $Dv50 = 3,2$ мкм, тогда как для Соединения I с $Dv50 = 46$ мкм только 68% дозы абсорбировалось в тонком кишечнике, но 23,8% дозы абсорбировалось в толстом кишечнике.

[00257] Анализ чувствительности к параметрам (PSA, **фиг. 12**) показал, что распределение частиц по размеру и количество дозы оказывают значительное влияние на растворение, абсорбцию и системное воздействие *in vivo*. При дозе 500 мг фракция абсорбции и системного содержания была значительно снижена даже при использовании микронизированного лекарственного вещества.

[00258] Результаты PSA предполагают, что терапевтическая доза может составлять от 50 до 100 мг два раза в день с оптимальной абсорбцией, когда средний диаметр частиц составляет не более чем 10 мкм.

Заключение

[00259] Основанные на физиологии механистические модели абсорбции Соединения I для собак и здоровых добровольцев разрабатывали и проверяли путем воспроизведения профилей концентрации в плазме от времени, наблюдаемых в различных исследованиях *in vivo*.

[00260] Моделирование и имитация РВРК продемонстрировали, что абсорбция Соединения I как у собаки, так и у человека зависит от количества дозы и размера частиц лекарственного вещества. Микронизация лекарственного вещества Соединения I может увеличить скорость растворения *in vivo* и, следовательно, абсорбцию, биодоступность и системное содержание при дозах выше 3 мг/кг.

Альтернативное дозированное введение

[00261] Профили концентрации в плазме с девятью различными схемами дозированного введения (с приемом пищи) были смоделированы для целевой устойчивой средней концентрации от 2000 нг/мл до 4000 нг/мл (за исключением группы 25 мг BID для особой группы населения, ~ 1000 нг/мл). Устойчивого состояния можно достичь с помощью ударной дозы, которая в 2 раза превышает поддерживающую дозу для схемы

дозированного введения BID и 1,5 раза превышает дозу для дозированного введения QD. Смотрите также таблицу 21 ниже.

Таблица 21. Иллюстративные схемы дозированного введения

Варианты	Частота приема	Вводимая доза	День приема	Поддерживающ. доза	Время до начала	Общая доза в день 1
1	BID	50 мг	День 1, AM	25 мг	День 1, PM	75 мг
2	BID	75 мг	День 1, AM	25 мг	День 2, AM	100 мг
3	BID	100 мг	День 1, AM	50 мг	День 1, PM	150 мг
4	BID	150 мг	День 1, AM	75 мг	День 1, PM	225 мг
5	BID	125 мг	День 1, AM	75 мг	День 1, PM	200 мг
6	QD	150 мг	День 1	75 мг	День 2	150 мг
7	QD	150 мг	День 1	100 мг	День 2	150 мг
8	QD	200 мг	День 1	100 мг	День 2	200 мг
9	QD	200 мг	День 1	125 мг	День 2	200 мг

Пример 5: Открытое эксплоративное исследование перорального Соединения I у стабильных амбулаторных пациентов с первичной дилатационной кардиомиопатией, вызванной мутацией *MYH7*

[00262] В этом примере описывается исследование, предназначенное для установления предварительной безопасности и переносимости лечения Соединением I у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, вызванной мутацией *MYH7*, приводящей к пагубным изменениям связывания актомиозина (субъекты *MYH7*-DCM). Исследование также предназначено (1) для установления предварительного эффекта по сравнению с исходным уровнем лечения Соединением I на сердечную фармакодинамику (PD), как определено трансторакальной эхокардиографией (ТТЕ) у субъектов *MYH7*-DCM; и (2) для установления предварительного эффекта Соединения I на уровень ежедневной активности субъектов *MYH7*-DCM.

Материалы и способы

Дизайн исследования

[00263] Это однокортное, контролируемое исходным уровнем, последовательное двухпериодное открытое исследование, посвященное изучению безопасности и эффективности Соединения I у стабильных амбулаторных субъектов с первичным DCM, связанным с мутацией *MYH7* (фиг. 15). Планируется набор приблизительно до 12 субъектов; однако могут быть зарегистрированы дополнительные когорты. Ожидаемая продолжительность исследования колеблется от приблизительно 4 недель до 11 недель,

включая в себя приблизительно 1-8 недель для скрининга, от 9 до 15 дней для дозированного приема IMP и приблизительно 1 неделю (7 ± 1 день) визит последующего наблюдения.

Скрининг

[00264] Если это разрешено местным законодательством, субъекты могут дистанционно дать согласие на рассмотрение предыдущих результатов генетического тестирования для оценки предварительного права на участие. В противном случае анонимная генетическая информация будет передана во время первого скринингового визита после того, как субъект предоставит свое информированное согласие.

[00265] Субъекты будут проходить до 8 недель скрининга и квалификационных оценок в течение одного или нескольких предусмотренных исследованием визитов, если необходимо (с 8-й недели по -1-ю неделю). Скрининг может быть проведен в течение от 1 (V1A) до 3 визитов (V0, V1A, V1B) и будет включать в себя, без ограничения: историю болезни, физический осмотр, лабораторные тесты безопасности, ЭКГ в 12 отведениях (в трех повторностях) и 1-2 ТТЕ.

[00266] Аномальные результаты лабораторных оценок, выполненных в V1, могут быть повторены один раз во время скрининга после корректирующего лечения (например, гемолиз образца, аномальные уровни калия).

[00267] Пластырь для мониторинга сердечного ритма будет размещен во время начального ТТЕ, если исследование данных анамнеза используется для квалификации субъекта. Если требуется второй ТТЕ, пластырь будет помещен по завершении второго ТТЕ/скринингового визита. Продолжительность мониторинга сердечного ритма может составлять от 5 до 14 дней. Если пластырь отслоился раньше, чем через 5 дней, следует наложить другой.

Периоды открытого лечения

[00268] Все отвечающие условиям пациенты затем пройдут 2 периода открытого лечения активным лекарственным средством. Оба периода лечения 1 и 2 будут длиться от 5 до 8 дней каждый (т.е. период 1 с D1 по D5-D8 и период 2 с D5-8 по D9-15), и не обязательно будут иметь одинаковую продолжительность.

Период лечения 1 (5-8 дней):

[00269] Визит 2 (день 1 периода лечения 1) должен проводиться утром: исходные оценки, включая в себя ТТЕ (смотрите График оценок, приложение 1), будут завершены до введения первой дозы IMP, которая должна быть принята субъектом перед завершением визита. Пластырь для мониторинга сердечного ритма будет помещен в конце визита 2.

Субъекту будут предоставлены запасы IMP для приема 25 мг два раза в день в течение до 8 дней.

[00270] В конце визита субъектам должны быть предоставлены четкие инструкции о том, как принимать открытое лечение IMP до следующего посещения (т.е. каждый день, два раза в день, с едой при каждом приеме).

[00271] Контакт с пациентом 1: от одного до трех дней до окончания периода лечения 1 (V3) с субъектом следует связаться, чтобы убедиться в соблюдении схемы исследуемого лечения, напомнить субъекту о запланированном времени следующего визита (визит 3) и принять лечение (с едой) утром в день визита 3 приблизительно за 7 часов до запланированного времени визита.

[00272] Визит 3 - окончание периода лечения 1 (день 5 - день 8, запланировано во второй половине дня): Субъекты возвращаются во время этого визита для оценки безопасности, переносимости, РК и оценки ответа PD.

[00273] Окно планирования для визита 3 предназначено для выходных и праздничных дней. Последняя доза 25 мг IMP будет принята утром, приблизительно за 7 часов до визита в клинику. Будет завершена оценка TTE и других исследований, включая в себя, без ограничения, лабораторные и РК-образцы крови, ЭКГ в 12 отведениях (в трех экземплярах). Будет оцениваться отсутствие критериев постоянного прекращения лечения, включая в себя, без ограничения, отсутствие чрезмерного удлинения QTcF (> 500 мс). Затем специалист по УЗИ сердца в каждом локальном центре должен тщательно измерить SET. Изменение SET по сравнению с исходным значением (т.е. изменение от SET, определенное в V2) будет определять дозу для периода лечения 2: либо 50 мг BID, начиная с этого вечера, либо 10 мг BID, начиная со следующего утра.

[00274] Будут проверять пластырь для мониторинга сердечного ритма. Если клей останется неповрежденным, существующий пластырь следует оставить на месте. Если окажется, что клей не работает или пластырь отслоился, в это время будет наложен новый пластырь.

Период лечения 2 (5-8 дней):

[00275] От визита 3 до визита 4: Соединение I BID будут получать с едой, начиная с вечера последнего дня периода лечения 1 или на следующее утро, в зависимости от результатов SET на TTE, выполненных во время визита 3.

[00276] Контакт с пациентом 2: от одного до трех дней до окончания периода лечения 2 (V4) с субъектом следует связаться, чтобы убедиться в соблюдении схемы исследуемого лечения, напомнить субъекту о запланированном времени следующего визита (визит 4) и

принять лечение (с едой) утром во время визита 4 приблизительно за 7 часов до запланированного времени визита.

[00277] Визит 4 (должен быть запланирован через 5-9 дней после V3, т.е. день 9 (до дня 15)): Субъекты будут возвращаться на визит в клинику во второй половине дня для оценки безопасности, переносимости, РК и оценки ответа PD. Последняя доза IMP для периода лечения 2 будет принята утром, приблизительно за 7 часов до визита в клинику. Будут завершены дополнительные оценки исследования, включая в себя, без ограничения, лабораторные и РК-образцы крови и ЭКГ в 12 отведениях (в трех экземплярах).

Отслеживание

[00278] Контакт с пациентом 3: С субъектом следует связаться через 1-3 дня после последней дозы IMP для оценки безопасности.

[00279] Визит 5 - Последний визит в исследовательскую клинику для оценки безопасности субъекта будет производиться через 7 дней (± 1 день) после последней дозы IMP.

Критерии включения

[00280] Это исследование должно быть выполнено на пациентах, которые соответствуют следующим критериям:

1. Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 80 лет на скрининговом визите.
2. Диагностика первичной дилатационной кардиомиопатии (DCM), клинически стабильной и связанной с мутацией *MYH7*, как определено всеми нижеследующими:
 - a. Первичные субъекты DCM с диагнозом сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, не имеющей установленной этиологии, кроме мутации *MYH7* (например, ишемическая болезнь сердца или тяжелая вальвулопатия; наличие ишемической болезни сердца, функциональная митральная регургитация или легкое или умеренное поражение клапанов сердца), допускается, если не считается основной причиной сердечной недостаточности);
 - b. Патогенная или вероятная патогенная мутация в гене *MYH7*;
 - c. DCM не является вторичной по отношению к давней связанной с *MYH7* гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или кардиомиопатии без компактации LV;
 - d. Документально подтвержденная LVEF 15-40% (в двух случаях, в том числе хотя бы один раз во время скрининга):
 - Если последняя предшествующая ТТЕ субъекта (в течение последних 12 месяцев) подтверждает $LVEF \leq 40\%$, то требуется только один скрининговый визит, подтверждающий $LVEF \leq 40\%$;

- Если документально подтвержденные данные о $LVEF \leq 40\%$ по данным TTE за последние 12 месяцев отсутствуют, то необходимы 2 скрининговых TTE с интервалом не менее одной недели (7 дней);

- Кроме того, абсолютная разница между двумя значениями LVEF, подходящими для обследуемого, не должна превышать 12%;

e. По меньшей мере умеренное увеличение левого желудочка по критериям ASE ($LVEDD \geq 3,1$ см/м² для мужчин, $\geq 3,2$ см/м² для женщин);

f. Субъект принимает лекарственные средства для лечения хронической сердечной недостаточности в соответствии с текущими рекомендациями, включая в себя по меньшей мере одно из следующего, если оно не переносится или не противопоказано: β -блокатор, ингибитор ACE, ARB или ARNI. Такое лечение следует назначать в стабильных дозах в течение ≥ 2 недель без каких-либо изменений во время исследования.

3. Синусовый ритм или стабильная предсердная или желудочковая стимуляция, или стойкая фибрилляция предсердий, частота которой адекватно регулируется, что позволяет проводить оценку PD с помощью TTE.

Критерий исключения

[00281] Пациенты, которые соответствуют любому из следующих критериев, будут исключены из исследования:

1. Неадекватные акустические окна эхокардиографии.
2. У пациента интервал QTcF >480 мс (коррекция Фридеричиа, не связанная с желудочковой стимуляцией или удлинённой продолжительностью QRS ≥ 120 мс, среднее значение трех ЭКГ).
3. Субъекты с известной патогенной мутацией другого гена, вовлеченного в DCM, в дополнение к мутации MYH7.
4. HFrEF, которая, как считается, в первую очередь вызвана ишемической болезнью сердца, хронической вальвулопатией или другим заболеванием.
5. Недавний (<90 дней) острый коронарный синдром или стенокардия.
6. Коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или коронарное шунтирование [CABG]) в течение предшествующих 90 дней.
7. Недавняя госпитализация (<90 дней) по поводу сердечной недостаточности, использования внутривенного диуретика или хронической внутривенной инотропной терапии или другого сердечно-сосудистого события (например, нарушения мозгового кровообращения).
8. Известный стеноз аорты средней или большей степени тяжести.

9. Наличие дисквалифицирующих сердечных ритмов, которые препятствуют проведению эхокардиографических оценок, определенных исследователем, в том числе: (а) быстрая, недостаточно контролируемая по частоте фибрилляция предсердий или (б) частые преждевременные сокращения желудочков, которые могут помешать надежным эхокардиографическим измерениям функции LV.

10. Повышенная чувствительность к Соединению I или любому из компонентов состава Соединения I.

11. Активная инфекция, показанная клинически.

12. Злокачественные новообразования любого типа в анамнезе в течение 5 лет до скрининга, за исключением следующих хирургически удаленных раковых образований, возникших более чем за 2 года до скрининга: рак шейки матки *in situ*, немеланоматозный рак кожи, протоковая карцинома *in situ* и неметастатический рак простаты.

13. Тяжелая почечная недостаточность (определяется как текущая расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR] <30 мл/мин/1,73 м² по упрощенному уравнению «Модификация диеты в уравнении почечных заболеваний» [sMDRD]).

14. Калий в сыворотке крови $<3,5$ или $>5,5$ мэкв/л.

15. Любые стойкие (2 или более) лабораторные параметры, выходящих за пределы допустимого диапазона (химия, гематология), которые считаются клинически значимыми.

16. Анамнез или свидетельство любого другого клинически значимого нарушения, состояния или заболевания (включая в себя злоупотребление психоактивными веществами), которое может представлять риск для безопасности субъекта или мешать оценке, процедурам, завершению исследования или привести к преждевременному исключению из исследования.

17. Ожидаемая продолжительность жизни <6 месяцев.

18. Участвовал в клинических испытаниях, в которых субъект получал любое исследуемое лекарственное средство (или в настоящее время использует исследуемое устройство) в течение 30 дней до скрининга или по меньшей мере в 5 раз больше соответствующего периода полувыведения (в зависимости от того, что больше).

Исследуемое лечение

[00282] Амбулаторные пациенты со стабильным *MYH7*-DCM будут участвовать в двух последовательных открытых периодах лечения продолжительностью от 5 до 8 дней каждый.

[00283] Соединение I будет поставляться в таблетках по 5 мг (для поддержки дозировок 10 и 25 мг) и таблетках по 25 мг (для поддержки дозировок 50 мг). Таблетки

будут упакованы в блистеры, а затем прикреплены к листу; каждый блистерный лист будет содержать либо только 5 мг, либо только 25 мг.

Период лечения 1

[00284] Субъекты будут получать 25 мг Соединения I два раза в день (каждые 12 часов). Дозы могут быть получены в течение ± 2 часов от запланированного времени дозированного приема, если дозы разделены не менее чем на 10 часов и не более чем на 14 часов в течение от 5 до 8 дней. Первая доза будет принята утром в день 1 (утром), а последняя доза - утром, самое раннее в день 5 и самое позднее в день 8 (что соответствует в общей сложности от 9 до 15 доз за период 1). В день приема последней дозы периода лечения 1 эхокардиограмма будет выполнена во второй половине дня приблизительно через 7 часов после утренней дозы. Изменение времени систолического выброса (SET) по сравнению с исходным уровнем, измеренным на этом TTE сонографистом в каждом локальном месте, будет определять дозу, которая будет введена в период лечения 2.

Период лечения 2

[00285] Если в конце периода 1 изменение SET по сравнению с исходным уровнем (D1, предварительная доза) будет составлять >60 мсек, субъекту будет дана инструкция пропустить 1 дозу и его подбор дозы будет снижен до 10 мг BID.

[00286] Если в конце периода 1 изменение SET по сравнению с исходным уровнем (D1, предварительная доза) будет составлять ≤ 60 мсек, субъекту будет подбираться доза до 50 мг BID.

[00287] Первая доза периода лечения 2 будет начинаться вечером в последний день периода лечения 1 в случае субъектов с повышением дозы и утром следующего дня для субъектов с понижением дозы. Дозированный прием для периода 2 будет длиться от 5 до 8 дней, и последняя доза в периоде 2 будет принята утром, самое раннее в день 9 и самое позднее в день 15 (что соответствует в общей сложности от 7 до 14 доз за период. 2).

[00288] Для обоих периодов лечения:

- Субъекты будут получать дозу дважды в день (каждые 12 часов). Дозы могут быть приняты в течение ± 2 часов от запланированного времени дозированного приема, если дозы разделены по меньшей мере на 10 часов, но не более чем на 14 часов.
- Каждую дозу будут принимать во время еды.

Два периода лечения не обязательно должны быть одинаковой продолжительности.

Управление избыточным фармакологическим эффектом

[00289] Исходя из доклинических фармакологических характеристик, избыточные эффекты Соединения I могут приводить к ишемии миокарда. Продолжительность эффекта будет соответствовать фармакокинетическому профилю Соединения I с T_{max} от 4 до 6

часов и периодом полувыведения приблизительно 15 часов у здоровых добровольцев, но немного более длительным периодом полувыведения у субъектов с HFrEF, которые получали Соединение I (20 до 25 часов). Клинические признаки и симптомы, которые могут включать в себя боль в груди, головокружение, потоотделение и изменения ЭКГ, должны начать уменьшаться в течение короткого периода времени. Любой субъект с признаками и/или симптомами, указывающими на ишемию сердца, должен быть немедленно осмотрен врачом для возможного диагноза ишемии сердца. При таком определении следует учитывать весь контекст, включая в себя клинические симптомы, ЭКГ и серийные кардиологические биомаркеры (например, тропонин, СК-МВ), а также визуализацию сердца (включая в себя коронарную ангиографию, если применимо), поскольку пациенты, включенные в исследование, вероятно, будут иметь аномальные ЭКГ и, возможно, повышенное или колеблющееся содержание тропонина на исходном уровне в зависимости от состояния сердечной недостаточности. Если присутствуют признаки ишемии сердца, субъект должен получать стандартную терапию от ишемии, в зависимости от ситуации, включая в себя дополнительный кислород и нитраты. Требуется осторожность при введении средств, которые увеличивают HR, поскольку Соединение I может продлить SET, что может привести к уменьшению диастолической продолжительности, что приведет к уменьшению диастолического наполнения желудочков. Кроме того, чрезмерный фармакологический эффект может увеличивать потребность миокарда в кислороде, поэтому средства, которые могут увеличивать потребность миокарда в кислороде, следует назначать с осторожностью.

Сопутствующая терапия

[00290] Во время исследования субъекты должны продолжать принимать свои лекарственные средства для лечения застойной сердечной недостаточности и других заболеваний в тех же дозах и в такое же время, как обычно, чтобы поддерживать как можно лучше аналогичную предварительную нагрузку и условия постнагрузки на протяжении всего исследования и минимизировать мешающие факторы для оценки эффектов Соединения I.

[00291] Все лекарственные средства, отпускаемые по рецепту и без рецепта, должны быть пересмотрены. Лекарственные средства, отпускаемые без рецепта, можно принимать в стабильных дозах на протяжении всего исследования и в количествах, не превышающих указанные на этикетке. Вопросы, касающиеся регистрации или приема лекарственных средств, следует обсуждать с медицинским наблюдателем. Следует избегать одновременного приема Соединения I с флуконазолом (сильным ингибитором CYP2C19 и умеренным ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) и рифампицином (сильным индуктором

CYP3A4, CYP2C19 и CYP2C9). Другие исследуемые способы лечения необходимо прекратить по меньшей мере за 30 дней до скрининга или за 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что больше).

[00292] Если у субъекта есть АЕ, требующее лечения (включая в себя прием парацетамола или ибупрофена), прием лекарственных средств должен быть зарегистрирован; включая в себя время введения (начало/конец), дату, дозу и показания.

Оценка и процедуры исследования

I. Фармакодинамические оценки

[00293] Эффект PD Соединения I будут оценивать на протяжении всего этого исследования путем серийного TTE-исследования в соответствии со стандартизованным протоколом визуализации и сравнивать с исходным уровнем. Ключевые измерения TTE будут включать в себя, без ограничения:

- Изменение времени систолического выброса левого желудочка (SET)
- Изменение систолических функциональных параметров левого желудочка
 - Ударный объем (LVSV)
 - Фракция выброса (LVEF)
 - Глобальная продольная деформация (LVGLS) и окружная деформация (LVGCS)
- Конечно-систолические размеры LV, индексированные для площади поверхности тела (LVEDVi, LVESVi)
- Изменение диастолических параметров левого желудочка
 - Тканевая доплеровская визуализация (TDI): кольцевое движение митрального клапана (e')
 - Соотношение E/A
 - Соотношение E/e'

[00294] Изменение повседневной активности будет изучаться путем отслеживания с помощью носимого устройства.

II. Фармакокинетические оценки

[00295] Будут взяты пиковые образцы крови для измерения концентрации Соединения I (и потенциального метаболита) в плазме.

III. Генетика/генотип/фармакогенетика/оценка биомаркеров

[00296] Всех субъектов попросят дать согласие на забор крови для потенциального будущего анализа генетических маркеров в отношении эффективности, безопасности, параметров PD или PK, как определено в будущих исследованиях с использованием клинически значимых конечных точек, посредством генотипирования ДНК, прямого секвенирования или других способов генетического тестирования, если нет местных

нормативных актов, запрещающих эти анализы. Если проводятся генетические или фармакогенетические исследования, генетическая информация не будет возвращена субъектам.

IV. Фармакодинамические анализы

[00297] Данные ТТЕ для всех измеренных параметров будут анализировать с использованием описательной статистики. Изменения по сравнению с исходными показателями будут суммировать в каждый момент времени. Наблюдения по моменту времени и отклонения от исходного уровня (абсолютное или относительное изменение в процентах) в каждый момент времени будут суммированы по периоду лечения). Изменения по сравнению с исходным уровнем будут анализировать с уделением внимания соотношению времени после введения дозы и уровня дозы.

[00298] Взаимосвязь между конечными точками ТТЕ и концентрацией Соединения I в плазме будут оценивать с использованием линейных или нелинейных корреляций.

V. Фармакокинетические анализы

[00299] Данные концентрации в плазме для Соединения I при различных дозах будут суммированы с использованием описательной статистики, включая в себя среднее или геометрическое среднее, в зависимости от ситуации, стандартное отклонение (SD), медиану, минимальное и максимальное значения и процентный коэффициент вариации (CV%).

VI. Фармакокинетические/фармакодинамические анализы

[00300] Будут оценивать корреляции параметров ТТЕ с концентрацией Соединения I в плазме. Ожидается, что каждый субъект предоставит данные PK и PD для двух уровней воздействия лекарственного средства с последних дней дозирования как периода лечения 1, так и 2.

VII. Анализы тропонина

[00301] Будут определять количество субъектов с аномальным и/или повышающимся содержанием тропонина (с учетом потенциального повышения тропонина на исходном уровне). Аномальные и/или повышающиеся значения тропонина (с учетом потенциального исходного повышения тропонина, часто наблюдаемого при сердечной недостаточности) должны привести к клиническому обследованию субъекта на предмет возможной ишемии миокарда. Кроме того, если у субъекта есть какие-либо признаки или симптомы, указывающие на возможную ишемию сердца, следует получить дополнительный серийный тропонин (и другие лаборатории по безопасности, включая в себя образцы СК-МВ), и последующий дозированный прием должен быть приостановлен до тех пор, пока не будет полного понимания возможного ишемического события. Весь клинический контекст

(например, признаки, симптомы, новые изменения ЭКГ, новый тропонин и отклонения от нормы СК-МВ) должен быть оценен и коррелирован с любыми другими соответствующими клиническими данными, историей болезни субъекта и лабораторными данными для определения клинической значимости выводов.

VIII. Анализы безопасности

[00302] АЕ, ЭКГ, показатели жизненно важных функций и лабораторные значения будут анализировать с использованием описательной статистики.

IX. Поисковый анализ

[00303] Изменение уровня ежедневной активности будут измерять носимым устройством и может быть суммировано с использованием описательной статистики.

X. Ограничения субъектов во время исследования

[00304] Начиная со скрининга и на протяжении всего исследования субъектов следует инструктировать о том, что они должны поддерживать стабильный образ жизни. Это включает в себя, без ограничения:

- Сопутствующие лекарственные средства: необходимо приложить все усилия для поддержания стабильных доз сопутствующих лекарственных средств и принимать такие лекарственные средства в определенное время в течение дня; для сердечно-сосудистых препаратов это позволит свести к минимуму вариабельность условий сердечной нагрузки.

- Уровни активности; за 72 часа до первой дозы и до последнего контрольного визита субъекты не должны заниматься непривычными интенсивными упражнениями.

- Питание: следует принимать как можно лучше в определенное время в течение дня (Соединение I следует принимать во время еды два раза в день).

- Необходимо воздержаться от грейпфрута или грейпфрутового сока, севильских апельсинов и хинина (например, тонизирующей воды).

- Прием жидкости: избегать чрезмерного приема жидкости или чрезмерного употребления алкоголя.

[00305] Кроме того, начиная со скрининга, от субъектов потребуются воздерживаться от сдачи крови или плазмы в течение 3 месяцев после последнего посещения для исследования.

Конечные точки исследования

[00306] Первичные конечные точки представляют собой клиническую безопасность и переносимость, оцениваемые следующим образом:

- АЕ и SAE, появившиеся в процессе лечения, и
- Клинически значимые отклонения от показателей жизненно важных функций, медицинского осмотра, записей ЭКГ и лабораторных исследований безопасности.

[00307] Вторичные конечные точки включают в себя следующие параметры PD, оцененные посредством TTE:

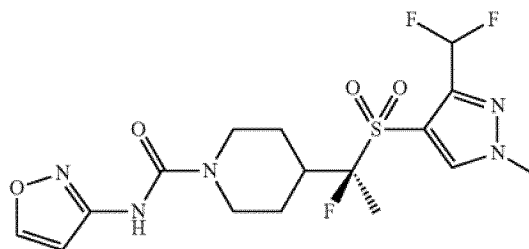
- Время систолического выброса,
- Будут оценивать параметры систолической функции левого желудочка, включая в себя, без ограничения, LVSV, LVEF, LVESV и деформацию LV, и
- Будут оценивать параметры диастолической функции левого желудочка, включая в себя, без ограничения, TDI (e'), E/A и E/ e' .

[00308] Эксплоративные конечные точки:

- Ежедневный уровень активности, измеренный акселерометром, и
- Могут быть включены дополнительные эксплоративные конечные точки, включая в себя РК.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий пероральное введение пациенту Соединения I в общей суточной дозе 25-350 мг, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль.

2. Способ по п. 1, при котором пациент страдает синдромом или нарушением, выбранным из группы, состоящей из сердечной недостаточности, кардиомиопатии, кардиогенного шока, состояния, при котором требуется инотропная поддержка после кардиохирургии, миокардита, атеросклероза, вторичного альдостеронизма, инфаркта миокарда, заболевания клапана, системной гипертензии, легочной гипертензии или легочной артериальной гипертензии, пагубного ремоделирования сосудов, отека легких и дыхательной недостаточности; и необязательно причем

сердечная недостаточность выбирается из сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), застойной сердечной недостаточности и диастолической сердечной недостаточности (с уменьшенным систолическим резервом),

кардиомиопатия выбирается из ишемической кардиомиопатии, дилатационной кардиомиопатии, постинфарктной кардиомиопатии, вирусной кардиомиопатии, токсической кардиомиопатии (необязательно пост-антрациклиновой противоопухолевой терапии), метаболической кардиомиопатии (необязательно кардиомиопатии в сочетании с ферментативной заместительной терапией) и диабетической кардиомиопатии,

состояние, при котором инотропная поддержка помогает после кардиохирургии, представляет собой дисфункцию желудочков из-за сердечно-сосудистой хирургии на обходном шунте,

миокардит представляет собой вирусный миокардит и/или

заболевание клапана представляет собой митральную регургитацию или стеноз аорты.

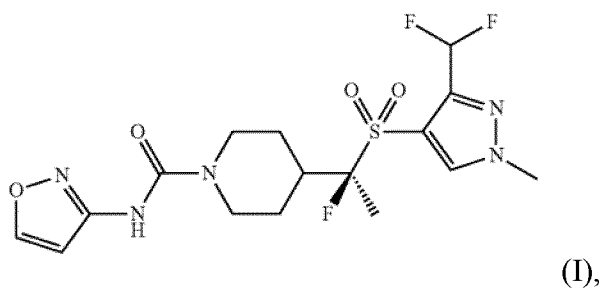
3. Способ по п. 2, при котором указанный синдром или нарушение является хроническим и/или стабильным.

4. Способ по любому из пп. 1-3, при котором у пациента имеется сердечная недостаточность и диагностирован любой из классов II-IV по NYHA.

5. Способ по любому из пп. 1-4, при котором у пациента имеется симптоматическая сердечная недостаточность.

6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором у пациента имеется острая сердечная недостаточность.

7. Способ лечения сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, предусматривающий введение пациенту Соединения I перорально в общей суточной дозе 10-350 мг, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Способ по п. 7, при котором HFrEF представляет собой ишемическую HFrEF.

9. Способ по п. 7, при котором HFrEF представляет собой дилатационную кардиомиопатию (DCM).

10. Способ по п. 9, при котором пациент характеризуется генетической предрасположенностью к DCM или генетической DCM.

11. Способ по п. 10, при котором генетическая DCM вызвана мутацией MYH7.

12. Способ по любому из пп. 1-11, при котором у пациента наблюдается митральная регургитация.

13. Способ по любому из пп. 1-12, при котором у пациента фракция выброса левого желудочка (LVEF) составляет менее чем 50%.

14. Способ по п. 13, при котором у пациента LVEF составляет менее чем 40%, менее чем 35%, менее чем 30%, 15-35%, 15-40%, 15-50%, 20-45%, 40-49% или 41-49%.

15. Способ по любому из пп. 1-14, при котором у пациента нет ни одного из следующих состояний или их комбинации:

- a) текущая стенокардия;
- b) недавний (<90 дней) диагноз острого коронарного синдрома;
- c) коронарная реваскуляризация (чрескожное коронарное вмешательство [PCI] или коронарное шунтирование [CABG]) в течение предшествующих трех месяцев; а также
- d) нескорректированное тяжелое заболевание клапанов.

16. Способ по любому из пп. 1-15, при котором лечение приводит к любому из следующих действий или их комбинации:

- a) снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний;
- b) снижение риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (включая в себя, без ограничения, обострение сердечной недостаточности);
- c) улучшенная переносимость физической нагрузки;
- d) улучшение классификации пациента по NYHA;
- e) задержка клинического ухудшения; а также
- f) уменьшение выраженности сердечно-сосудистых симптомов.

17. Способ по п. 16, при котором лечение приводит к улучшению классификации NYHA и повышению переносимости физической нагрузки, измеряемой с помощью pVO_2 .

18. Способ по п. 16 или 17, при котором улучшение переносимости физической нагрузки представляет собой улучшение пикового VO_2 (pVO_2) >3 мл/кг/мин.

19. Способ по п. 16 или 17, при котором улучшение переносимости физической нагрузки представляет собой улучшение пикового VO_2 (pVO_2) $>1,5$ мл/кг/мин.

20. Способ по любому из пп. 1-19, при котором у пациента повышено содержание NT-proBNP.

21. Способ по п. 20, при котором содержание NT-proBNP превышает 400 пг/мл.

22. Способ по любому из пп. 1-21, при котором пациенту вводят Соединение I в дозе 10-175 мг два раза в сутки, 25-325 мг один раз в сутки или 25-350 мг один раз в сутки.

23. Способ по п. 22, при котором Соединение I принимается пациентом с пищей или в течение приблизительно двух часов, в течение приблизительно одного часа или приблизительно через 30 минут после еды.

24. Способ по любому из пп. 1-23, при котором Соединение I предоставляется в твердой форме со средним размером частиц более чем 15 мкм в диаметре или от 15 мкм до 25 мкм в диаметре.

25. Способ по п. 24, при котором пациенту вводят дозу QD более чем 200 мг.

26. Способ по любому из пп. 1-23, при котором Соединение I предоставляется в твердой форме со средним размером частиц менее чем 10 мкм в диаметре.

27. Способ по п. 26, при котором средний размер частиц Соединения I составляет от 1 мкм до 10 мкм в диаметре или от 1 мкм до 5 мкм в диаметре.

28. Способ по любому из пп. 1-27, при котором пациенту

а) вводят ударную дозу Соединения I 50-250 мг; а также

б) продолжают схему поддерживающего дозированного введения BID или QD приблизительно через 10-12 часов после этого, необязательно при этом поддерживающая

схема дозированного введения составляет 10-75 мг BID (необязательно 10, 25, 50 или 75 мг BID) или 75-125 мг QD.

29. Способ по любому из пп. 1-27, при котором пациенту вводят Соединение I в дозе 10-75 мг BID, необязательно в дозе 10, 25, 50 или 75 мг BID.

30. Способ по любому из пп. 1-29, при котором доза приводит к концентрации Соединения I в плазме крови от 1000 до 8000 нг/мл у пациента.

31. Способ по п. 30, при котором доза приводит к концентрациям Соединения I в плазме <2000 нг/мл, 1000-4000 нг/мл, 2000-3500 нг/мл, 2000-4000 нг/мл или >3500 нг/мл.

32. Способ по любому из пп. 1-31, при котором у пациента имеется сердечная недостаточность правого желудочка.

33. Способ по п. 32, при котором у пациента имеется легочная гипертензия (т.е. легочная артериальная гипертензия).

34. Способ по любому из пп. 1-33, при котором у пациента имеется сердечная недостаточность левого желудочка.

35. Способ по любому из пп. 1-34, при котором стадия введения приводит к улучшению функции левого желудочка у пациента.

36. Способ по п. 35, при котором улучшенная функция левого желудочка представляет собой улучшенную сократительную способность сердца, на что указывает увеличенная фракция выброса; увеличенная фракция сокращения; увеличенный ударный объем; увеличенный сердечный выброс; улучшение общей продольной или окружной деформации и/или уменьшение конечно-систолических и/или конечно-диастолических размеров левого желудочка.

37. Способ по любому из пп. 1-36, при котором стадия введения приводит к улучшению функциональной способности пациента или способности к физической нагрузке, измеряемой по пиковому VO_2 , уменьшению одышки, улучшению класса NYHA,

улучшению теста 6-минутной ходьбы или улучшению активности, как определено акселерометрией.

38. Способ по любому из пп. 1-37, дополнительно предусматривающий введение пациенту дополнительного лекарственного средства для улучшения сердечно-сосудистых состояний у пациента.

39. Способ по п. 38, при котором дополнительное лекарственное средство представляет собой бета-блокатор, диуретик, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ACE), блокатор рецептора ангиотензина II (ARB), антагонист рецептора минералокортикоидов, ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина (ARNI), активатор или модулятор sGC или антиаритмическое лекарственное средство.

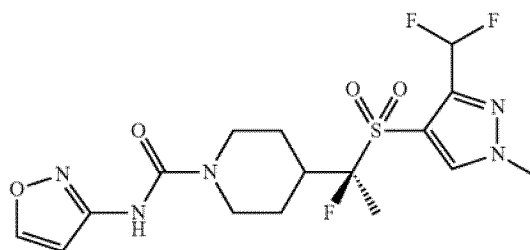
40. Способ по п. 39, при котором дополнительное лекарственное средство представляет собой ARNI, такой как сакубитрил/валсартан, или ингибитор SGLT2.

41. Способ по любому из пп. 1-40, дополнительно предусматривающий введение пациенту анальгетика, если пациент испытывает головную боль.

42. Способ по любому из пп. 1-41, дополнительно предусматривающий мониторинг пациента на предмет содержания NT-proBNP, синусовой тахикардии, желудочковой тахикардии или сердцебиения.

43. Набор для лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, содержащий Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула содержит 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и причем набор необязательно включает в себя таблетку или капсулу с ударной дозой,

причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)

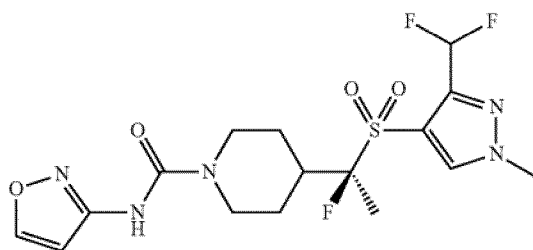


(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Набор для лечения сердечной недостаточности с пониженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, содержащий Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула содержит 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и причем набор необязательно включает в себя таблетку или капсулу с ударной дозой,

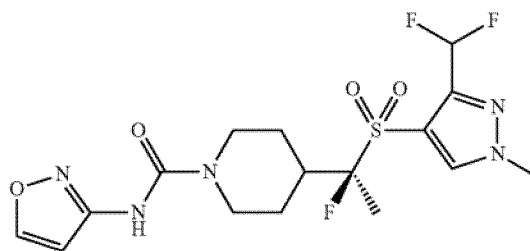
причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

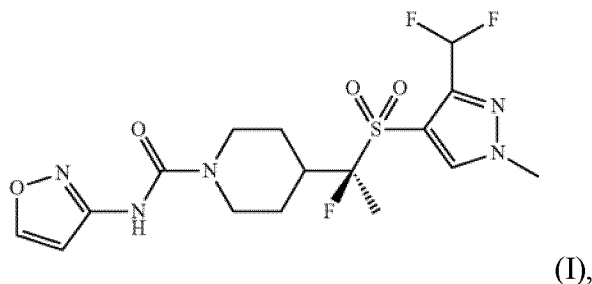
45. Соединение I для лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



(I),

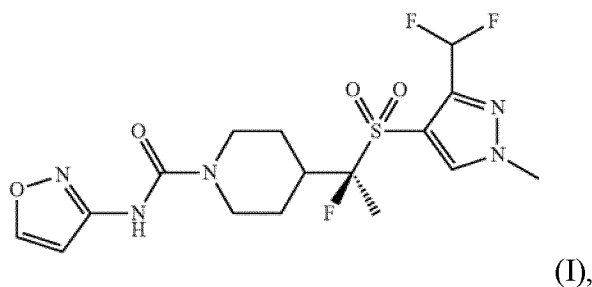
или его фармацевтически приемлемую соль, и причем Соединение I вводят перорально в общем суточном количестве 25-350 мг.

46. Соединение I для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол)-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, и причем Соединение I вводят перорально в общем суточном количестве 25-350 мг.

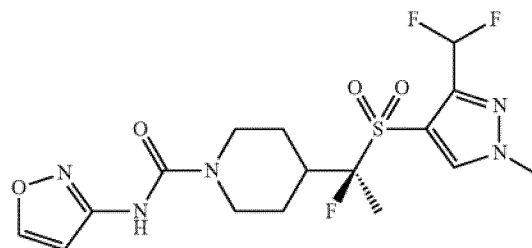
47. Применение Соединения I для производства лекарственного средства для лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, и причем лекарственное средство предназначено для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг.

48. Применение Соединения I для производства лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-

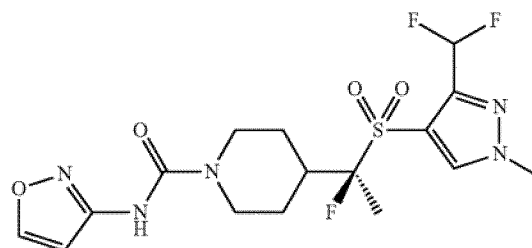
(дифторметил)-1)-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, и причем лекарственное средство предназначено для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг.

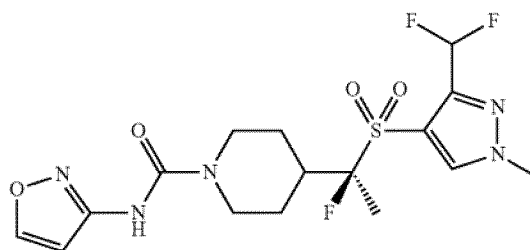
49. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение I для лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1)-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, и причем композиция предназначена для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение I, для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1)-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)

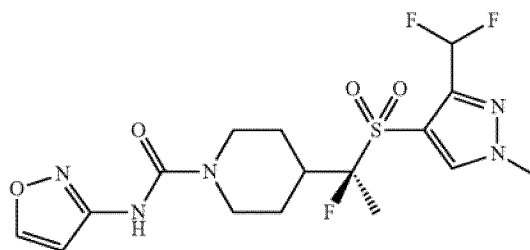


(I),

или его фармацевтически приемлемую соль, и причем композиция предназначена для перорального введения Соединения I в общем суточном количестве 25-350 мг.

51. Лекарственное средство для лечения систолической дисфункции у нуждающегося в этом пациента, содержащее Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула содержит 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и причем лекарственное средство необязательно включает в себя таблетку или капсулу с ударной дозой,

причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1)-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой (I)

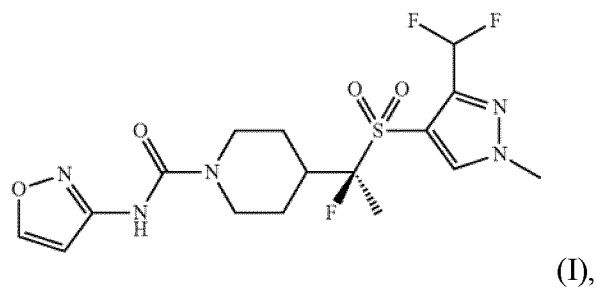


(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Лекарственное средство для лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (HFrEF) у нуждающегося в этом пациента, содержащее Соединение I в форме таблеток или капсул для перорального введения, причем каждая таблетка или капсула содержит 5, 25, 50, 75 или 100 мг Соединения I, и причем лекарственное средство необязательно включает в себя таблетку или капсулу с ударной дозой,

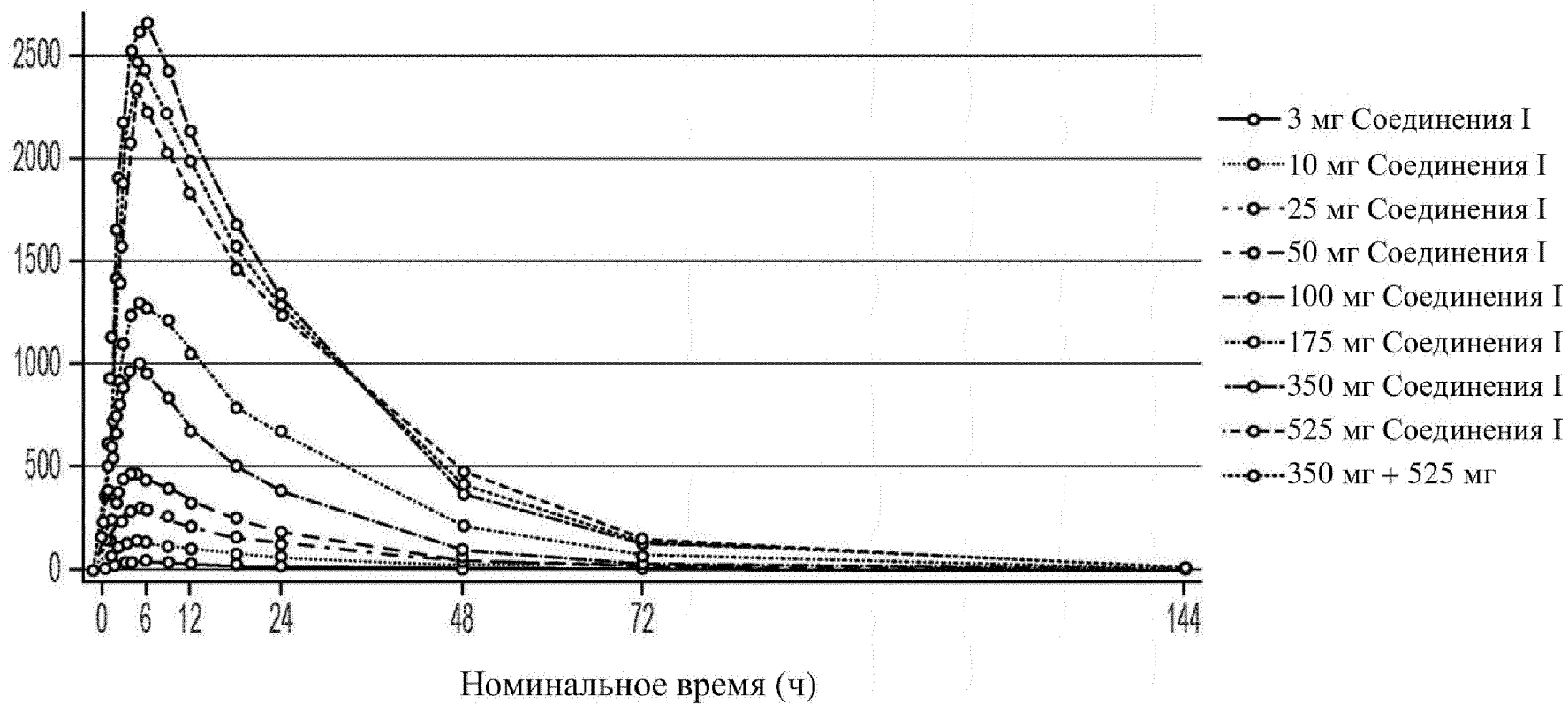
причем Соединение I представляет собой (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1)-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид, характеризующийся структурной формулой



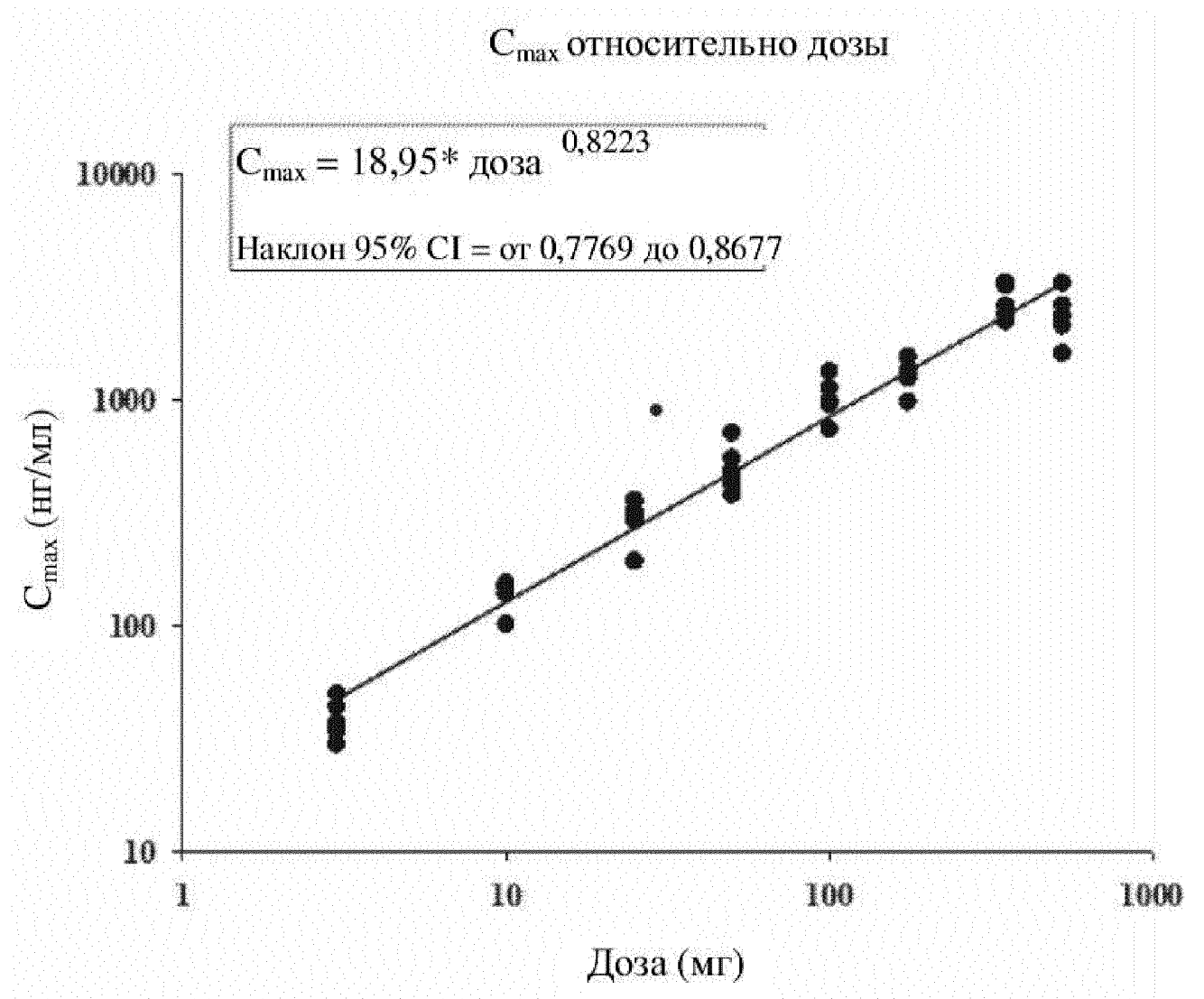
или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Набор по п. 43 или 44, Соединение I для применения по п. 45 или 46, применение по п. 47 или 48, фармацевтическая композиция по п. 49 или 50 или лекарственное средство по п. 51 или 52, причем лечение проводится в соответствии со способом по любому из пп. 1-42.

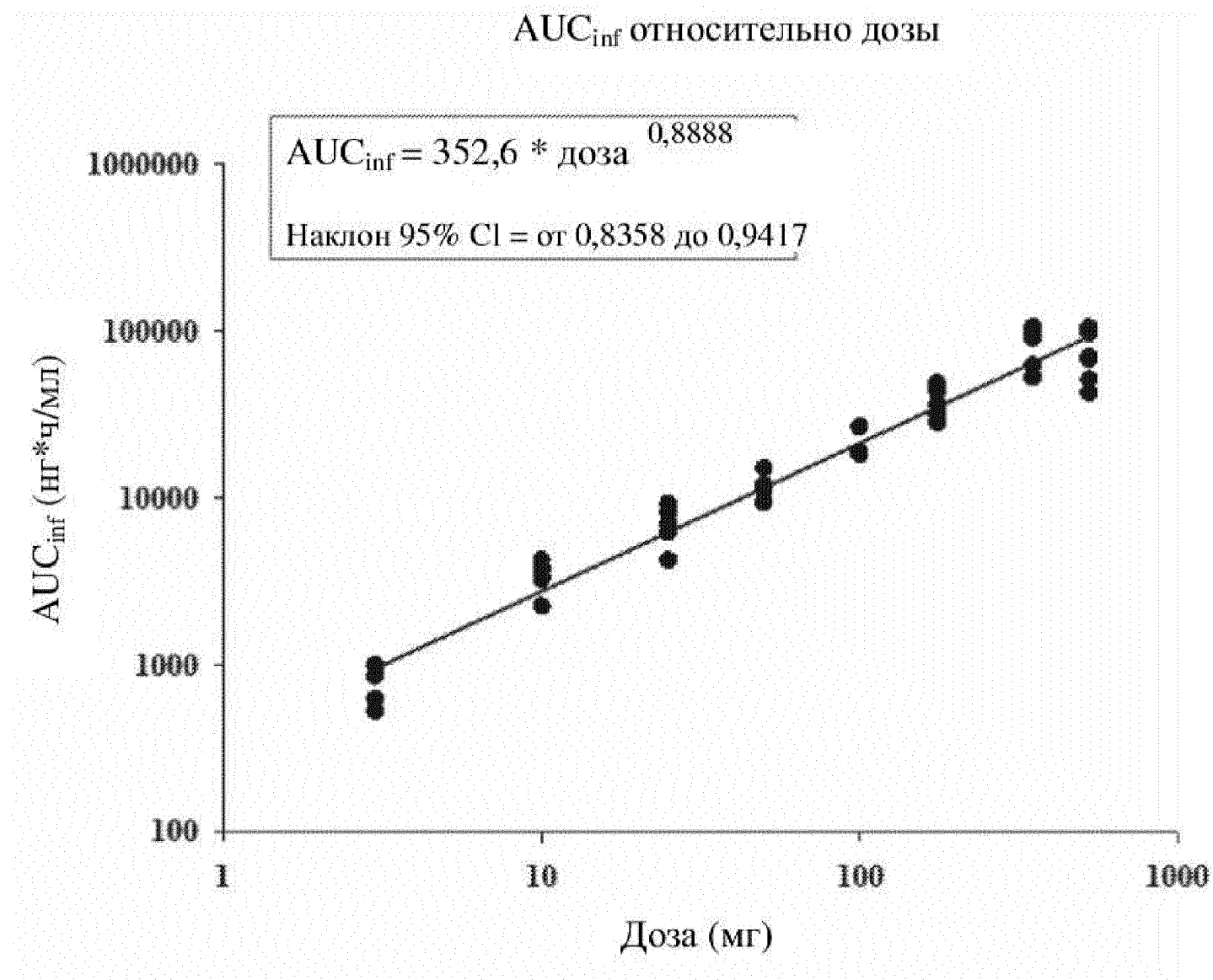
Средние концентрации Соединения I в плазме (нг/мл)



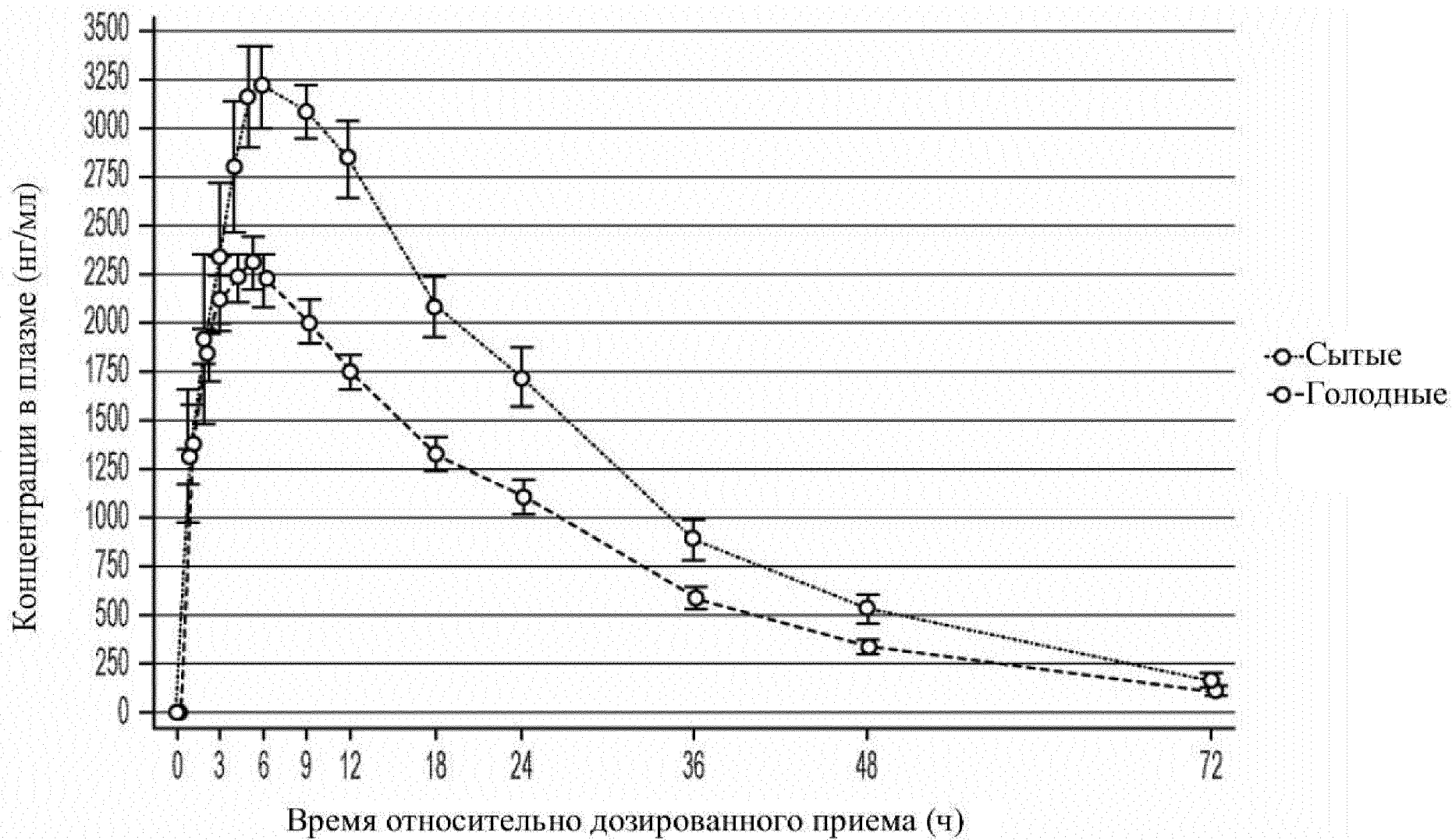
Фиг. 1



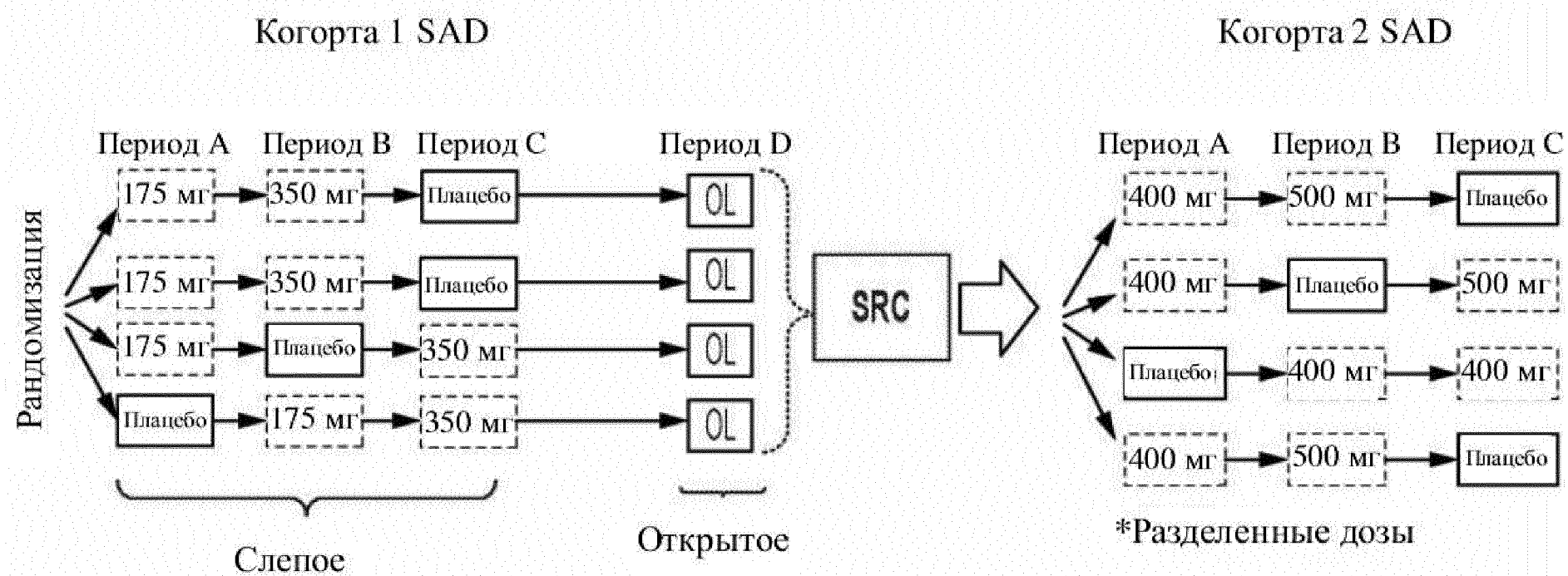
Фиг. 2



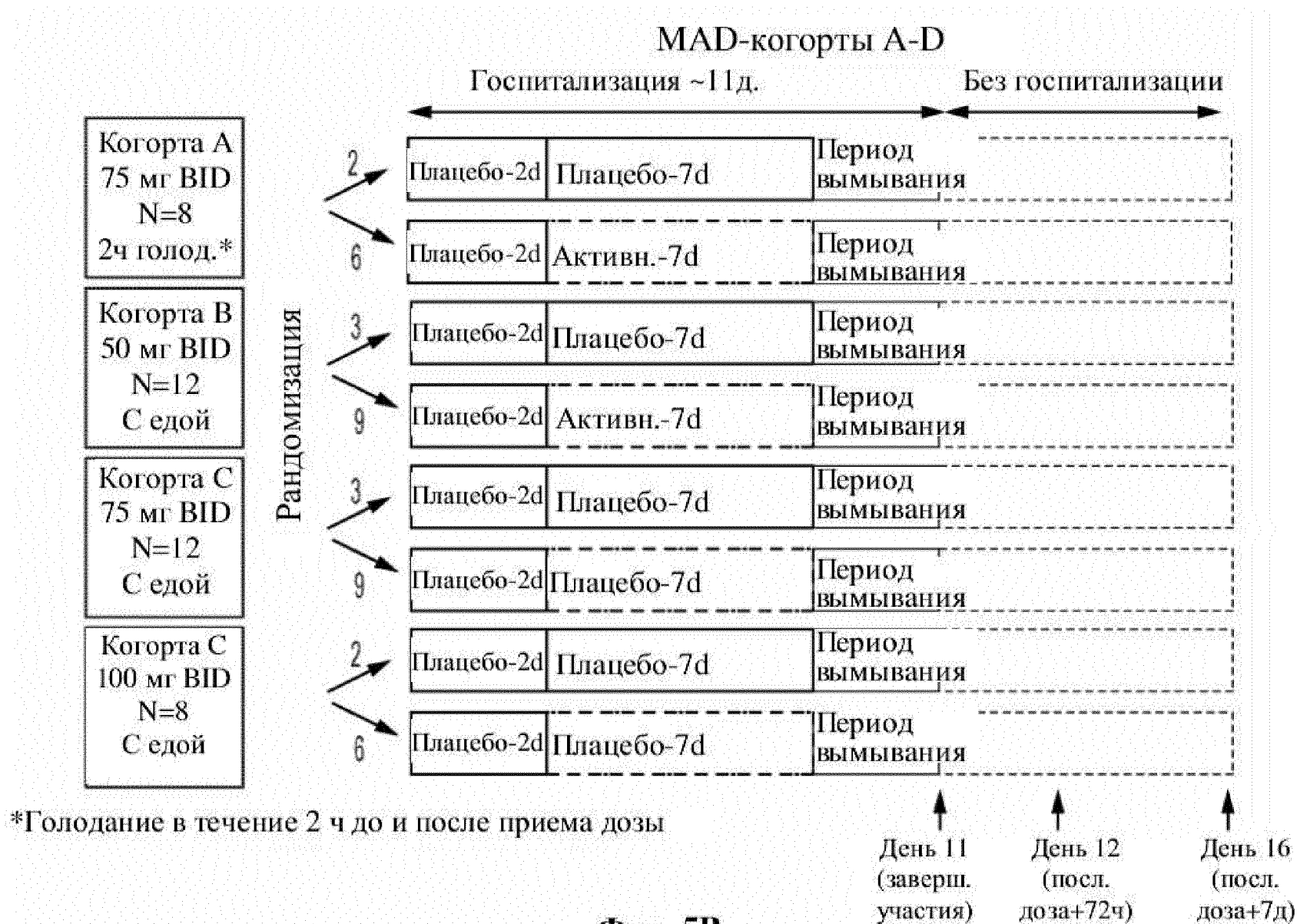
Фиг. 3



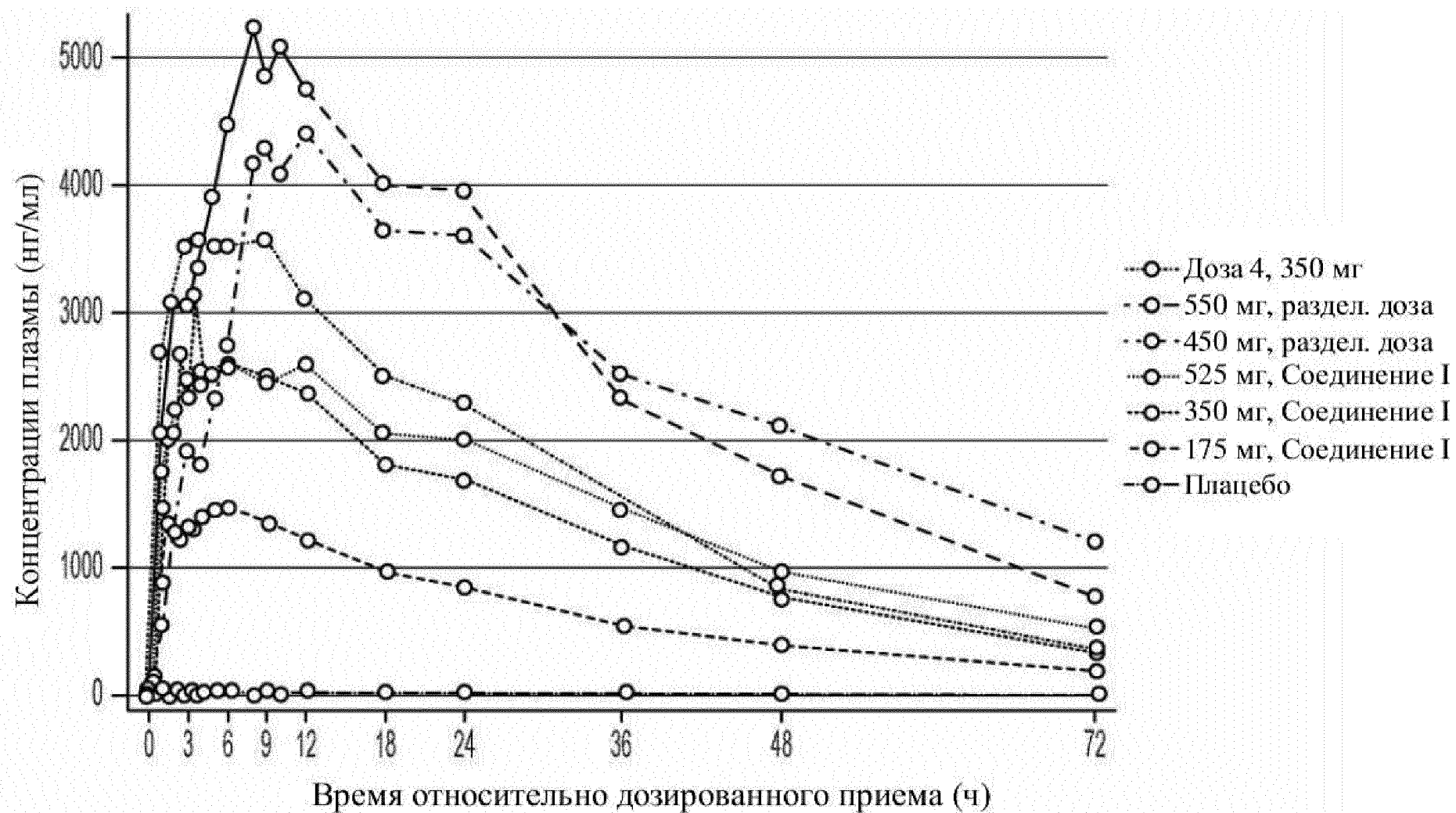
Фиг. 4



Фиг. 5А

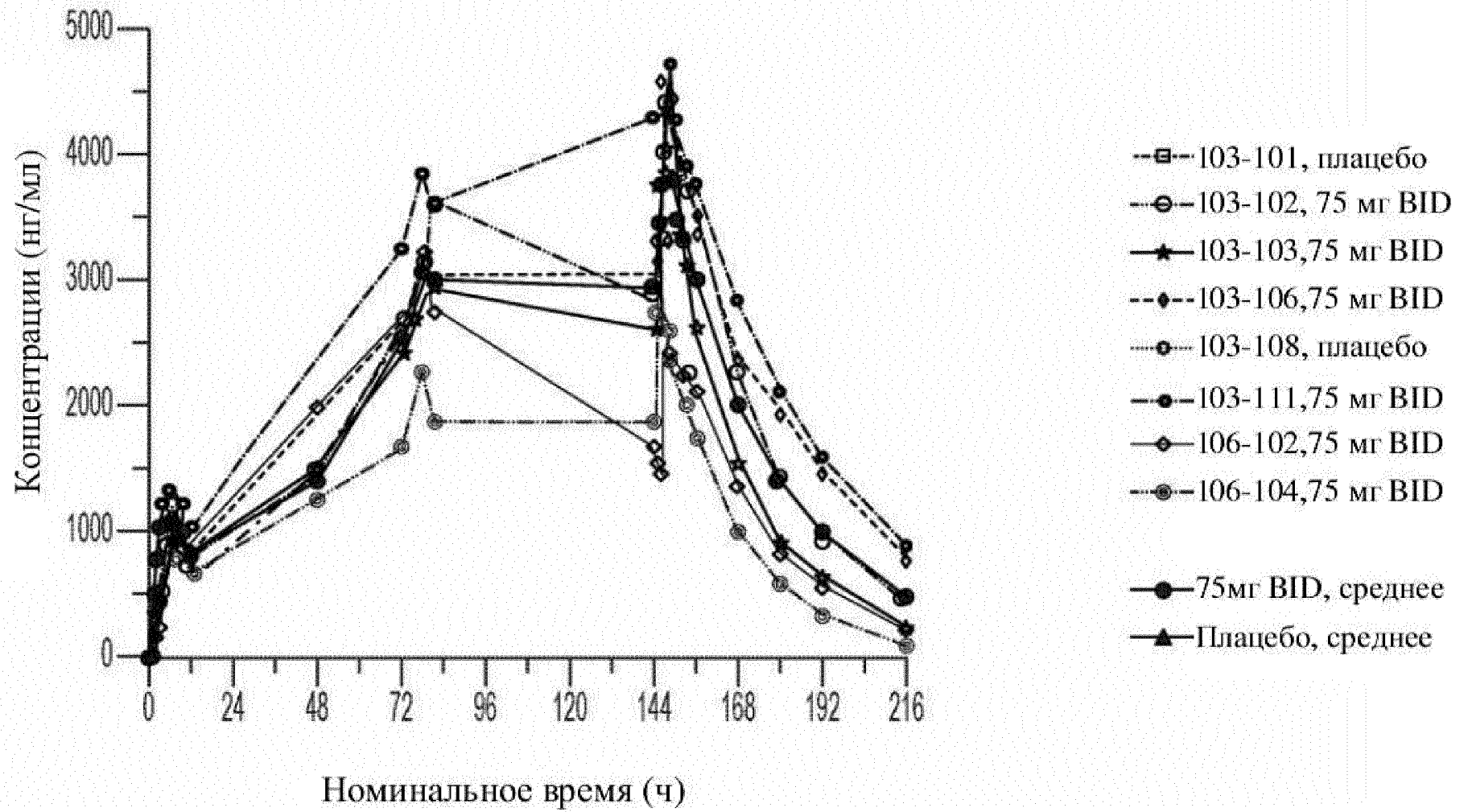


Фиг. 5В



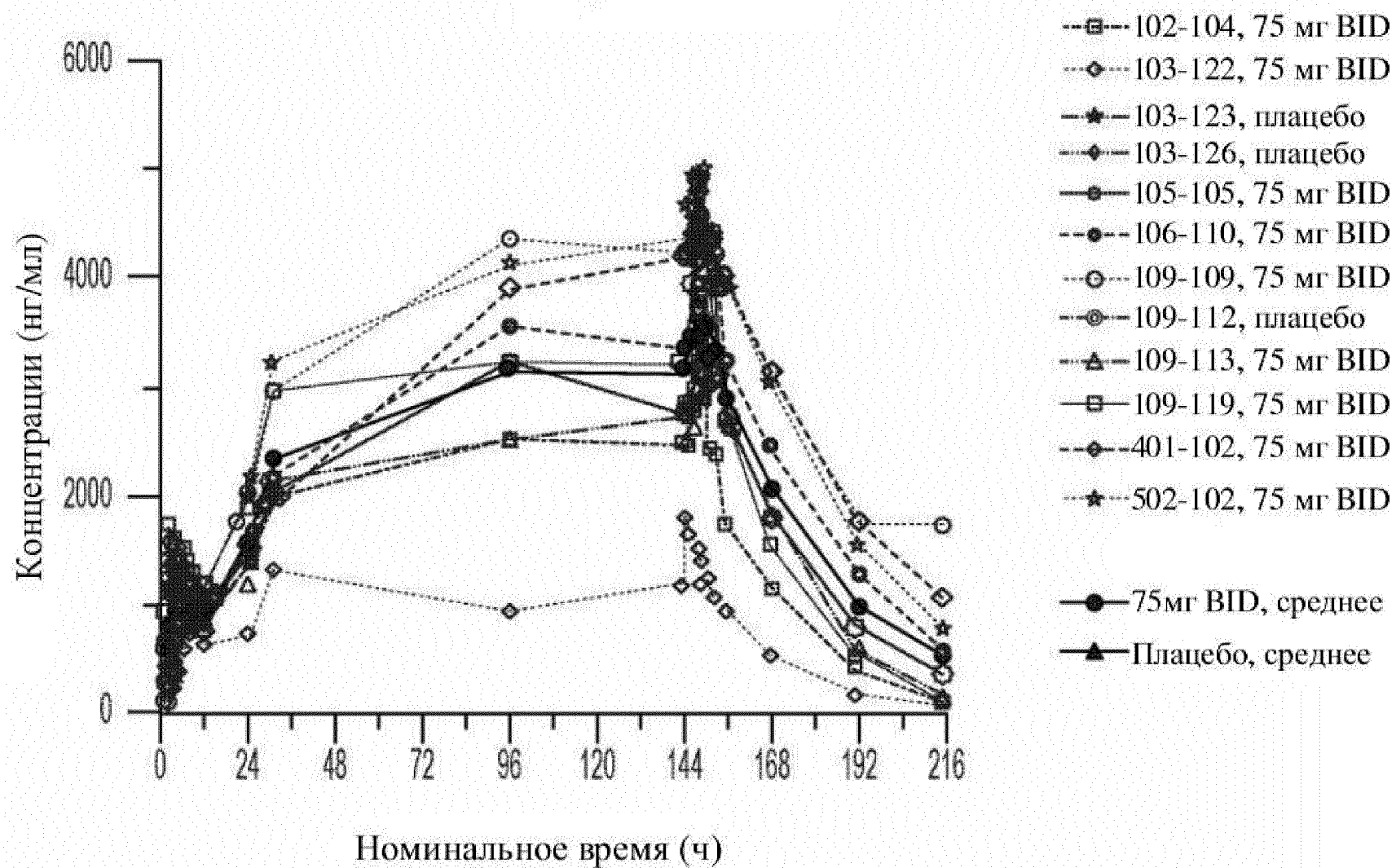
Фиг. 6

Когорта A MAD



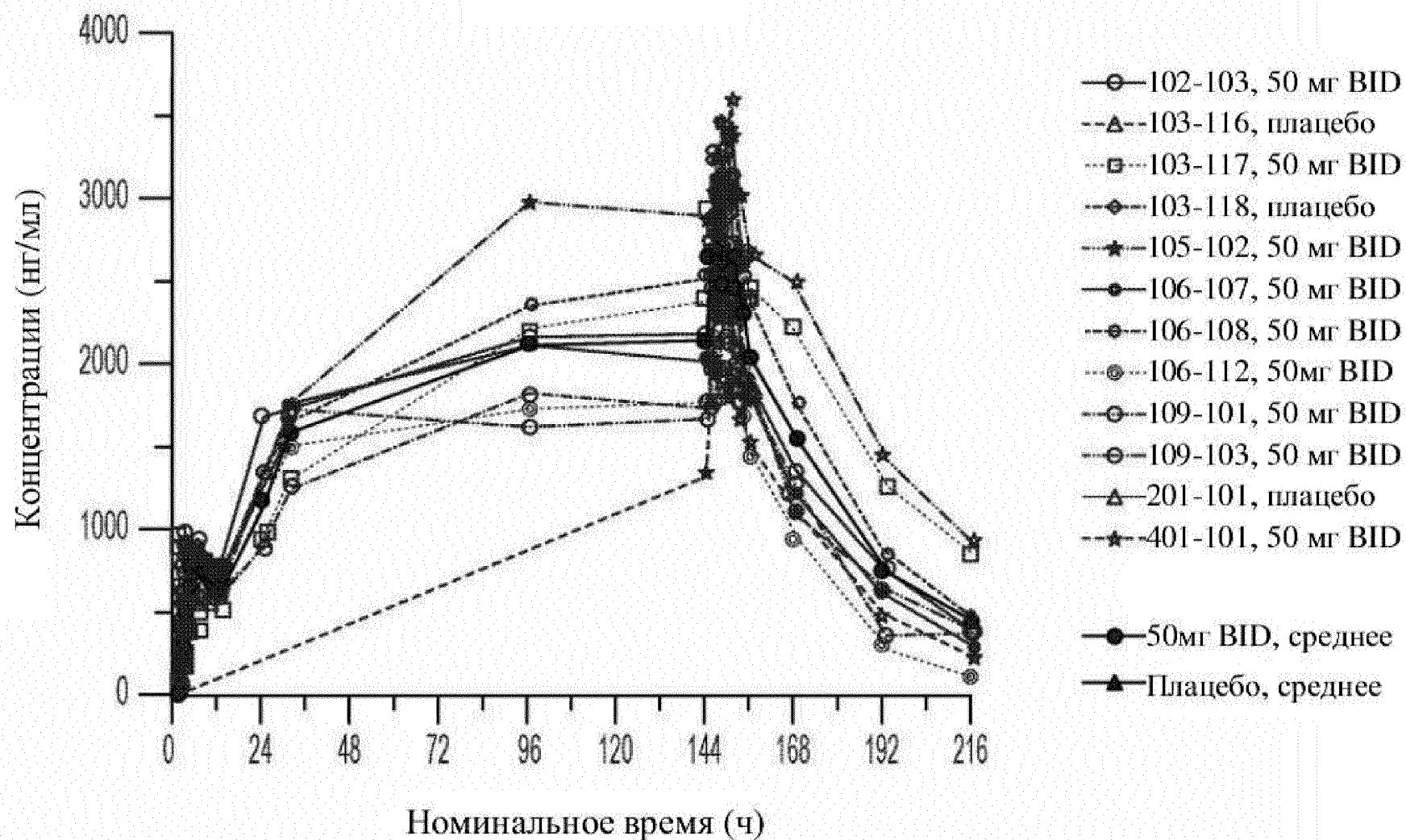
Фиг. 7А

Когорта C MAD



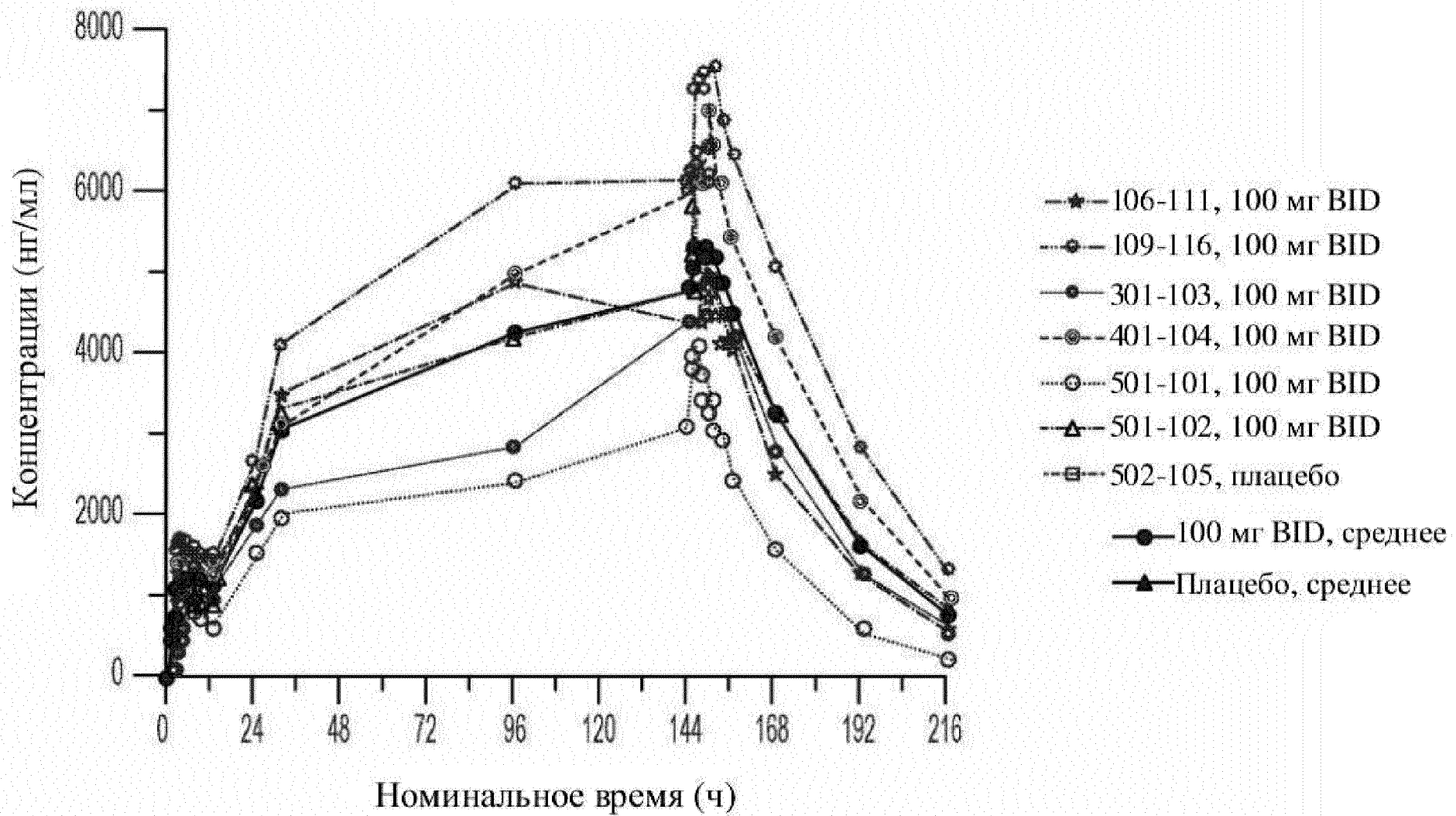
Фиг. 7В

Когорта В MAD

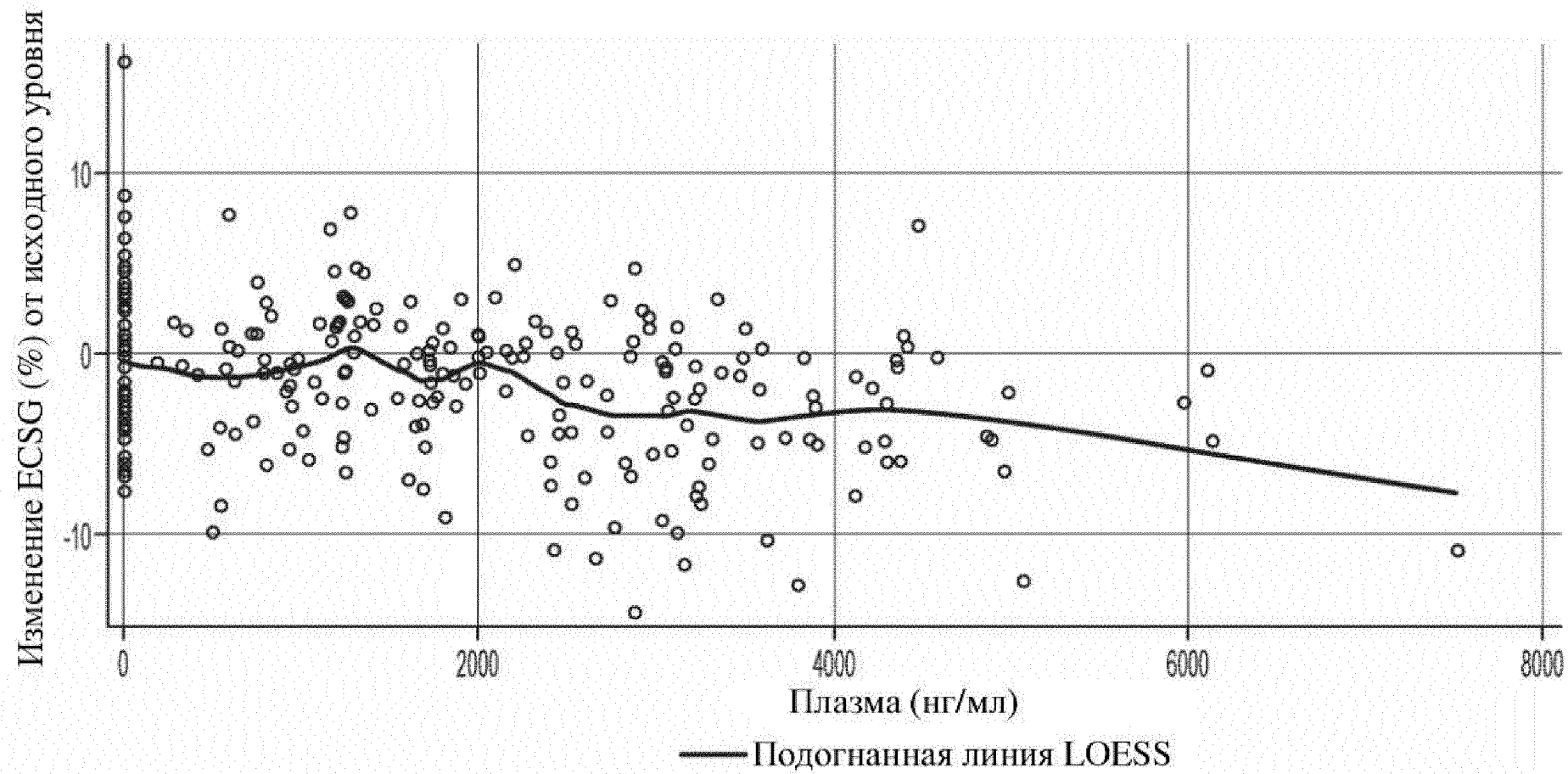


Фиг. 8А

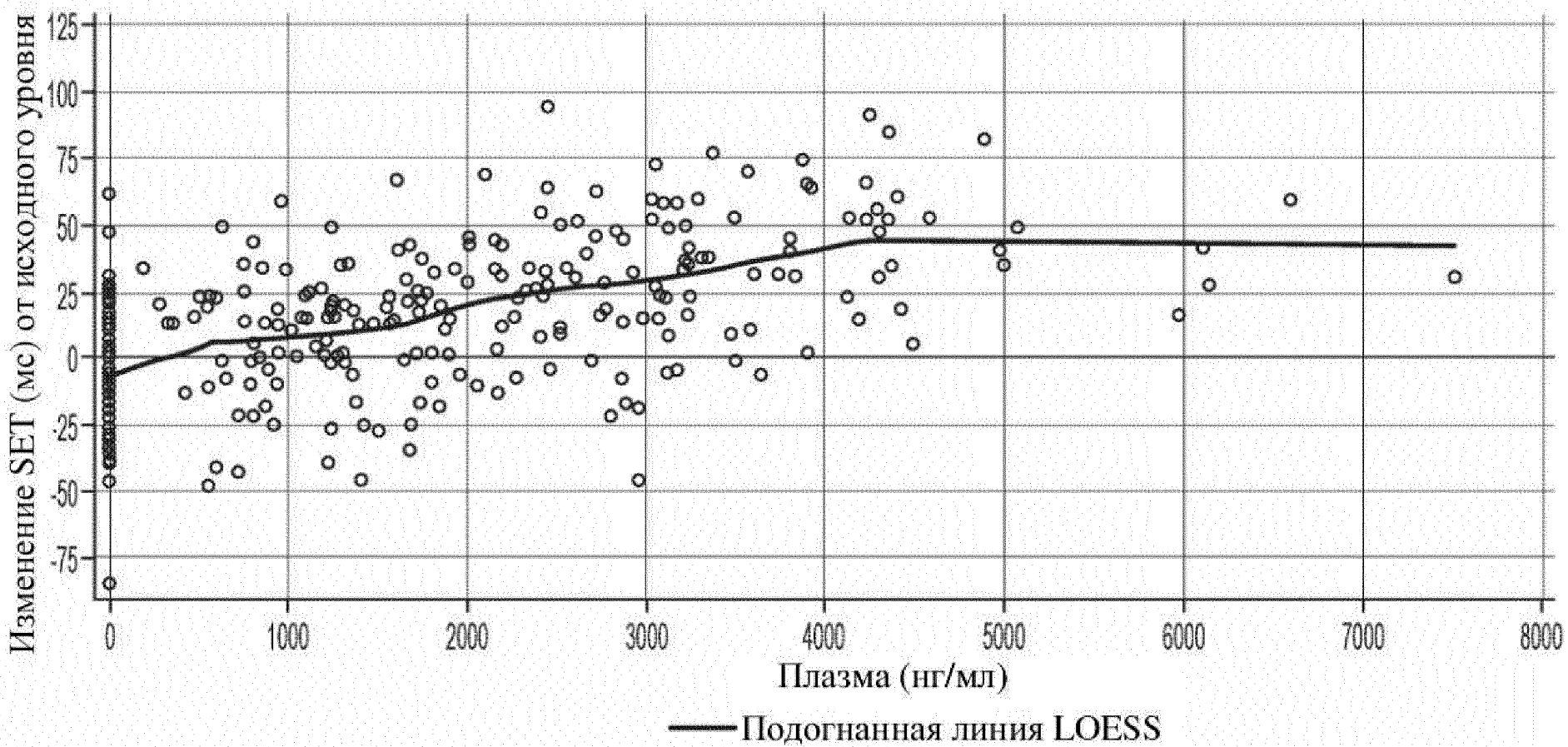
Когорта D MAD



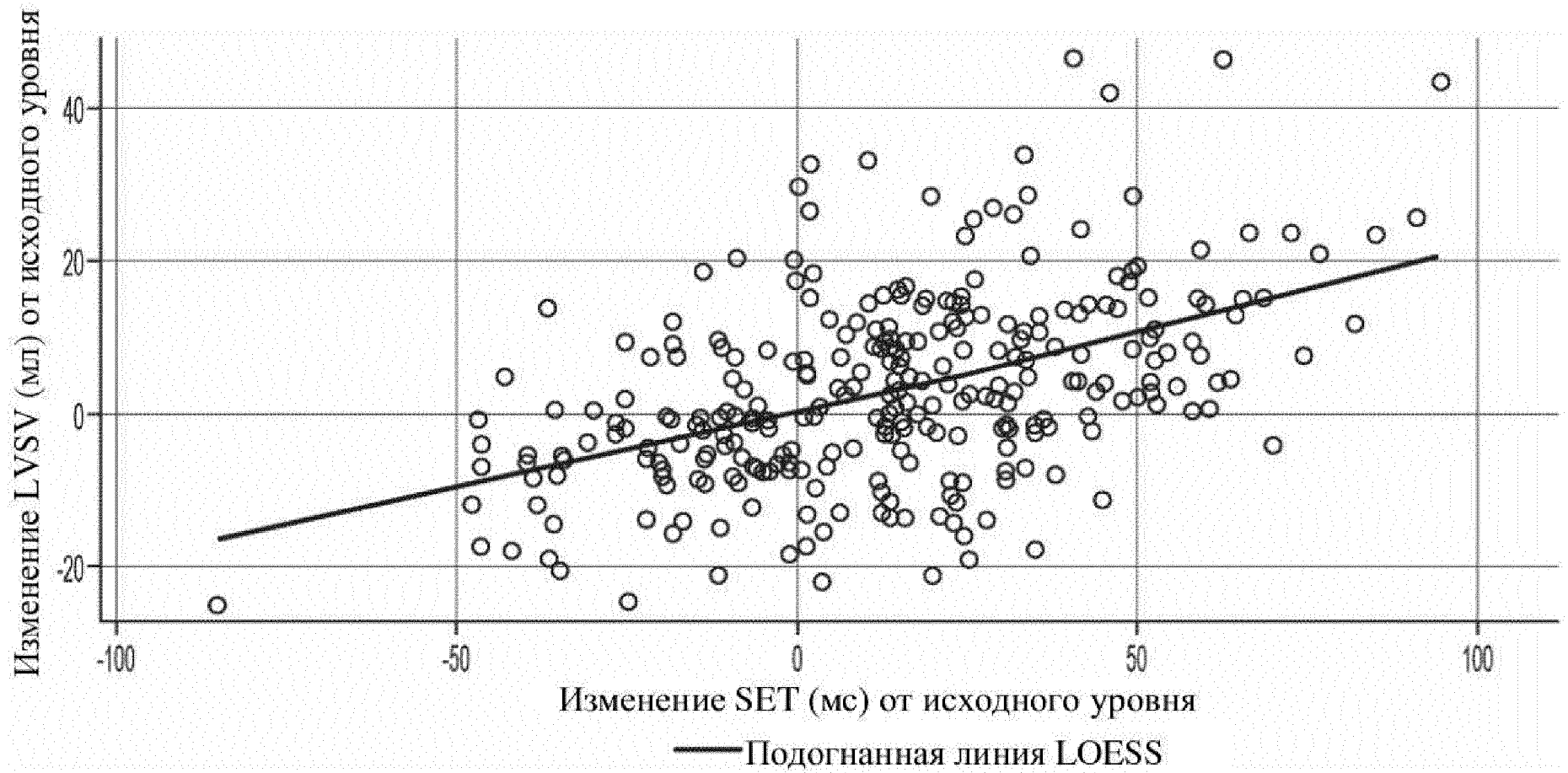
Фиг. 8В



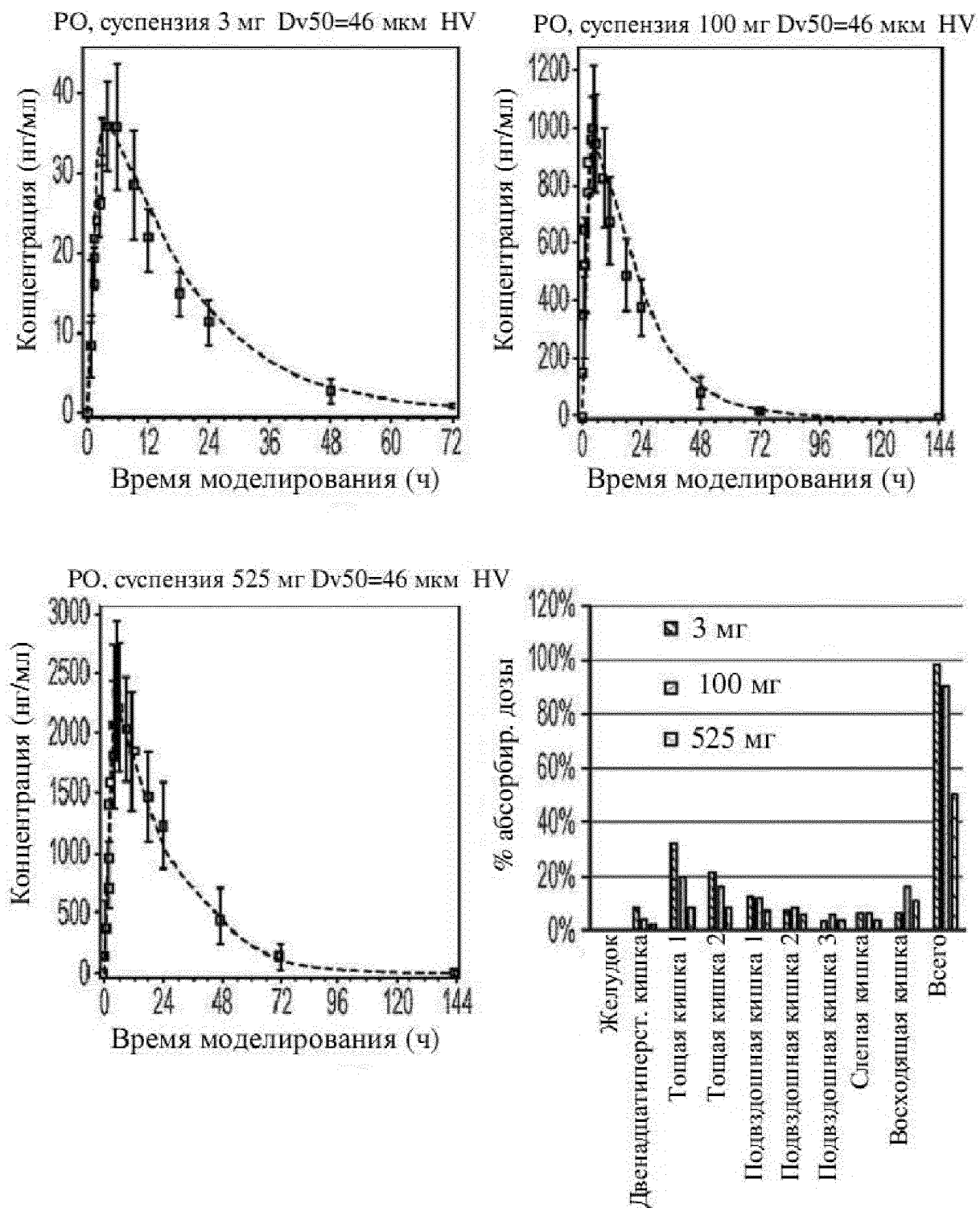
Фиг. 9А



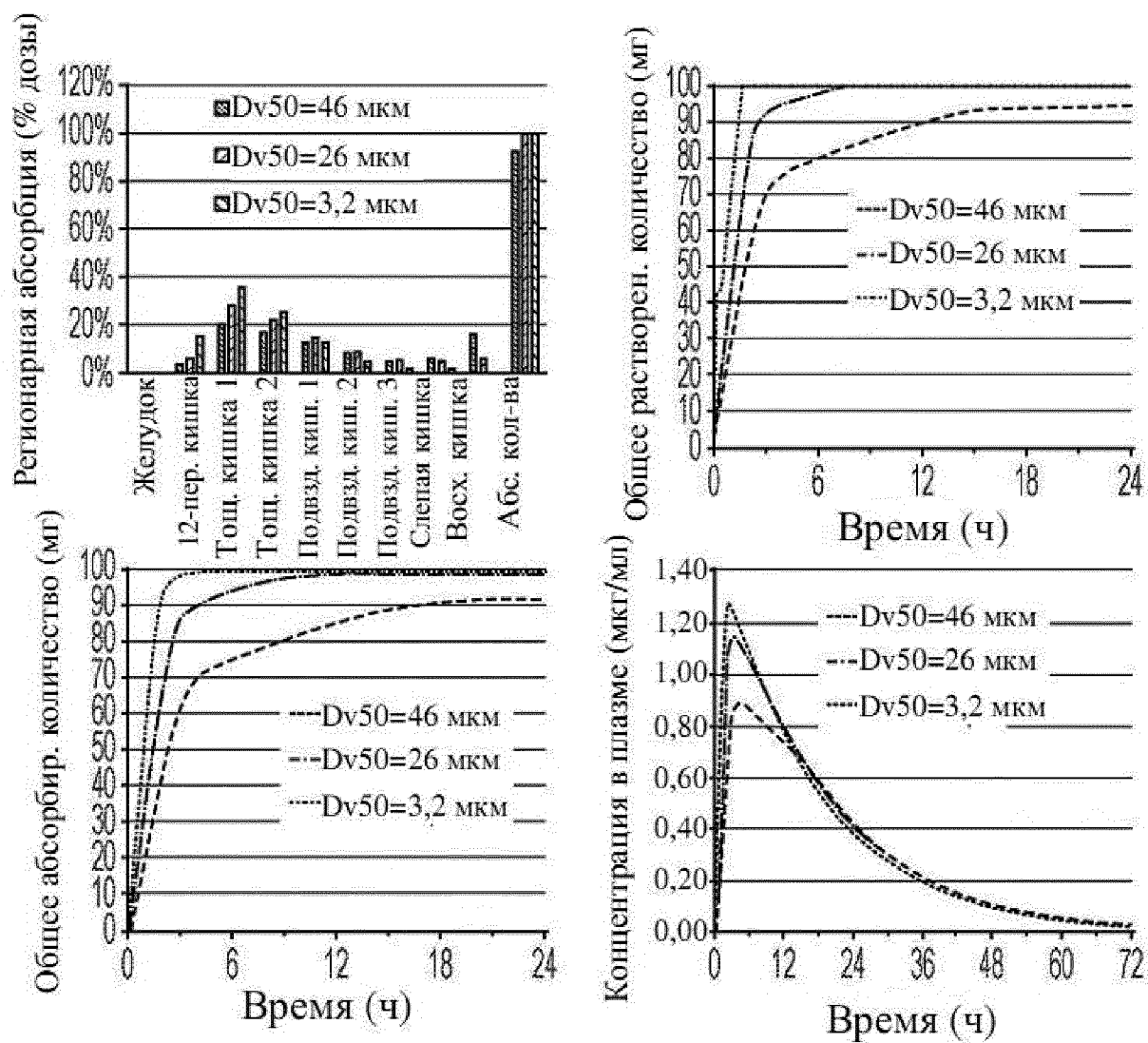
Фиг. 9В



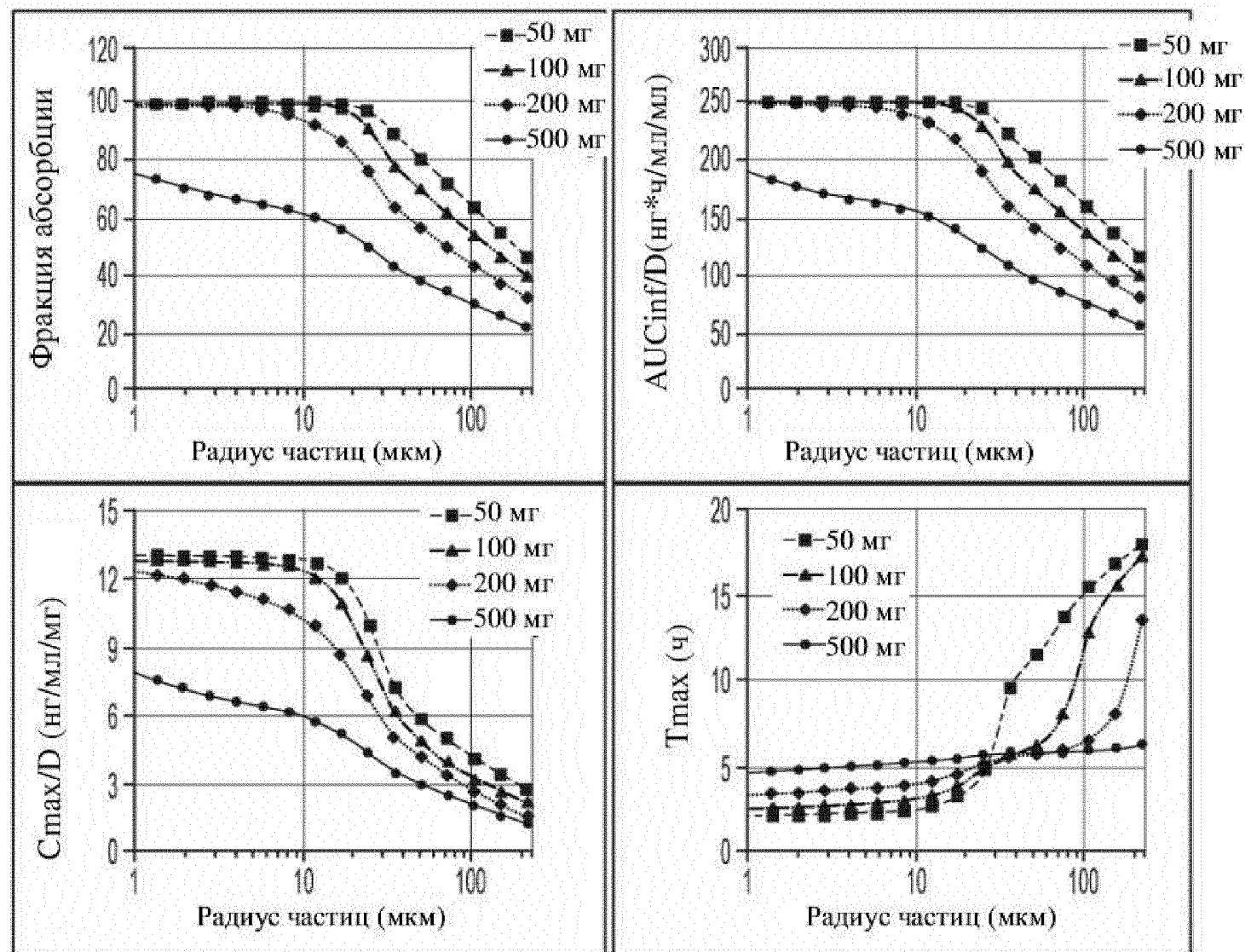
Фиг. 9С



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12

Прогнозируемые и наблюдаемые параметры системного содержания после введения Соединения I собакам

Исследование	Распределение размера частиц	Состав	Вид	Путь введения	Доза	F (%)	Нормализованное по дозе содержание		
	Dv10/Dv50/Dv90						$C_{\max}/D$	AUC_{last}/D	AUC_{inf}/D
1	NA	Раствор	Бигль	В/в болюс	0,25 мг/кг	NA	NA	10,5	10,6
Прогнозируемое						NA	NA	10,4	10,5
Ошибка прогноза (%)								0,335	0,611
2	NA	Суспензия	Бигль	ПО	0,5 мг/кг	108	564	11,1	11,5
Прогнозируемое						100	497	10,9	11,4
Ошибка прогноза (%)						-7,85	-11,9	-1,50	-1,30
3	8,1/26/50	Суспензия	Бигль	ПО	25 мг	108	600	11,4	11,5
Прогнозируемое						96,3	493	9,78	9,93
Ошибка прогноза (%)						-11,2	-17,8	-14,2	-13,6
4	1,9/3,2/5,6	Суспензия	Бигль	ПО	1 мг/кг	107	582	10,8	11,3
Прогнозируемое						100	572	11,1	11,4
Ошибка прогноза (%)						-6,19	-1,72	2,78	0,442
5	1,9/3,2/5,6	Суспензия	Бигль	ПО	10 мг/кг	129	595	12,1	13,7
Прогнозируемое						95,3	524	10,6	10,8
Ошибка прогноза (%)						-26,3	-12,0	-12,4	-21,2
6	19/46/89	Суспензия	Бигль	ПО	0,1 мг/кг	116	588	11,9	12,3
Прогнозируемое						100	571	11,1	11,3
Ошибка прогноза (%)						-13,8	-2,91	-6,72	-7,80
7	19/46/89	Суспензия	Бигль	ПО	1 мг/кг	86,1	514	9,03	9,13
Прогнозируемое						100	447	9,80	10,0
Ошибка прогноза (%)						16,1	-13,1	8,55	9,10
8	19/46/89	Суспензия	Бигль	ПО	100 мг	39,7	164	3,75	4,21
Прогнозируемое						40,4	180	3,79	4,17
Ошибка прогноза (%)						1,69	9,53	1,09	-1,03

Сокращения: AUC_{inf}/D (нг*ч/мл/мг), нормализованная по дозе площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени от момента времени ноль до бесконечности; AUC_{last}/D , нормализованная по дозе AUC от момента времени 0 до последнего момента времени с измеряемой концентрацией или продолжительностью моделирования; $C_{\max}/D$ (нг/мл/мг), нормализованная по дозе максимальная концентрация в плазме; F, биодоступность; IV, внутривенный; ПО, перорально; Dv10/Dv50/Dv90, максимальный диаметр частиц (мкм), ниже которого существует 10%/50%/90% объема образца; NA, недоступно или неприменимо.

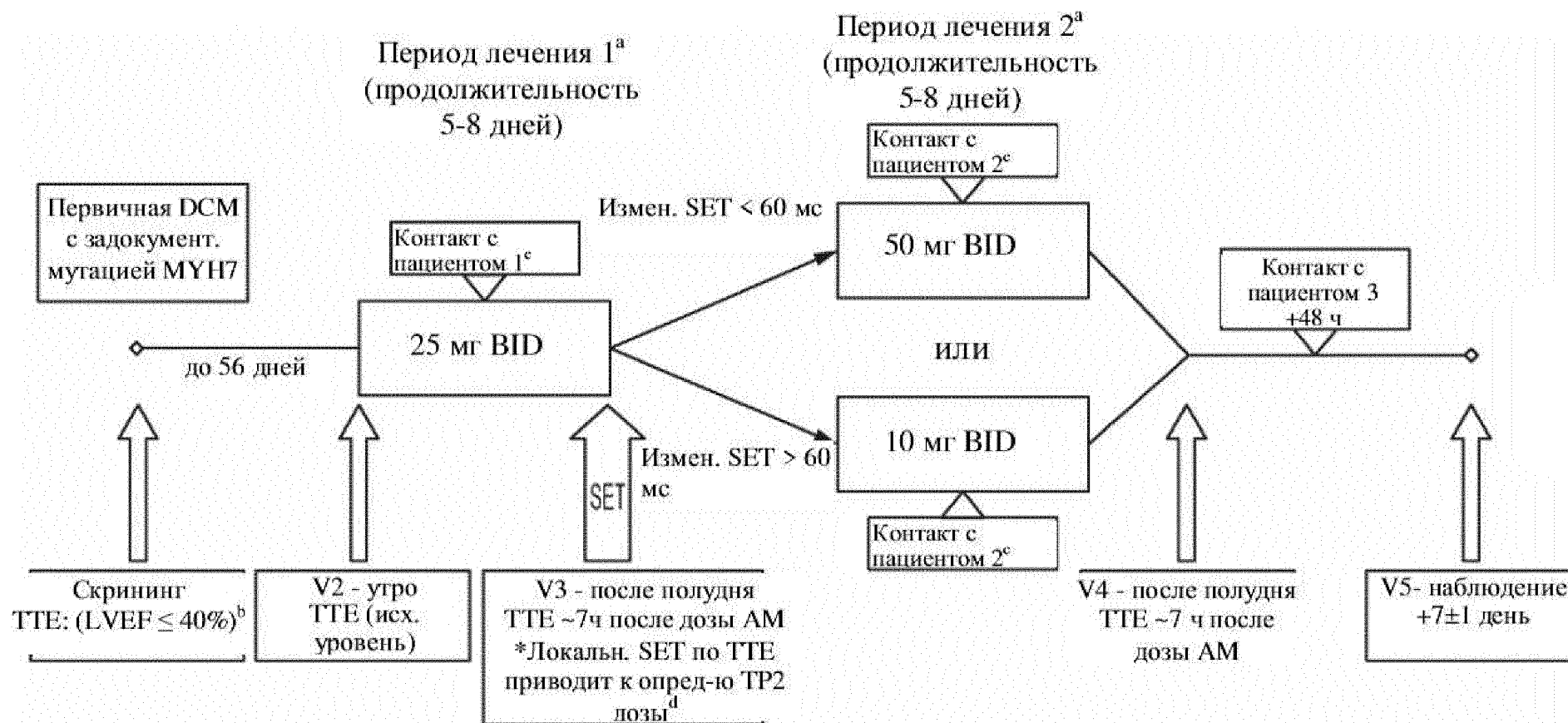
Фиг.13

Прогнозируемые и наблюдаемые параметры системного содержания после введения Соединения I здоровым добровольцам

	Распределение размера частиц	Состав	Путь введения	Доза	F (%)	Нормализованное по дозе содержание		
	Dv10/Dv50/Dv90					C_{max}/D	AUC_{last}/D	AUC_{inf}/D
1	19/46/89	Суспензия	ПО	3 мг	NA	12,0	245	257
Прогнозируемое					99,0	12,1	262	267
Ошибка прогноза (%)						-0,611	-6,94	-4,15
2	19/46/89	Суспензия	ПО	100 мг	NA	10,00	237	237
Прогнозируемое					90,9	9,47	245	245
Ошибка прогноза (%)						5,32	-3,68	-3,63
3	19/46/89	Суспензия	ПО	525 мг	NA	4,43	137	138
Прогнозируемое					50,7	4,42	124	124
Ошибка прогноза (%)						0,318	9,76	10,1

Сокращения: AUC_{inf}/D (нг*ч/мл/мг), нормализованная по дозе площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного средства в плазме от времени от момента времени ноль до бесконечности; AUC_{last}/D , нормализованная по дозе AUC от момента времени 0 до последнего момента времени с измеряемой концентрацией или продолжительностью моделирования; C_{max}/D (нг/мл/мг), нормализованная по дозе максимальная концентрация в плазме; F, биодоступность; IV, внутривенный; ПО, перорально; Dv10/Dv50/Dv90, максимальный диаметр частиц (мкм), ниже которого существует 10%/50%/90% объема образца; NA, недоступно или неприменимо.

Фиг.14



Фиг. 15