

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391321 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.21

(22) Дата подачи заявки
2021.11.26

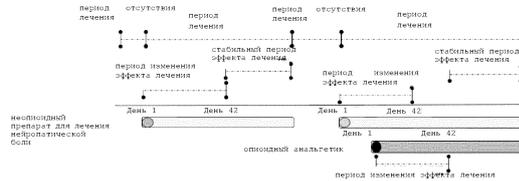
(51) Int. Cl. *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)

(54) ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

(31) 2020-199206
(32) 2020.11.30
(33) JP
(86) PCT/JP2021/043375
(87) WO 2022/114122 2022.06.02
(71) Заявитель:
АСАХИ КАСЕИ ФАРМА
КОРПОРЕЙШН (JP)

(72) Изобретатель:
Имаи Ёсукэ, Ямамото Хикару (JP)
(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, ослабляющие функцию рецептора P2X7, для лечения нейропатической боли у человека.



При назначении оплодного анальгетика в течение периода пролонгации неоплодного препарата для лечения нейропатической боли после начала пролонгации указанного оплодного анальгетика добавляется 42-дневный период изменения терапевтического эффекта.

202391321
A1

176162707
A1

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [0001]

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству или т.п. для облегчения нейропатической боли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10

[0002]

Существуют различные способы классификации боли. Один из таких способов основан на причине боли и подразделяет ее на ноцицептивную боль, нейропатическую боль и психогенную боль. Другие классификации включают, например, хроническую боль и острую боль. Нейропатическая боль является общим термином для обозначения боли, вызванной нейропатией.

[0003]

Нейропатическую боль обычно определяют как «боль, вызванную поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы». Такая боль, как известно, возникает, когда в любом из ноцицептивных сигнальных путей, проходящих от периферических нервов к головному мозгу, имеется поражение или заболевание (непатентный документ 1).

[0004]

Нейропатическую боль подразделяют на две широкие категории, периферическую нейропатическую боль и центральную нейропатическую боль, в зависимости от места повреждения нервов, при этом ее известные причины включают метаболические заболевания, обусловленные питанием, травматические заболевания, ишемические заболевания, аддиктивные заболевания, наследственные заболевания, инфекционные заболевания, компрессионные/странгуляционные заболевания, иммунные заболевания, неопластические заболевания, дегенеративные заболевания и т.п.

30 [0005]

Известная нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию (PHN), посттравматическую периферическую нейропатическую боль, диабетическую

периферическую нейропатическую боль (DPNP), невралгию тройничного нерва (TGN), нейропатическую боль после повреждения спинного мозга и периферическую нейропатическую боль, вызванную химиотерапией (CIPNP; или также называемую CIPN) (непатентный документ 1).

5 [0006]

Диабетическая периферическая нейропатия (DPN) является общим термином для различных периферических нейропатий, обнаруживаемых у пациентов с диабетом, и представляет собой периферическую нейропатию, вызванную недостаточным действием инсулина или хроническим гипергликемическим состоянием. Считается, что диабетическая периферическая нейропатия развивается вследствие двух основных факторов - расстройства метаболизма периферических нервов и ангиопатии, вызванной гипергликемией, при этом предложены различные гипотезы такого развития, включающие накопление внутринейронного сорбита вследствие повышенного метаболизма полиолов, гликирование белков, свободные радикалы, аномалии нейротрофических факторов и нейроишемию вследствие микроангиопатии (непатентный документ 2).

[0007]

Прегабалин и габапентин известны как лекарственные препараты для лечения нейропатической боли (непатентный документ 3). Связывание указанных лекарственных препаратов с субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов $\alpha_2\delta$ вызывает снижение центральной сенситизации или ноцицептивной передачи (непатентный документ 3).

[0008]

Кроме того, трициклические антидепрессанты (ТСА), такие как amitriptyline, nortriptyline и desipramine, известны как лекарственные препараты для лечения нейропатической боли (непатентный документ 3).

[0009]

Кроме того, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI), такие как duloxetine и venlafaxine, также могут представлять собой вариант медикаментозной терапии при нейропатической боли (непатентный документ 3).

30 [0010]

Кроме того, известно, что капсаицин и опиоиды, такие как tramadol и tapentadol, применимы при лечении нейропатической боли (непатентный документ 3).

[0011]

С другой стороны, АТФ-рецепторы подразделяют на две широкие категории, рецепторы со встроенным ионным каналом (P2Xs) и рецепторы, связанные с G-белком (P2Ys), при этом были описаны 7 подтипов (P2X1-P2X7) и 8 подтипов (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11-P2Y14), соответственно (непатентный документ 4).

[0012]

Рецептор P2X7 экспрессируется в микроглии и т.п., которая находится в заднем роге спинного мозга, при этом сообщалось о его связи с нейропатической болью. Например, сообщалось, что нейропатическая гиперчувствительность к механическим и термическим стимулам полностью исчезала в исследованиях модели лигатуры нервов с применением мышей с дефицитом рецептора P2X7 (непатентный документ 5).

[0013]

Также предполагалось, что рецептор P2X7 может являться мишенью для боли (непатентный документ 6). Конкретные документы, в которых описаны антагонисты рецептора P2X7, приведены ниже ((1)-(4)).

[0014]

(1) Сообщалось, что антагонист рецептора P2X7, представляющий собой амидное производное пироглутаминовой кислоты, продемонстрировал превосходную активность на животной модели (непатентный документ 7).

[0015]

(2) Сообщалось, что антагонист рецептора P2X7, представляющий собой гидрохлорид А438079, подавлял развитие гиперчувствительности к механической стимуляции (непатентный документ 8).

[0016]

(3) Сообщалось, что N-(1-{{(цианоимомо)(5-хинолиниламино)метил}амино}-2,2-диметилпропил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид (А-740003; селективный антагонист рецептора P2X7) дозозависимым образом уменьшал нейропатическую боль у крыс (непатентный документ 9). В этом же документе также сообщалось, что IC₅₀ А-740003 составляла 40 нМ (в клетках, полученных от человека) и 18 нМ (в клетках, полученных от крыс) при измерении внутриклеточного кальция при стимуляции с помощью агониста.

[0017]

(4) Сообщалось, что JNJ-47965567 (30 мг/кг), селективный антагонист рецептора

P2X7 человека, ослаблял вызванную амфетамином гиперчувствительность и демонстрировал не большую, но существенную эффективность у крыс в модели нейропатии. (Непатентный документ 10).

[0018]

5 Кроме того, были описаны фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении рецептора P2X7 и применимая для лечения боли и т.п. (патентный документ 1), новое соединение, обладающее ингибирующей активностью в отношении рецептора P2X7 (патентный документ 2) и гетероциклический антагонист P2X7 (патентный документ 3), антагонисты и агонисты рецептора P2X7 (патентный документ 4), а также применение производных тетрагидрохинолина при лечении различных расстройств, опосредованных рецепторами P2X7 (патентный документ 5)

[0019]

С другой стороны, также сообщалось, что мыши с нокаутом рецептора P2X7 были подвержены боли при раке кости и что антагонист рецептора P2X7 A-438079 не мог
15 облегчить поведение, связанное с раком кости, у животных моделей рака кости. (Непатентный документ 6).

[0020]

Кроме того, сообщалось, что мутации в человеческом гене рецептора P2X7, кодирующем рецептор P2X7, вызывают изменения функции и экспрессии рецептора P2X7,
20 такие как изменения транспорта рецептора, связывания АТФ, функции канала и структуры пор, что приводит к фенотипу с потерей функции (тип LOF) и фенотипу с усилением функции (тип GOF), при этом также указывается, что мутации в гене рецептора P2X7 могут быть связаны с болевой чувствительностью у людей (непатентный документ 11).

[0021]

25 В частности, сообщалось о множестве однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) гена рецептора P2X7 (непатентные документы 13-16). Примеры типичных однонуклеотидных полиморфизмов включают следующие полиморфизмы (1)-(4).

[0022]

(1) rs208294 (H155Y)

30 Это однонуклеотидный полиморфизм гена с мутацией типа GOF (непатентный документ 13). Такой полиморфизм может возникать, когда 489-й «С» гена рецептора P2X7 мутирует в «Т» (непатентный документ 14). Сообщалось, что значение частоты минорного

аллеля (MAF) составляет «0,439» (непатентный документ 15).

[0022]

(2) rs7958311 (R270H)

5 Это однонуклеотидный полиморфизм гена с мутацией типа LOF (непатентный документ 13). Такой полиморфизм может возникать, когда 853-й «G» гена рецептора P2X7 мутирует в «A» (непатентный документ 14). Сообщалось, что значение частоты минорного аллеля (MAF) составляет «0,255» (непатентный документ 15).

[0024]

(3) rs1718119 (A348T)

10 Это однонуклеотидный полиморфизм гена с мутацией типа GOF (непатентный документ 13). Такой полиморфизм может возникать, когда 1068-й «G» гена рецептора P2X7 мутирует в «A» (непатентный документ 14). Сообщалось, что значение частоты минорного аллеля (MAF) составляет «0,400» (непатентный документ 15).

[0025]

15 (4) rs3751143 (E496A)

Это однонуклеотидный полиморфизм гена с мутацией типа потери функции (непатентный документ 13). Такой полиморфизм может возникать в результате мутации 1513-го «A» гена рецептора P2X7 в «C» (непатентный документ 14). Сообщалось, что значение частоты минорного аллеля (MAF) составляет «0,175» (непатентный документ 15).

20 [0026]

Кроме того, сообщалось, что присутствие H155Y и A348T (оба представляют собой однонуклеотидные полиморфизмы гена с мутацией типа усиления функции) коррелирует с сильной болью при диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) у пациентов женского пола. (Патентный документ 13).

25 [Список литературы]

[Патентный документ]

[0027]

[Патентный документ 1] JP 2019-182865 A

[Патентный документ 2] JP 2019-182806 A

30 [Патентный документ 3] JP 2020-518555 A

[Патентный документ 4] JP 2018-162269 A

[Патентный документ 5] JP 2020-514371 A

[Патентный документ 6] WO 2014-192698

[Непатентный документ]

[0028]

[Непатентный документ 1] Guidelines for the Pharmacologic Management of
5 Neuropathic Pain, 2nd Edition (July 30, 2016, the 2nd impression of the 2nd edition)

[Непатентный документ 2] Diabetic neuropathy -From basic to clinical (Japanese book,
March 28, 2013, the first impression of the first edition)

[Непатентный документ 3] Treatments for neuropathic pain, Clinical Pharmacist (2017),
Vol. 9, No. 12

10 [Непатентный документ 4] The Journal of Biochemistry, (2009), Vol. 81, No. 10, pp.
884-890

[Непатентный документ 5] Pain (2005), Vol. 114, No. 3, pp. 386-396

[Непатентный документ 6] Pain (2011), Vol. 152, No. 8, pp. 1766-1776

15 [Непатентный документ 7] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, Vol. 20, pp.
5080-5084

[Непатентный документ 8] Neuroscience Letters 2011, Vol. 504, pp. 57-61

[Непатентный документ 9] The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
2006, Vol. 319, pp. 1376-1385

[Непатентный документ 10] Br J Pharmacol. 2013, Vol. 170, pp. 624-640

20 [Непатентный документ 11] Pain, 2018, Vol. 159, pp. 1064-1073

[Непатентный документ 12] Frontiers in Pharmacology, 2018, Vol. 9, Article 52, pp. 1-

31

[Непатентный документ 13] Molecular Pain 2014, 10:37, pp. 1-11

[Непатентный документ 14] Purinergic Signal, 2009, Vol. 5, No. 2, pp. 257-262

25 [Непатентный документ 15] The FASEB Journal 2010, Vo. 24, pp. 2916-2927

[Непатентный документ 16] Nat Med 2013, Vol. 18, pp. 595-599

[Непатентный документ 17] Diabetic neuropathy -From basic to clinical 2013, pp. 2-4,
(Japanese book, the first impression of the first edition, Nakayama Shoten Co., Ltd.)

[Непатентный документ 18] Guidelines for clinical assessment of neuropathic pain
30 therapeutic agents (draft), 2020, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau,
Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

[Непатентный документ 19] The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia, 2009,

Vol. 29, No. 1, pp. 35-42

[Непатентный документ 20] *Clinical Neurology*, 2009 Vol. 49, No. 4, pp. 149-157

[Непатентный документ 21] *Pharmacia*, 2012, Vol. 48, No. 8, pp. 761-766

5

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[Задачи, решаемые с помощью настоящего изобретения]

[0029]

Задачей настоящего изобретения является обеспечение лекарственного средства и
10 т.д. для облегчения нейропатической боли.

[Средства для решения указанных задач]

[0030]

Один из вариантов реализации настоящего изобретения характеризуется тем, что
предложено лекарственное средство для облегчения (уменьшения или лечения)
15 диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и т.п., содержащее
соединение, обладающее ингибирующей (или антагонистической) активностью в
отношении рецептора P2X7, для ослабления функции рецептора P2X7 (в том числе
рецептора P2X7 человека), при этом указанное соединение может представлять собой
ингибитор (или антагонист) рецептора P2X7, ингибирующий (или антагонистический)
20 агент в отношении рецептора P2X7 или ингибирующий (или антагонистический)
лекарственный препарат в отношении рецептора P2X7. Другой вариант реализации
лекарственного средства согласно настоящему изобретению представляет собой
лекарственное средство для облегчения нейропатической боли, которое вводят пациенту с
усиленной функцией рецептора P2X7.

25 [0031]

А именно, настоящее изобретение относится к следующим изобретениям и т.п.

[1] Лекарственное средство для облегчения (или лечения) по меньшей мере одной
нейропатической боли, в частности диабетической периферической боли у человека,
выбранной из диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и
30 послеоперационной боли (PSP) у человека, характеризующееся тем, что указанное
лекарственное средство содержит в качестве активного ингредиента соединение,
ослабляющее функцию рецептора P2X7.

[1-2] Лекарственное средство для облегчения (или лечения) диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) у человека, при этом указанное лекарственное средство содержит в качестве активного ингредиента соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7.

5 [1-3] Лекарственное средство для облегчения (или лечения) послеоперационной боли (PSP) у человека, при этом указанное лекарственное средство содержит в качестве активного ингредиента соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7.

[2] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[1-3], при этом рецептор P2X7 присутствует в центральной системе (или в центральной нервной системе).

[0033]

[3] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[2], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, мигрирует/проникает (или может мигрировать в/проникать) в центральную систему (или центральную нервную систему).

Кроме того, когда упомянутые номера пунктов приведены в виде диапазона, например, [1]-[2], как указано выше, и в такой диапазон включен пункт, обозначенный с помощью номера пункта, имеющего подномер, такой как [1-2], это означает что пункт, обозначенный с помощью номера пункта, имеющего подномер, такой как [1-2], также включен. Это правило также справедливо для следующего описания.

[0034]

[4] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, описанных в патентном документе 5 (JP 2020-514371 A), например, любое из следующих соединений и их солей:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 1);

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 2);

30 (5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 3);

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-

5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 4);

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-

5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 5)

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-

5 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 6);

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-

тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 7);

(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-

тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 8);

10 (5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 9); и

(5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-

тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 10).

[4-2] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-

15 [3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой (5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 1) или его соль.

[0035]

[4-3] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-

20 [3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой (5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 2) или его соль.

[4-4] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-

25 [3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой (5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 3) или его соль.

[4-5] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-

30 [3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой (5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 4) или его соль.

[4-6] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-

[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 5) или его соль.

[4-7] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой
5 (5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 6) или его соль.

[4-8] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой
10 (5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 7) или его соль.

[4-9] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой
(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 8) или его соль.

[4-10] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой
15 (5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 9) или его соль.

[4-11] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[3], при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой
20 (5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 10) или его соль.

[5] Лекарственное средство согласно любому из перечисленных выше пунктов [1]-[4-11], при этом указанное лекарственное средство предназначено для введения пациенту с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациенту с неизменной функцией рецептора P2X7 (в частности, пациенту с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7).
25

[0036]

[6] Способ облегчения или лечения по меньшей мере одной нейропатической боли, выбранной из диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и послеоперационной боли (PSP), при этом указанный способ включает введение соединения [или лекарственного средства, содержащего указанное соединение (в качестве активного
30

ингредиента)], ослабляющего функцию рецептора P2X7 людям [или пациентам/людям или пациентам с по меньшей мере одной нейропатической болью, выбранной из диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и послеоперационной боли (PSP) (в частности, диабетической периферической нейропатической боли у человека).

5 [6-2] Способ облегчения или лечения диабетической периферической нейропатической боли (DPNP), при этом указанный способ включает введение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7 [или лекарственного средства, содержащего указанное соединение (в качестве активного ингредиента)], людям [или пациентам/людям или пациентам с диабетической периферической нейропатической болью (DPNP)].

10 [6-3] Способ облегчения или лечения послеоперационной боли (PSP), при этом указанный способ включает введение соединения [или лекарственного средства, содержащего указанное соединение (в качестве активного ингредиента)], ослабляющего функцию рецептора P2X7, людям [или пациентам/людям или пациентам с послеоперационной болью (PSP)].

15 [0037]

[7] Способ согласно любому из перечисленных выше пунктов [6]-[6-3], в котором рецептор P2X7 присутствует в центральной системе (или центральной нервной системе).

[0038]

20 [8] Способ согласно любому из перечисленных выше пунктов [6]-[7], в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, мигрирует/проникает (или может мигрировать/проникать) в центральную систему (или центральную нервную систему).

[0039]

25 [9] Способ согласно любому из перечисленных выше пунктов [6]-[8], в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений, описанных в патентном документе 5 (JP 2020-514371 A), например, любое из следующих соединений и их солей:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамида (соединение 1);

30 (5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамида (соединение 2);

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамида (соединение 3);

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 4);

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 5)

5 (5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 6);

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 7);

10 (5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 8);

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 9); и

(5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-карбоксамид (соединение 10).

15 [0040]

[10] Способ согласно любому из перечисленных выше пунктов [6]-[9], в котором пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7 (в частности, пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7).

20 [0041]

[11] Способ согласно любому из перечисленных выше пунктов [6]-[10], в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, мигрирует/проникает в центральную систему (или центральную нервную систему).

[0042]

25 [12] Лекарственное средство для облегчения нейропатической боли у человека, которое вводят пациенту с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

[0043]

[13] Лекарственное средство согласно указанному выше пункту [12], при этом указанная нейропатическая боль у человека представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль (DPNP) у человека.

30 [0044]

[14] Лекарственное средство согласно указанному выше пункту [12] или [13], при

этом указанное лекарственное средство содержит соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, и по меньшей мере одно соединение (или лекарственное средство), выбранное из другого типа, отличного от указанного соединения (или лекарственного средства), для облегчения нейропатической боли.

5 [0045]

[15] Способ облегчения или устранения нейропатической боли у человека, при этом указанный способ включает введение пациенту с мутацией типа GOF рецептора P2X7 лекарственного средства [или соединения/препарата (лекарственного препарата) для лечения нейропатической боли у человека] для облегчения нейропатической боли у

10 человека.

[0046]

[16] Способ согласно указанному выше пункту [15], в котором указанная нейропатическая боль у человека представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль (DPNP) у человека.

15 [0047]

[17] Способ согласно указанному выше пункту [15] или [16], в котором лекарственное средство для облегчения нейропатической боли у человека содержит соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, и по меньшей мере одно соединение (или лекарственное средство), выбранное из другого типа, отличного от указанного

20 соединения (или лекарственного средства), для облегчения нейропатической боли.

[Эффекты изобретения]

[0048]

Согласно настоящему изобретению предложены лекарственное средство для облегчения нейропатической боли у человека, способ облегчения или лечения

25 нейропатической боли у человека и т.п.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0049]

30 [Фиг. 1] Фигура 1 представляет собой диаграмму для пояснения классификации (типа) оценок боли в баллах в примере 5.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

[0050]

Далее настоящее изобретение будет подробно описано на основе конкретных вариантов реализации. Однако настоящее изобретение не предназначено для ограничения приведенными ниже вариантами реализации и может быть осуществлено в любых вариантах реализации в пределах диапазона, не выходящего за пределы сущности настоящего изобретения.

[0051]

10 1. Вариант реализации 1

[0052]

Одним вариантом реализации лекарственного средства согласно настоящему изобретению является лекарственное средство для облегчения диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и т.д., содержащее в качестве активного ингредиента соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7.

[0053]

Одним из вариантов реализации терапевтического способа согласно настоящему изобретению является способ лечения диабетической периферической нейропатической боли, включающий введение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, пациенту с диабетической периферической нейропатической болью (DPNP) и т.п.

[0054]

Одним из вариантов реализации способа облегчения согласно настоящему изобретению является способ облегчения диабетической периферической нейропатической боли, включающий введение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, пациенту с диабетической периферической нейропатической болью (DPNP) и т.п.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложено применение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения нейропатической боли у пациента.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение также относится к применению соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения диабетической периферической нейропатической боли у пациента.

В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложено применение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения послеоперационной боли у пациента.

5 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение также относится к применению соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения диабетической периферической нейропатической боли у пациента, при этом указанный пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.

10 В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложено применение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения диабетической периферической нейропатической боли у пациента, при этом указанный пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

15 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение также относится к применению соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения послеоперационной боли у пациента, при этом указанный пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.

20 В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении также предложено применение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения послеоперационной боли у пациента, при этом указанный пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

25 В одном из вариантов реализации настоящее изобретение также относится к применению соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения диабетической периферической нейропатической боли у пациента, при этом указанный пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7, и при этом соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой (5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-
30 8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид или их фармацевтически приемлемую соль.

(1) Рецептор P2X7

[0056]

В настоящем изобретении рецептор P2X7 (P2RX7) принадлежит к семейству ионотропных рецепторов P2X, активирующихся под действием внеклеточных нуклеотидов (например, аденозинтрифосфата (АТФ)), и не имеет конкретных ограничений при условии, что он представляет собой неселективный катионный канал, требующий высоких концентраций (в частности, в диапазоне примерно от 0,1 до 1 мМ) внеклеточных нуклеотидов для его активации (патентный документ 5 и непатентный документ 4).

[0057]

Происхождение рецептора P2X7 согласно настоящему изобретению не имеет конкретных ограничений и он может представлять собой, например, мышинный или человеческий рецептор, но предпочтительно используют рецептор P2X7 человека. Полученный от человека рецептор P2X7 включает, например, рецептор с регистрационным номером GenBank Y09561. В частности, рецептор P2X7 согласно настоящему изобретению включает рецептор P2X7, описанный в SEQ ID №: 2 в списке последовательностей, и предпочтительные примеры гена, кодирующего рецептор P2X7 согласно настоящему изобретению, включают ген рецептора P2X7, показанный в SEQ ID №: 1 в списке последовательностей.

[0058]

В гене рецептора P2X7, кодирующем рецептор P2X7, наблюдалось множество однонуклеотидных полиморфизмов (непатентные документы 13-16). Рецептор P2X7 согласно настоящему изобретению включает не только ген рецептора P2X7 дикого типа, но также рецептор P2X7, кодируемый мутантным геном рецептора P2X7, наблюдаемым в природе.

[0059]

Ткани или клетки, в которых рецептор P2X7 согласно настоящему изобретению экспрессируется в живом организме, включают, но конкретно не ограничиваются ими, например, макрофаги и моноциты на периферии и клетки, присутствующие в глиальных клетках, такие как микроглия и астроциты в центральной нервной системе (ЦНС) (патентный документ 5, непатентный документ 11). В целом боль следует пути: ноцицепторы (первичные нейроны нервных клеток) → задний рог спинного мозга (вторичные нейроны) → грудная клетка (третичные нейроны) → кора головного мозга.

Следовательно, рецептор P2X7 согласно настоящему изобретению, присутствующий в центральной системе (или центральной нервной системе, например, в головном и спинном мозге), такой как рецептор P2X7 в глиальных клетках, присутствующих в заднем роге спинного мозга или рядом с ним, является предпочтительным.

5 [0060]

(2) Активный ингредиент (соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7)

[0061]

Как описано выше, рецептор P2X7 экспрессируется в микроглии и т.п., которая находится в заднем роге спинного мозга, при этом сообщалось о его связи с
10 нейропатической болью. Например, сообщалось, что нейропатическая гиперчувствительность к механическим и термическим стимулам полностью исчезала в исследованиях модели лигатуры нервов с применением мышей с дефицитом рецептора P2X7 (непатентный документ 5). Также предполагалось, что рецептор P2X7 может являться мишенью для боли (непатентный документ 6).

15 [0062]

Следовательно, соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, может представлять собой соединение, которое мигрирует/проникает (или может мигрировать/проникать) в центральную систему (или центральную нервную систему, например, головной и спинной мозг).

20 [0063]

Кроме того, пациенты с диабетической периферической нейропатической болью (DPNP) согласно настоящему изобретению включают пациента с гаплотипом с мутацией в гене рецептора P2X7 типа усиления функции (тип GOF) на обеих хромосомах (в
25 дальнейшем такой пациент может называться пациентом с мутацией типа GOF с диабетической периферической нейропатической болью) и пациента с геном рецептора P2X7 гаплотипа с мутацией типа потери функции (тип LOF) на одной или обеих хромосомах (при этом, когда только одна хромосома имеет гаплотип LOF, другая хромосома имеет стандартный гаплотип; в дальнейшем такой пациент может называться пациентом с мутацией типа LOF с диабетической периферической нейропатической болью). В
30 результате сравнения пациента с мутацией типа GOF с диабетической периферической нейропатической болью с пациентом с мутацией типа LOF с диабетической периферической нейропатической болью с точки зрения степени боли было неожиданно

обнаружено, что боль у пациента с мутацией типа LOF с диабетической периферической нейропатической болью значительно меньше, чем боль у пациента с мутацией типа GOF с диабетической периферической нейропатической болью (пример 5 настоящей заявки).

[0064]

5 На основании изложенного выше активный ингредиент согласно настоящему изобретению представляет собой соединение, которое «ослабляет функцию рецептора P2X7» и не имеет конкретных ограничений при условии, что его применение обеспечивает облегчение нейропатической боли.

[0065]

10 В общем случае, известно, что рецептор P2X7 активируется под действием постоянной высокой концентрации внеклеточного АТФ с образованием неселективной пористой структуры, которая способствует притоку веществ массой примерно 900 Да и катионов, таких как ион натрия, ион кальция и ион калия (непатентный документ 12). Следовательно, подавление или предотвращение такой активации под действием АТФ и
15 последующего образования неселективной пористой структуры также можно рассматривать как один из вариантов «ослабления функции рецептора P2X7».

[0066]

Кроме того, рецептор P2X7 экспрессируется на поверхности некоторых типов клеток, в частности, на поверхности типов клеток, которые, как известно, участвуют в
20 воспалительных и иммунных процессах (патентный документ 5). Поскольку, например, активация рецептора P2X7 под действием внеклеточного АТФ приводит к высвобождению IL-1 β и IL-18, образованию гигантских клеток, дегрануляции и слущиванию L-селектина (патентный документ 5), подавление или предотвращение по меньшей мере части таких серий реакций также можно рассматривать как один из вариантов реализации «ослабления
25 функции рецептора P2X7».

[0067]

С другой стороны, также сообщалось, что болевое поведение, такое как аллодиния, подавляется антисмысловыми олигонуклеотидами и миРНК против рецепторов, таких как
30 рецепторы P2X3, принадлежащие к семейству рецепторов P2X типа ионных каналов, а также рецепторы P2X7 (непатентный документ 4). Следовательно, подавление или предотвращение экспрессии рецептора P2X7 также можно рассматривать как один из вариантов реализации «ослабления функции рецептора P2X7».

[0068]

В настоящем документе соединение, действующее как антагонист в отношении рецептора P2X7, способно подавлять или предотвращать активацию рецептора P2X7 под действием высокой концентрации АТФ и последующей каскадной реакции, и, таким образом, его можно предпочтительно использовать в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7 (непатентные документы 7-10 и патентные документы 1-5).

[0069]

Соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, может быть селективным в отношении рецептора P2X7 [т.е. селективным ингибирующим (или антагонистическим) агентом в отношении рецептора P2X7 или селективным ингибирующим (антагонистическим) лекарственным препаратом в отношении рецептора P2X7)].

[0070]

В настоящем документе молекула «соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7» не имеет конкретных ограничений, и примеры включают низкомолекулярное соединение, пептид, антитело и т.п.

[0071]

Рецептор P2X7 предпочтительно представляет собой соединение, характеризующееся высокой инфильтрацией в ткани, поскольку его экспрессия наблюдается в периферических тканях и центральной нервной системе (патентный документ 5 и непатентный документ 11). В частности, при действии «соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7» на рецептор P2X7, присутствующий в центральной нервной системе, предпочтительно, чтобы соединение пересекало гематоэнцефалический барьер, который представляет собой барьер для дальнейшего распространения из циркулирующей крови в центральную нервную систему.

[0072]

Примеры включают низкомолекулярное соединение, такое как соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, присутствующего в периферической нервной системе и центральной нервной системе.

Примеры низкомолекулярного соединения включают соединение с молекулярной массой примерно 800 или менее. Примеры верхнего предела молекулярной массы предпочтительно включают 600 или менее, 500 или менее и 450 или менее, при этом примеры нижнего предела молекулярной массы включают, но не ограничиваются ими, 10

или более, 50 или более и 100 и более. Наиболее предпочтительно, примеры включают низкомолекулярное соединение с молекулярной массой примерно от 100 до 450. В общем случае предполагается, что соединение с молекулярной массой 450 или менее будет пассивно проходить через гематоэнцефалический барьер (непатентный документ 21).

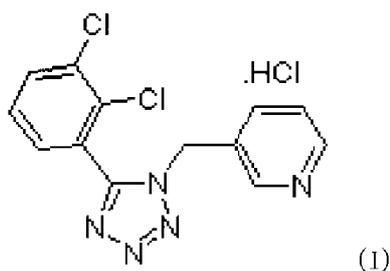
- 5 Подходящая липофильность такого соединения со значением cLogP (обычное логарифмическое значение коэффициента распределения октанол/вода) 3 или менее, а также низкая молекулярная масса указанного соединения становятся важными факторами с точки зрения проникновения через желудочно-кишечный мембранный барьер и приводят к оптимизации прохождения через гематоэнцефалический барьер (непатентный документ 21).

10 [0073]

- Более конкретно, предпочтительные примеры включают 1) амидное производное пироглутаминовой кислоты (непатентный документ 7), 2) соединение, представленное следующей формулой (I) (непатентный документ 8), 3) N-(1-{{(цианоимино)(5-хинолиниламино)метил}амино}-2,2-диметилпропил)-2-(3,4-диметоксифенил)ацетамид (непатентный документ 9) и 4) низкомолекулярное соединение с антагонистической активностью в отношении рецептора P2X7, такое как соединение, представленное следующей формулой (II) (JNJ 47965567; непатентный документ 10), в качестве «низкомолекулярного соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7».

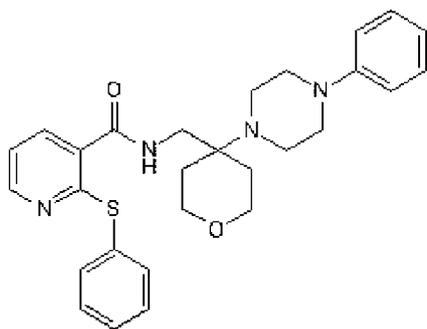
[0074]

20 [Chem. 1]



[0075]

[Chem. 2]



(II)

[0076]

Более предпочтительные примеры включают соединения, описанные в патентном документе 5, в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, поскольку такие соединения обладают ингибирующей активностью *in vitro* в отношении рецептора P2X7. Конкретные примеры соединения включают следующие соединения или их соли:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 1);

10 (5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 2);

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 3);

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 4);

15 (5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 5)

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 6);

20 (5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 7);

(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 8);

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 9); и

25 (5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид (соединение 10).

Соли предложенного соединения предпочтительно представляют собой

фармацевтически приемлемую соль. Следует понимать, что для применения в лекарственном средстве соли соединений согласно настоящему изобретению должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли очевидны для специалиста в данной области техники и включают соли, описанные в J. Pharm. Sci, 66, 1-19, 1977, такие как соли присоединения кислоты, полученные с применением неорганических кислот, например, соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, азотной кислоты или фосфорной кислотой; и соли, полученные с применением органических кислот, например, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, фумаровой кислоты, лимонной кислоты, винной кислоты, бензойной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты или нафталинсульфоновой кислоты.

[0077]

Среди соединений, описанных в патентном документе 5, авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение 7 или соединение 10 соответствует низкомолекулярному соединению, демонстрирующему подходящее распределение в крови, головном и спинном мозге (примеры 1 и 7). Соответственно, авторы настоящего изобретения считают, что соединение 7 или соединение 10, соединения, подобные указанным соединениям, и их соли (например, соединения, описанные в патентном документе 5, такие как соединения 1-6, 8, 9 и их соли) могут в достаточной степени оказывать воздействие на иммунные клетки (например, макрофаги), присутствующие в крови человека, и на ткани/клетки (например, микроглию, астроциты), присутствующие в центральной нервной системе.

[0078]

На основании изложенного выше наиболее предпочтительные примеры включают соединение 7 или соединение 10 или их соль в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7. Кроме того, наиболее предпочтительные примеры включают соединение 7 в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7. Кроме того, наиболее предпочтительные примеры включают соединение 10 в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7.

[0079]

Следует отметить, что с помощью обычного способа анализа *in vitro* можно

подтвердить, ослабляет ли определенное соединение функцию рецептора P2X7 или нет.

[0080]

Например, в клетках, в которых стабильно экспрессируется рецептор P2X7, функциональную активность предложенного соединения можно определить путем измерения изменений концентрации внутриклеточного кальция с применением Ca^{2+} -чувствительного флуоресцентного красителя. Путем оценки влияния добавления предложенного соединения в систему анализа на функцию можно подтвердить, ослабляет ли указанное соединение функцию рецептора P2X7 человека или нет (патентный документ 5). В настоящем документе предпочтительные примеры включают Fluo4 и Fura2 в качестве флуоресцентного Ca^{2+} -индикатора.

[0081]

Альтернативно, можно одновременно или вместо использовать систему анализа, в которой реагент для флуоресцентного окрашивания нуклеиновых кислот YO-PRO-1 встраивается в клетки, стабильно экспрессирующие рецептор P2X7.

15 [0082]

Способ активации рецептора P2X7 в указанных клетках не имеет конкретных ограничений, и в качестве такого способа предпочтительные примеры включают стимуляцию посредством VzATP (3'-O-(4-бензоил)бензоил-АТФ).

[0083]

20 (3) Диабетическая периферическая нейропатическая боль и т.п.

[0084]

(3-1) Нейропатическая боль

[0085]

В общем случае нейропатическую боль определяют как «боль, вызванную поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы», при этом, как известно, такая боль возникает, когда в любом из ноцицептивных сигнальных путей, проходящих от периферических нервов к головному мозгу, имеется поражение или заболевание (непатентный документ 1).

[0086]

30 Кроме того, ноцицептивную боль обычно определяют как «боль, вызванную возбуждением ноцицептивных рецепторов вследствие существенного или потенциального повреждения живых тканей, отличных от нервной ткани» (непатентный документ 1).

[0087]

Заболевания, связанные с болью, подразделяют на две широкие категории, ноцицептивную боль и нейропатическую боль, но оба состояния представляют собой понятия, которые можно смешивать, поскольку воспаление в нервной ткани может возбуждать ноцицептивные рецепторы, что вызывает боль (документ 1, не относящийся к проблемам боли). Фактически, под послеоперационной болью (PSP), которую классифицируют как нейропатическую боль, понимают боль, которая сочетает нейропатический и ноцицептивный компоненты, при этом такую смешанную боль также включают в нейропатическую боль согласно настоящему изобретению.

10 [0088]

Нейропатическую боль подразделяют на две широкие категории, периферическую нейропатическую боль и центральную нейропатическую боль, в зависимости от места повреждения нервов, при этом известные причины включают метаболические заболевания, обусловленные питанием, травматические заболевания, ишемические заболевания, аддиктивные заболевания, наследственные заболевания, инфекционные заболевания, компрессионные/странгуляционные заболевания, иммунные заболевания, неопластические заболевания, дегенеративные заболевания. Однако при нейропатической боли согласно настоящему изобретению не имеется различия между периферической и центральной болью, при этом причина боли не имеет конкретных ограничений. Предпочтительные примеры включают периферическую нейропатическую боль в качестве нейропатической боли.

[0089]

Примеры включают постгерпетическую невралгию (PHN), посттравматическую периферическую нейропатическую боль, диабетическую периферическую нейропатическую боль (DPNP), невралгию тройничного нерва (TGN), нейропатическую боль после повреждения спинного мозга, периферическую нейропатическую боль, вызванную химиотерапией (CIPNP; или также называемую CIPN) и послеоперационную боль (PSP) в качестве нейропатической боли согласно настоящему изобретению. Предпочтительные примеры нейропатической боли включают DPNP или PSP.

30 [0090]

Опоясывающий лишай представляет собой вирусное заболевание, которое обычно развивается в основном у взрослых и известно как заболевание, вызывающее боль и сыпь

(эритему и волдыри) по линии прохождения периферических нервов в результате активации вируса ветряной оспы (HZ), притаившегося в ганглиях, при ослабевании иммунитета организма по какой-то причине. Основными симптомами опоясывающего лишая являются боль и сыпь. Боль проявляется вдоль прохождения нерва, вызывается вирусом HZ и описывается как невыносимая боль, жгучая боль, боль как от уколов иголками, стягивающая боль и т.п. Боль может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет или более даже после исчезновения сыпи, при этом считается, что такая невралгия возникает в результате дегенерации нервов, которые были серьезно повреждены вирусом HZ, и называется постгерпетической невралгией (PHN).

10 [0091]

(3-2) Диагностика нейропатической боли

[0092]

Существующие руководящие документы по оценке/диагностике нейропатической боли включают руководства Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Международной ассоциации по изучению боли (IASP), кроме того, рекомендован диагностический алгоритм (система оценок), созданный Специальной группой по проблемам нейропатической боли (NeuPSIG) IASP (документ 1, не относящийся к проблемам боли). Был предложен способ оценки/диагностики нейропатической боли, основанный на таком же диагностическом алгоритме, не зависящий от поражения или заболевания, вызывающего нейропатическую боль, который широко используют в качестве действующего международного стандарта для диагностики нейропатической боли (непатентный документ 1).

[0093]

Тесты для оценки неврологических поражений или расстройств, которые объясняют нейропатическую боль, включают способы визуальной диагностики (МРТ, КТ), нейрофизиологические тесты (исследование проводимости нервов, рефлексы тройничного нерва, индуцированные лазером потенциалы (LEPs), конфокальная микроскопия роговицы (ССМ), биопсия кожи и т.п. (непатентный документ 1).

[0094]

30 В целом нейропатическая боль вызывает характерную боль, отличную от ноцицептивной боли. Указанная боль включает спонтанную боль (постоянную или периодическую) или боль, вызванную стимулом (аллодинию и гипералгезию),

локализованную в области, соответствующей поврежденной области иннервации, и характеризуется сочетанием различных чувствительных расстройств, вызванных повреждением нерва (непатентный документ 1).

[0095]

5 В качестве вспомогательных средств для диагностики известны различные инструменты скрининга (опросник ID Pain, NPQ (опросник нейропатической боли), опросник DETECT, LANSS (Лидская шкала оценки нейропатической боли), опросник DN4) (непатентный документ 1).

[0096]

10 (3-3) Оценка интенсивности нейропатической боли

[0097]

В настоящем изобретении способ оценки интенсивности нейропатической боли не имеет конкретных ограничений, и предпочтительные примеры включают VAS (визуальную аналоговую шкалу) и NRS (числовую рейтинговую шкалу) (непатентные документы 18-19).

15 [0098]

В общем случае, при применении NRS боль подразделяют на 11 пунктов от 0 до 10, и пациента просят оценить боль в баллах, где 0 соответствует отсутствию боли и 10 соответствует самой сильной боли, которую можно представить, а при применении VAS пациента просят отметить место, указывающее на степень боли, при этом левый конец 100 мм линии соответствует «отсутствию боли», а правый конец соответствует «самой сильной боли». Оценка может быть основана на субъективном мнении такого пациента и может представлять собой, например, способ с применением устройства для количественной оценки или анализа восприятия или ощущения боли (например, прибор Pain Vision PS-2100; производимый компанией Nirpro) (непатентный документ 19).

25 [0099]

Поскольку боль субъективна, стандартной практикой является оценка боли, о которой пациент сообщает сам, но медицинский работник может оценить интенсивность боли пациента от имени пациента (STAS-J (японская версия краткой формы опросника Мак-Гилла по установлению интенсивности боли)). Кроме того, VAS и NRS предпочтительно использовать для пациентов с легким снижением когнитивных функций с MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) примерно 18 баллов и более, а NRS предпочтительно использовать для пациентов с умеренным снижением когнитивных

функций с MMSE от 10 до 17 баллов (2. Comprehensive assessment of pain, Guidelines for drug therapy for cancer pain, 2010 edition).

[0100]

(3-4) Диабетическая периферическая нейропатическая боль

5 [0101]

Диабетическая периферическая нейропатия (DPN) является общим термином для различных периферических нейропатий, обнаруживаемых у пациентов с диабетом, и представляет собой периферическую нейропатию, вызванную недостаточным действием инсулина или хроническим гипергликемическим состоянием. Считается, что диабетическая периферическая нейропатия развивается вследствие двух основных факторов, расстройства метаболизма периферических нервов и ангиопатии, вызванной гипергликемией, при этом предложены различные гипотезы такого развития, включающие накопление внутринейронного сорбита вследствие повышенного метаболизма полиолов, гликирование белков, свободные радикалы, аномалии нейротрофических факторов и нейроишемию вследствие микроангиопатии (непатентный документ 2).

[0102]

Кроме того, диабетическую периферическую нейропатию (DPN) часто клинически классифицируют согласно классификации Томаса. В настоящем документе ее подразделяют на четыре типа: «гипергликемическая нейропатия», «симметричная полинейропатия», «локальная и мультифокальная нейропатия» и «смешанный тип» (непатентный документ 17).

[0103]

Гипергликемическая нейропатия относится к состоянию, характеризующемуся ощущением укола иглой в стопу, которое наблюдается у пациентов со стойкими гипергликемическими состояниями. Поскольку такое онемение или боль можно облегчить путем улучшения гликемического контроля, считается, что гипергликемическая нейропатия является физиологическим или функциональным симптомом на фоне изменений функции каналов вследствие гипергликемии. Следовательно, гипергликемическую нейропатию возможно более уместно называть гипергликемическим болезненным состоянием, а не истинной периферической нейропатией. С другой стороны, в первоначальном смысле рекомендуется подразделять периферическую нейропатию, сопровождающуюся разрушением периферических нервных волокон, на две широкие категории, симметричное

расстройство и асимметричное расстройство (непатентный документ 17). Однако даже в случае гипергликемической нейропатии считается, что путь передачи боли от периферии в головной мозг воспроизводится через вторичное ощущение боли. Следовательно, диабетическая периферическая нейропатия согласно настоящему изобретению
5 представляет собой понятие, которое полностью включает гипергликемическую нейропатию.

[0104]

Тип симметричного расстройства обычно называют симметричной полинейропатией. В настоящем документе симметричная полинейропатия является
10 наиболее важной целью в области изучения диабетической периферической нейропатии, поскольку неприятные симптомы нарушения чувствительности и образование поражений стопы не только влияют на качество жизни (QOL), но также в тяжелых случаях сердечно-сосудистые события вследствие вегетативной дисфункции сокращают прогноз жизни (непатентный документ 17). Симметричная полинейропатия составляет основной
15 компонент диабетической периферической нейропатии согласно настоящему изобретению.

[0105]

Аллодиния, гиперчувствительность, жгучая боль, боль, вызывающая ощущение застрявшей в теле фасолины, боль, похожая на онемение, и т.п. часто наблюдаются в течение всей нейропатической боли, при этом последующая колющая боль, пронзающая боль и
20 скручивающая боль часто наблюдаются в качестве характерной боли при диабетической периферической нейропатической боли.

[0106]

(4) Облегчение/лечение диабетической нейропатической боли и т.д.

[0107]

25 (4-1) Облегчение нейропатической боли

[0108]

В настоящем изобретении облегчение нейропатической боли означает включительно, что по меньшей мере один симптом, выбранный из интенсивности, частоты, продолжительности боли и свойства нейропатической боли, меняется на состояние,
30 характеризующееся уменьшением, ослаблением, сокращением продолжительности, облегчением, ремиссией или исчезновением боли.

[0109]

Например, когда прием лекарственного средства согласно настоящему изобретению или введение активного ингредиента согласно настоящему изобретению снижает интенсивность нейропатической боли, которая наблюдалась до приема или введения указанного лекарственного средства, считают, что имеет место облегчение 5 нейропатической боли. Снижение интенсивности нейропатической боли можно определить, например, на основе разницы оценок в баллах NRS до и после приема лекарственного средства. Руководящие документы Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Специальной группы по проблемам нейропатической боли (NeuPSIG) IASP отдают приоритет уменьшению интенсивности боли, а не многофакторной оценке боли. 10 Примером уменьшения или устранения интенсивности боли может предпочтительно являться облегчение нейропатической боли согласно настоящему изобретению.

[0110]

Альтернативно, например, перед приемом лекарственного средства согласно настоящему изобретению или перед введением активного ингредиента согласно 15 настоящему изобретению природа нейропатической боли представляет собой «аллодинию», «гипералгезию» или «пронзающую боль». Затем, после приема лекарственного средства согласно настоящему изобретению, если природа нейропатической боли сохраняется только в виде «аллодинии» и «гипералгезии», считают, что имеет место облегчение нейропатической боли.

20 [0111]

Если при приеме лекарственного средства согласно настоящему изобретению или при введении активного ингредиента согласно настоящему изобретению уменьшается количество мест, в которых ощущалась нейропатическая боль до такого приема или введения, можно считать, что имеет место облегчение нейропатической боли.

25 [0112]

(4-2) Лечение нейропатической боли

[0113]

В настоящем изобретении лечение нейропатической боли может означать облегчение (или может быть связано с облегчением) нейропатической боли. Например, это может также 30 означать, что облегчение нейропатической боли может обеспечить сон ночью, не нарушаемый болью, устранение боли в покое, устранение боли при движении тела и т.п.

[0114]

В настоящее время в качестве показателя терапевтической эффективности используют NNT (числовое значение, указывающее, скольким пациентам необходимо ввести лекарственный препарат, чтобы обеспечить у одного пациента снижение боли на 50%), при этом указанный показатель также можно использовать в настоящем изобретении.

5 Например, сообщалось, что в случае периферической нейропатической боли такой показатель трициклических антидепрессантов составляет примерно 3,1 а агентов, связывающих субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$, составляет 4,7 (патентный документ 6).

[0115]

10 (4-3) Облегчение диабетической нейропатической боли

[0116]

В настоящем изобретении описанную выше концепцию облегчения нейропатической боли можно применять для облегчения диабетической нейропатической боли.

15 [0117]

Основным компонентом диабетической нейропатической боли является боль, связанная с симметричной полинейропатией, но при боли, связанной с симметричной полинейропатией, обычно клинически доминируют сенсорная нейропатия и вегетативная нейропатия, после которых часто с задержкой следуют клинические симптомы моторной

20 нейропатии. В целом позитивные симптомы (тупая (англ. dust)/жалящая/покалывающая/жгучая боль) наблюдаются на ранней стадии заболевания, а негативные симптомы часто возникают по мере прогрессирования заболевания. Когда диабетическая нейропатическая боль согласно настоящему изобретению представляет собой боль, связанную с симметричной полинейропатией, предпочтительные примеры

25 включают указанный положительный симптом в качестве боли.

[0118]

(5) Субъект для введения

[0119]

(5-1) Пациент с нейропатической болью с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7, с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 или с неизменной функцией рецептора P2X7

30

[0120]

Сообщалось, что мутации в человеческом гене рецептора P2X7, кодирующем рецептор P2X7, вызывают изменения функции и экспрессии рецептора P2X7, такие как изменения транспорта рецептора, связывания АТФ, функции канала и структуры пор, что приводит к таким фенотипам, как фенотип с потерей функции (тип LOF) и фенотип с усилением функции (тип GOF). Кроме того, указано, что мутации в гене рецептора P2X7 могут быть связаны с болевой чувствительностью у людей (непатентный документ 11). В частности, сообщалось о множестве однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) гена рецептора P2X7 (непатентные документ 13-16).

[0121]

Таким образом, пациент согласно настоящему изобретению не имеет конкретных ограничений при условии, что указанный пациент является пациентом, имеющим симптом нейропатической боли (пациент с нейропатической болью), но включает пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7, пациента с неизменной функцией рецептора P2X7 или пациента с мутацией типа потери функции рецептора P2X7. Предпочтительные примеры субъекта для введения включают пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.

[0122]

(A) Однонуклеотидный полиморфизм гена рецептора P2X7

[0123]

Однонуклеотидный полиморфизм гена рецептора P2X7 согласно настоящему изобретению не имеет конкретных ограничений, при этом примеры включают 11 типов однонуклеотидных полиморфизмов, описанных в непатентном документе 15. В таблице 1 показаны четыре типичных однонуклеотидных полиморфизмов, которые связаны с миссенс-мутациями и, как предполагается, связаны с болью как фенотипом.

[0124]

[Таблица 1]

rsID	Нуклеотидная мутация	Сайт мутации для дикого типа в нуклеотидной последовательности,	Аминокислотная мутация	Сайт мутации в аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID

		представленной в SEQ ID NO: 1 (*)		NO: 2
rs208294	C>T	489	His>Tyr	155
rs7958311	G>A	835	Arg>His	270
rs1718119	G>A	1068	Ala>Thr	348
rs3751143	A>C	1513	Glu>Ala	496

(*) CDS (кодирующая последовательность): с 27-го по 1814-й (кодирующая область представляет собой число, полученное путем вычитания 26 из соответствующего числа.)

[0125]

- 5 Функция рецептора P2X7, в котором имел место полиморфизм каждого отдельного нуклеотида, и частота полиморфизма (частота минорного аллеля) были описаны следующим образом (непатентные документы 13 и 15).

[0126]

[Таблица 2]

rsID	Нуклеотидная мутация	Функция (непатентные документы 13 и 15)	Частота минорного аллеля (непатентный документ 15)
rs208294	C>T	мутация типа усиления функции (тип GOF)	T=0,439
rs7958311	G>A	мутация типа потери функции (тип LOF)	A=0,255
rs1718119	G>A	мутация типа усиления функции (тип GOF)	A=0,400
rs3751143	A>C	мутация типа потери функции (тип LOF)	C=0,175

10

[0127]

(B) Пациент с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (тип GOF)

[0128]

- 15 В настоящем изобретении диплотип с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 характеризуется геном рецептора P2X7, в котором оба из двух генов (аллелей)

рецептора P2X7, расположенные на каждой из гомологичных хромосом, полученных от определенного пациента, имеют мутации типа усиления функции (гаплотип с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7), и, как следствие, это означает состояние, при котором функция мутантного рецептора P2X7 усилена.

5 Пациент с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (тип GOF) представляет собой пациента, имеющего диплотип (пару гаплотипов), при котором мутация типа усиления функции происходит в локусе гена рецептора P2X7, и в результате, когда мутантный рецептор P2X7 находится в состоянии усиленной функции, пациента можно рассматривать как пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (пациента
10 с мутацией типа GOF). Более конкретно, когда оба из двух генов (аллелей) рецептора P2X7, расположенных на каждой из гомологичных хромосом, полученных от пациента, имеют гаплотип с мутацией типа GOF рецептора P2X7, показанный ниже, пациента можно назвать пациентом с мутацией типа GOF.

Примеры гаплотипов с мутацией типа GOF включают гаплотипы, степень
15 изменчивости которых относительно функции гаплотипов дикого типа составляет 160% или более, более предпочтительно 170% или более, еще более предпочтительно 180% или более и особенно предпочтительно 190% или более, и наиболее предпочтительно 200% или более в качестве функции рецептора P2X7, измеренной с помощью анализа *in vitro* (способ анализа с применением Yo-Pro-1). Примеры гаплотипа с мутацией типа GOF включают
20 гаплотипы (№№ 1-4), показанные в таблице 3, при которых функция рецептора P2X7 составляет 160% или более.

[0129]

Например, когда у определенного пациента ген рецептора P2X7, расположенный на одной из гомологичных хромосом, представляет собой гаплотип № 1 в таблице 3, а ген
25 рецептора P2X7, расположенный на другой хромосоме, представляет собой гаплотип № 3 в таблице 3, можно установить, что указанный пациент является пациентом с мутацией типа GOF рецептора P2X7.

[0130]

(C) Пациент с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 (тип LOF)

30 [0131]

В настоящем изобретении диплотип с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 означает состояние, при котором функция рецептора P2X7, кодируемого геном

рецептора P2X7, вызывающим мутацию типа потери функции рецептора P2X7, ослаблена, при этом диплотип с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 включает два гена (аллеля) рецептора P2X7, расположенных на каждой гомологичной хромосоме, полученной от определенного пациента,

5 1) ген рецептора P2X7, в котором они оба имеют мутации типа потери функции рецептора P2X7 (гаплотип с мутацией типа LOF рецептора P2X7), или

 2) один ген представляет собой ген рецептора P2X7, который вызывает одну мутацию типа потери функции рецептора P2X7 (гаплотип с мутацией типа LOF рецептора P2X7), а другой ген представляет собой ген с неизменной функцией рецептора P2X7
10 (гаплотип рецептора P2X7 стандартного типа).

[0132]

Когда пациент с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 (тип LOF) представляет собой либо 1) пациента, имеющего диплотип (пару гаплотипов) с мутацией типа LOF в локусе гена рецептора P2X7, либо

15 2) пациента, у которого одна хромосома имеет гаплотип с мутацией типа потери функции в локусе гена рецептора P2X7, а другая хромосома имеет гаплотип рецептора P2X7 стандартного типа, и который характеризуется состоянием, при котором функция мутантного рецептора P2X7 ослаблена, такого пациента можно рассматривать как пациента с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 (пациент с мутацией типа LOF). Более
20 конкретно, когда 1) оба из двух генов (аллели) рецептора P2X7, расположенные на каждой из гомологичных хромосом, полученных от пациента, проявляют гаплотип с мутацией типа LOF рецептора P2X7, показанный ниже, или 2) один ген имеет гаплотип с мутацией типа LOF, а другой ген имеет гаплотип стандартного типа, такого пациента можно рассматривать как пациента с мутацией типа LOF.

25 Примеры гаплотипов с мутацией типа LOF включают гаплотипы, степень изменчивости которых в отношении функции гаплотипов дикого типа составляет 80% или менее, более предпочтительно 70% или менее, еще более предпочтительно 60% или менее, и особенно предпочтительно 50% или менее, и наиболее предпочтительно 40% или менее в качестве функции рецептора P2X7, измеренной с помощью анализа *in vitro* (способ анализа
30 с применением Yo-Pro-1). Примеры гаплотипа с мутацией типа LOF включают гаплотипы (№№ 13-16), показанные в таблице 3, в которых функция рецептора P2X7 составляет 40% или менее.

Примеры гаплотипов стандартного типа включают гаплотипы, верхний предел которых составляет 200% или менее, более предпочтительно 190% или менее, еще более предпочтительно 180% или менее, и особенно предпочтительно 170% или менее, и наиболее предпочтительно 160% или менее, 150% или менее, или 140% или менее, и нижний предел которых составляет 40% или более, более предпочтительно 50% или более, еще более предпочтительно 60% или более, и особенно предпочтительно 70% или более, и наиболее предпочтительно 80% или более, 90% или более, или 100% или более в качестве функции рецептора P2X7, измеренной с помощью анализа *in vitro* (способ анализа с применением Yo-Pro-1). Примеры гаплотипа стандартного типа включают гаплотипы (№№ 7-12), показанные в таблице 3, в которых функция рецептора P2X7 составляет более 40% и менее 120% или менее.

[0133]

Например, когда у определенного пациента ген рецептора P2X7, расположенный на одной из гомологичных хромосом, представляет собой гаплотип № 15 в таблице 3, а ген рецептора P2X7, расположенный на другой хромосоме, представляет собой гаплотип № 16 в таблице 3, такого пациента определяют как пациента с мутацией типа потери функции рецептора P2X7.

[0134]

(D) Пациент с неизменной функцией рецептора P2X7

[0135]

Кроме того, в настоящем изобретении пациент с неизменной функцией рецептора P2X7 (стандартный тип) не имеет конкретных ограничений при условии, что указанный пациент является пациентом, отличным от пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (тип GOF) или пациента с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 (тип LOF). Типичные примеры пациента с неизменной функцией рецептора P2X7 включают пациента, у которого оба из двух генов (аллелей) рецептора P2X7, расположенных на каждой гомологичной хромосоме, полученной от определенного пациента, представляют собой гены рецептора P2X7 дикого типа.

[0136]

(E) Способ оценки влияния комбинации однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на функцию рецептора P2X7

[0137]

Когда в гене рецептора P2X7 происходит мутация, специалист в данной области техники может легко подтвердить функцию мутантного рецептора P2X7 с помощью общепринятого способа.

[0138]

5 Например, функцию рецептора P2X7 можно измерить путем измерения изменения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} при стимуляции посредством VzATP с применением флуоресцентного индикатора, обладающего высокой чувствительностью к Ca^{2+} в клетках, стабильно экспрессирующих ген рецептора P2X7 (патентный документ 5). Альтернативно, можно одновременно или вместо использовать систему анализа, в которой реагент для
10 флуоресцентного окрашивания нуклеиновых кислот YO-PRO-1 встраивается в клетки, стабильно экспрессирующие рецептор P2X7.

[0139]

Авторы настоящего изобретения оценили влияние комбинации однонуклеотидного полиморфизма в гене рецептора P2X7 на функцию рецептора P2X7 для всех комбинаций,
15 характеризующихся наличием или отсутствием мутации ($2 \times 2 \times 2 \times 2 = 16$ паттернов), в четырех типах однонуклеотидных полиморфизмов, упомянутых выше (пример 4). В частности, рецептор P2X7, экспрессируемый комбинацией rs208294 = C, rs7958311 = G, rs17181119 = G и rs3751143 = A, был определен как гаплотип дикого типа, при этом значение указанного рецептора P2X7 с гаплотипом дикого типа, стимулируемого с
20 помощью 300 мкМ VzATP, измеряли в каждом измерительном планшете в качестве эталона. Используя такое значения как 100%, оценивали функцию каждой комбинации рецепторов P2X7. Кроме того, на измерительный планшет для гаплотипа дикого типа помещали эталонную лунку и представляли функцию гаплотипа дикого типа с измеренным значением эталонной лунки как 100%. В качестве результата приводили среднее значение, измеренное
25 три раза при $n = 3$.

[0140]

[Таблица 3]

№	rsID и его нуклеотид (*)	Функция рецептора P2X7 при анализе <i>in vitro</i> (способ анализа с применением Yo-Pro-1) (%)

	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	T (хорошая)	A (плохая)	A (хорошая)	A	294,8
2	T (хорошая)	G	A (хорошая)	A	287,4
3	C	G	A (хорошая)	A	249,6
4	C	A (плохая)	A (хорошая)	A	224,0
5	T (хорошая)	A (плохая)	G	A	154,7
6	T (хорошая)	G	G	A	146,0
7	T (хорошая)	A (плохая)	A (хорошая)	C (плохая)	118,8
8	C	G	G	A	110,3
9	T (хорошая)	G	A (хорошая)	C (плохая)	98,7
10	C	A (плохая)	A (хорошая)	C (плохая)	97,7
11	C	A (плохая)	G	A	93,7
12	C	G	A (хорошая)	C (плохая)	82,9
13	T (хорошая)	G	G	C (плохая)	35,8
14	T (хорошая)	A (плохая)	G	C (плохая)	32,4
15	C	G	G	C (плохая)	21,4
16	C	A(плохая)	G	C (плохая)	21,0

(*) Согласно непатентным документам 13 и 15, «хорошая» или «плохая» добавляют к мутации типа усиления функции или мутации типа потери функции, соответственно.

[0141]

5 На основе полученных результатов, с учетом общего заключения специалиста в данной области техники, например, экспериментальных ошибок и характеристик анализа, в примере 4 определено, что №№ 1-4, функция рецептора P2X7 которых составляет 200% или более, представляют собой гаплотип с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (гаплотип с мутацией типа GOF.); №№ 7-12, функции которых сосредоточены в
10 диапазоне +/-20% относительно функций гаплотипа дикого типа, представляют собой стандартный гаплотип; и №№ 13-16, функция рецептора P2X7 которых составляет менее 40%, представляют собой гаплотип с мутацией типа потери функции (гаплотип с мутацией типа LOF).

[0142]

(5-2) Пациент с диабетической периферической нейропатией и т.п.

[0143]

Субъект для введения лекарственного средства согласно настоящему изобретению не имеет конкретных ограничений при условии, что указанный человек является пациентом с диабетической периферической нейропатией или т.п., при этом примеры могут включать человека, страдающего любым заболеванием, выбранным из «гипергликемической нейропатии», «симметричной полинейропатии», «локальной и мультифокальной нейропатии» и «смешанного типа» согласно классификации Томаса. Кроме того, общие сведения о пациенте, такие как возраст, пол, рост, масса, сопутствующие заболевания и основные заболевания, также не имеют конкретных ограничений.

[0144]

Кроме того, субъектом для введения лекарственного средства согласно настоящему изобретению может быть пациент с диабетической периферической нейропатией или т.п., имеющий мутацию типа усиления функции рецептора P2X7, неизмененную функцию рецептора P2X7 или мутацию типа потери функции рецептора P2X7. Предпочтительные примеры субъекта для введения включают пациента с диабетической периферической нейропатией и т.д., имеющего мутацию типа усиления функции рецептора P2X7 или неизмененную функцию рецептора P2X7, особенно мутацию типа усиления функции рецептора P2X7.

[0145]

(6) Способ введения (путь введения/частота введения/доза и т.п.)

[0146]

Путь введения лекарственного средства согласно настоящему изобретению не имеет конкретных ограничений и может представлять собой пероральное введение или парентеральное введение. Примеры парентерального введения включают ректальное введение, трансдермальное введение, подкожное введение, внутривенное введение, внутримышечное введение, введение с применением глазных капель, введение с применением капель в нос, внутривенное введение, интратекальное введение и т.п.

[0147]

Доза и частота введения лекарственного средства согласно настоящему изобретению могут быть определены врачом и т.п. Например, дозу и частоту введения можно скорректировать соответствующим образом в зависимости от активного ингредиента,

течения болезненного состояния и расстройств, возраста, массы, основного заболевания, причины заболевания и т.п.

[0148]

При применении лекарственного средства согласно настоящему изобретению
5 [например, когда соединение, описанное в патентном документе 5, такое как соединение 7 или его соль, используют в качестве соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7 (активный ингредиент)], предпочтительные примеры дозы/применения включают активный ингредиент в диапазоне доз от примерно 0,05 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг или от примерно 10 мг до примерно 500 мг один раз в
10 сутки или по меньшей мере один раз в сутки, например, 2, 3 или 4 раза в сутки.

[0149]

При введении пациенту лекарственного средства согласно настоящему изобретению можно подтвердить, имеет ли пациент мутацию типа усиления функции рецептора P2X7 или мутацию типа потери функции рецептора P2X7 или нет, например, с помощью
15 генотипирования.

[0150]

В общем случае, генотипирование известно как способ обнаружения различий генотипов (комбинаций аллелей и т.п.) путем идентификации последовательности ДНК определенного человека с помощью секвенирования ДНК и т.п., а затем путем сравнения
20 такой последовательности ДНК с последовательностью ДНК другого человека, и может быть проведено общепринятым способом (непатентный документ 15).

[0151]

В частности, например, у пациента отбирают образец (например, периферическую венозную кровь), при этом образец для генотипирования можно получить общепринятым
25 способом путем выделения и амплификации ДНК из отобранного образца. Затем полученный образец помещают на чип, на котором иммобилизован известный фрагмент ДНК, после чего можно осуществить генотипирование путем гибридизации ДНК в образце с известным фрагментом ДНК.

[0152]

В качестве альтернативы, например, взятие у пациента образца (например, периферическую венозную кровь), выделение ДНК из отобранного образца общепринятым
30 способом, затем смешивание образца, содержащего выделенную ДНК, набора праймеров

для ПЦР и зонда TaqMan (зарегистрированный товарный знак), соответствующего однонуклеотидному полиморфизму ДНК (в том числе комплементарной последовательности мутантной ДНК), и, в заключении, проведение ПЦР позволяет обнаружить однонуклеотидный полиморфизм зонда.

5 [0153]

Примеры однонуклеотидной мутации ДНК включают rS208294 (H155Y), rS7958311 (R270H), rS17181119 (A348T) и rS3751143 (E496A). Альтернативно, предпочтительные примеры мутации ДНК по одному основанию (от 0 до 4 мутаций по одному основанию в гене P2X7) включают мутацию по одному основанию, описанную №№ 1-16 в таблице 3.

10 [0154]

(7) Способ введения (комбинированное применение)

[0155]

В соответствии с протоколом лечения, представленным Японским обществом нейротерапии, с учетом одобрения и доступности в Японии со ссылкой на рекомендации, представленные Международным обществом боли в 2007 году, примеры соединения включают трициклические антидепрессанты (ТСА), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRIs), препараты, связывающие субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$, и местные анестетики (лидокаин для местного применения) в качестве препаратов первой линии; опиоидные анальгетики в качестве препаратов второй линии; и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), антиаритмические средства и капсаицин в качестве препаратов третьей линии (патентный документ б). Также можно упомянуть рекомендации IASP (Lancet Neurol. 2015 февраль; 14 (2): 162-73).

[0156]

В настоящем изобретении активный ингредиент согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другим болеутоляющим соединением (например, соединением для облегчения нейропатической боли, отличным от соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, пример которого приведен в варианте реализации 2, описанном далее). Предпочтительные примеры соединений, которые можно использовать в комбинации, не имеют конкретных ограничений и включают следующие соединения.

30 [0157]

(7-1) Трициклический антидепрессант (ТСА)

Амитриптилин, имипрамин, кломипрамин, нортриптилин и дезипрамин

(непатентный документ 1)

[0158]

(7-2) Ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI)

Дулоксетин и венлафаксин (непатентный документ 1)

5 [0159]

(7-3) Лекарственный препарат, связывающий субъединицы кальциевых каналов $\alpha_2\delta$

Прегабалин и габапентин (непатентный документ 1)

[0160]

(7-4) Местные анестетики

10 Лидокаин для местного применения (патент документ 6)

[0161]

(7-5) Экстракт воспаленной кожи кролика, инокулированного вирусом коровьей оспы (непатентный документ 1)

[0162]

15 (7-6) Опиоидные анальгетики

Трамадол, комбинированный лекарственный препарат трамадол/ацетаминофен, бупренорфин, фентанил и морфин

[0163]

20 Лекарственное средство, содержащее по меньшей мере одно из перечисленных соединений, можно вводить в течение определенного периода времени или после определенного периода времени, при этом можно принимать комбинированный лекарственный препарат, содержащий по меньшей мере одно из указанных соединений и активный ингредиент согласно настоящему изобретению. Применение указанных соединений можно осуществлять согласно общепринятому способу (непатентный документ 25 1).

[0164]

(8) Лекарственное средство

[0165]

30 Лекарственное средство можно получить путем смешивания эффективного количества активного ингредиента согласно настоящему изобретению с различными фармацевтическими добавками, подходящими для такого препарата, такими как вспомогательные вещества, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества и

т.п. Кроме того, указанное лекарственное средство можно использовать для педиатрических пациентов, гериатрических пациентов или в серьезных случаях путем соответствующего изменения эффективного количества активного ингредиента согласно настоящему изобретению, состава и/или различных фармацевтических добавок.

5 [0166]

2. Вариант реализации 2

[0167]

Другой вариант реализации лекарственного средства согласно настоящему изобретению представляет собой лекарственное средство для облегчения нейропатической боли, которое вводят пациенту с усиленной функцией рецептора P2X7.

[0168]

Одним из вариантов реализации терапевтического способа согласно настоящему изобретению является способ облегчения нейропатической боли, включающий введение соединения для облегчения нейропатической боли пациенту с усиленной функцией рецептора P2X7.

[0169]

Одним из вариантов реализации терапевтического способа согласно настоящему изобретению является способ лечения нейропатической боли, включающий введение соединения для облегчения нейропатической боли пациенту с усиленной функцией рецептора P2X7.

[0170]

(1) Активный ингредиент (соединение для облегчения нейропатической боли)

[0171]

Активный ингредиент согласно настоящему изобретению может представлять собой соединение согласно настоящему изобретению, которое «ослабляет функцию рецептора P2X7» (например, соединение, приведенное в качестве примера в описанном выше варианте реализации 1), и соединение для облегчения нейропатической боли, отличное от указанного соединения (непатентный документ 1, непатентный документ 3 и патентный документ 6). Соединение, которое «ослабляет функцию рецептора P2X7», и соединение для облегчения нейропатической боли, отличное от указанного соединения, можно назвать соединением для облегчения нейропатической боли.

[0172]

Как описано выше, примеры соединения для облегчения нейропатической боли, отличного от указанного соединения, включают трициклические антидепрессанты (ТСА), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRIs), агенты, связывающие субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$, местные анестетики (лидокаин для местного применения), опиоидные анальгетики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), антиаритмические средства, капсаицин (непатентный документ 6). Конкретные примеры включают следующие соединения.

[0173]

[Таблица 4]

№	Класс	Соединение
1	трициклический антидепрессант (ТСА)	амитриптилин
2		имипрамин
3		кломипрамин
4		нортриптилин
5		дезипрамин
6		доксепин
7	ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI)	дулоксетин
8		венлафаксин
9		имипрамин
10		милнаципран
11	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	циталопрам
12		флуоксетин
13		сертралин
14		эсциталопрам
15		пароксетин
16		малеат флувоксамина
17	препарат, связывающий субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$	прегабалин
18		габапентин
19	местный анестетик	лидокаин
20		кокаин
21		капсаицин

22		бензокаин
23		тетракаин
24		бутамбен
25	Экстракт воспаленной кожи кролика, <u>инокулированного</u> вирусом коровьей оспы	
26	опиоидный анальгетик	трамадол
27		бупренорфин
28		фентанил
29		ремифентанил
30		морфин (гидроморфон и т.п.)
31		оксикодон
32		гидрокодон
33		меперидин (петидин)
34		метадон
35		кодеин
36		гидрохлорид налбуфина
37		оксиморфон
38		тапентадол
39		буторфанол
40	блокатор натриевых каналов	ламотриджин
41		оксикарбазепин
42		карбамазепин
43	ингибитор глутаматных рецепторов типа NMDA (N-метил-D-аспартат)	кетамин
44	другие препараты	антипирин
45		l-ментол
46		Ботулинический токсин типа А

[0174]

Перечисленные соединения можно использовать по отдельности, и, например, при необходимости, их можно использовать в виде комбинированного лекарственного

препарата.

[0175]

(2) Облегчение нейропатической боли

[0176]

5 «Нейропатическая боль» в варианте реализации 1 применима к «нейропатической боли» согласно настоящему изобретению. «Облегчение нейропатической боли» в варианте реализации 1 применимо к «облегчению нейропатической боли» согласно настоящему изобретению.

[0177]

10 Как описано выше, нейропатическую боль подразделяют на две широкие категории, периферическую нейропатическую боль и центральную нейропатическую боль, в зависимости от места повреждения нервов. Примеры включают периферическую нейропатическую боль в качестве нейропатической боли согласно настоящему изобретению, и примеры облегчения периферической нейропатической боли включают облегчение
15 нейропатической боли согласно настоящему изобретению.

[0178]

Примеры включают боль при постгерпетической невралгии (PHN), посттравматическую периферическую нейропатическую боль, диабетическую периферическую нейропатическую боль (DPNP), невралгию тройничного нерва (TGN),
20 нейропатическую боль после повреждения спинного мозга, периферическую нейропатическую боль, вызванную химиотерапией (CIPNP; или также называемую CIPN), и послеоперационную боль (PSP) в качестве нейропатической боли согласно настоящему изобретению.

[0179]

25 (3) Лечение нейропатической боли

[0180]

«Лечение нейропатической боли» в варианте реализации 1 применимо к «лечению нейропатической боли» согласно настоящему изобретению.

[0181]

30 Как упоминалось выше, нейропатическую боль подразделяют на две широкие категории, периферическую нейропатическую боль и центральную нейропатическую боль, в зависимости от места повреждения нервов. Примеры лечения периферической

нейропатической боли включают лечение нейропатической боли согласно настоящему изобретению.

[0182]

(4) Субъект для введения (пациент с усиленной функцией рецептора P2X7)

5 [0183]

Одной из особенностей настоящего изобретения является то, что пациент представляет собой пациента с нейропатической болью, функция рецептора P2X7 которого усилена. В настоящем документе «пациент с нейропатической болью с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (пациент с мутацией типа GOF)» в варианте реализации 10 1 может применяться к «пациенту с усиленной функцией рецептора P2X7».

[0184]

Конкретные примеры пациента согласно настоящему изобретению включают пациента, имеющего диплотип (пару гаплотипов), при котором мутация типа усиления функции происходит в локусе гена рецептора P2X7, и в результате пациент находится в 15 состоянии усиленной функции рецептора P2X7, в котором происходит мутация. Предпочтительные примеры мутации типа усиления функции включают мутацию типа усиления функции в рецепторе P2X7 (гаплотип с мутацией типа GOF) согласно №№ 1-4 в таблице 3.

[0185]

20 Является ли пациент, подвергаемый введению, пациентом с усиленной функцией рецептора P2X7 или нет, можно определить, например, путем генотипирования с применением образца, полученного от указанного пациента, для идентификации генотипа (два аллеля) гена рецептора P2X7 с последующим измерением функции рецептора P2X7 путем измерения изменения концентрации внутриклеточного Ca^{2+} при стимуляции 25 посредством VzATP с помощью флуоресцентного индикатора, чувствительного к Ca^{2+} , в клетках, стабильно экспрессирующих ген рецептора P2X7. Альтернативно, можно одновременно или вместо использовать систему анализа, в которой реагент для флуоресцентного окрашивания нуклеиновых кислот YO-PRO-1 встраивается в клетки, стабильно экспрессирующие рецептор P2X7.

30 [0186]

(5) Способ введения (путь введения/частота введения/доза/комбинация и т.п.)

[0187]

В качестве способа введения согласно настоящему изобретению можно использовать «способ введения (включающий путь введения/частоту введения/дозу и т.п.)» и «способ введения (включающий комбинированное применение)» в варианте реализации 1. «Соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7» (активный ингредиент) в варианте реализации 1 можно применять вместо соединения согласно настоящему изобретению (т.е. соединения для облегчения нейропатической боли).

[0188]

(6) Лекарственное средство

[0189]

«Лекарственное средство» в варианте реализации 1 может применяться к лекарственному средству согласно настоящему изобретению.

[Пример]

[0190]

Настоящее изобретение будет объяснено более конкретно с помощью примеров. Однако настоящее изобретение не предназначено для ограничения приведенными ниже примерами, при этом настоящее изобретение может быть осуществлено в любых вариантах реализации в пределах объема, не выходящего за пределы сущности настоящего изобретения.

[0191]

[Пример 1]

(Исследование для оценки распределения в тканях соединения-антагониста рецептора P2X7)

[0192]

1. Исследование фармакокинетики в крови

[0193]

(1) Способ исследования

Крысам (штамм: Crl:CD (Спрег-Доули), самцы, возраст 7 недель, на диете) перорально вводили суспензию метилцеллюлозы, содержащую соединение-антагонист рецептора P2X7 (соединение 7 или соединение 10). Затем у крыс отбирали кровь через 15 и 30 минут, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения и измеряли концентрацию соединения, содержащегося в отобранной крови. Доза соединения на дозу составляла 30 мг/кг, и концентрация соединения в суспензии составляла 3 мг/мл. Введение осуществляли один раз

в сутки в течение 4 дней подряд.

[0194]

(2) Результат исследования

5 Изменения уровня соединения в крови с течением времени анализировали
 общепринятым способом и оценивали фармакокинетические параметры. Результат показан
 ниже в таблице.

[0195]

[Таблица 5]

Параметр	Соединение 7		Соединение 10	
	День 1 введения	День 4 введения	День 1 введения	День 4 введения
$T_{\text{макс}}$ (час)	0,333	0,583	0,333	0,250
$C_{\text{макс}}$ (мкмоль/л)	18,5	14,7	9,54	8,27
AUC_{last} (час×мкмоль/л)	80,1	77,4	48,8	45,6

10 [0196]

2. Исследование для оценки распределения в ткани центральной нервной системы

[0197]

(1) Способ исследования

15 Крысам (штамм: Crl:CD (Спрег-Доули), самцы, возраст 7 недель, на диете)
 перорально вводили суспензию метилцеллюлозы, содержащую соединение-антагонист
 рецептора P2X7 (соединение 7 или соединение 10). Затем через 1 час после введения у крыс
 брали ткань центральной нервной системы и оценивали распределение соединения в
 собранной ткани центральной нервной системы. Доза соединения на дозу составляла 30
 мг/кг, и концентрация соединения в суспензии составляла 3 мг/мл.

20 [0198]

(2) Результат исследования

Исследование проводили при $n = 2$ или $n = 3$. Результат исследования представлен
 ниже в таблице.

[0199]

25 [Таблица 6]

	Соединение 7	Соединение 10
Ткань	Среднее значение из n = 2	Среднее значение из n = 3
Концентрация в плазме (мкмоль/л)	19,3	5,08
Концентрация в головном мозге (нмоль/г ткани)	23,6	9,22
Концентрация в спинном мозге (нмоль/г ткани)	27,7	11,4

[0200]

Указанное перорально вводимое соединение показало достаточное распределение в ткани центральной нервной системы.

5 [0201]

На основании приведенного выше результата считают, что даже если соединение представляет собой другое соединение-антагонист рецептора P2X7, при условии, что такое соединение является низкомолекулярным соединением, указанное соединение с высокой вероятностью продемонстрирует достаточное распределение в ткани центральной нервной системы.

10

[0202]

[Пример 2]

(Исследование для подтверждения влияния предложенного соединения на боль в крысиной модели хронического стенозирующего повреждения (модель ССИ (хронического констриктивного повреждения) или модель Беннета)

15

Для подтверждения влияния соединения 7 на нейропатическую боль исследовали влияние соединения 7 на гипералгезию, вызванную механической стимуляцией, возникающей у крыс в модели ССИ. Соединение 7 перорально вводили крысам в качестве исследуемого лекарственного препарата и проводили следующие исследования.

20 [0203]

(1) Подготовка крыс в модели ССИ

В качестве экспериментального животного использовали 7-недельного самца крысы линии Спраг-Дули (от 220,4 до 328,0 г). Хирургическую операцию проводили в соответствии с процедурой, описанной в Bennett *et al.*, Pain, 1988, 33, 87-107. Под анестезией с помощью изофлурана открывали правый седалищный нерв путем разреза

25

тупым инструментом двуглавой мышцы бедра. Со стороны бифуркации седалищного нерва освобождали нерв от прилипшей ткани и обвязывали вокруг нерва 4 свободные лигатуры из шелка 4-0. Расстояние между лигатурами составляло примерно 1 мм. Мышцу зашивали послойно и закрывали кожу шелковой нитью.

5 [0204]

(2) Введение исследуемого лекарственного препарата

Экспериментальных животных разбивали на четыре группы: группа, получавшая растворитель, и каждая группа, получавшая 2, 10 или 50 мг/кг соединения 7 (группа, получавшая соединение 7). Соединение 7 перорально вводили группе, получавшей соединение 7, в виде однократной дозы за 3 часа до измерительного теста, проводимого 10 через 12 дней после хирургической операции ССИ. Аналогичным образом группе, получавшей растворитель, вводили только растворитель, применявшийся для группы, получавшей соединение 7.

[0205]

15 (3) Статистическая обработка

Для сравнения двух групп статистическую обработку результата проводили с применением парного t-критерия, при этом значимым считался уровень значимости 5% или менее с обеих сторон. Для сравнения четырех групп использовали параметрический критерий Вильямса для группы, получавшей соединение 7, и группы, получавшей 20 растворитель, в качестве контроля, при этом уровень значимости 2,5% или менее с одной стороны считался значимо различным.

[0206]

(4) Тест Рэндалла-Селитто

Описанных выше крыс подвергали измерению, основанному на тесте давления на 25 лапу, описанном в Randall LO *et al.*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1957, 111, 409-419 (Randall-Selitto test). А именно, постепенно увеличивали давление на правую заднюю лапу с помощью анализатора обезболивающего эффекта при стимуляции давлением, при этом давление, при котором каждая крыса проявляла аномальную реакцию в виде издавания звуков или реакцию избегания, определяли как значение болевого порога.

30 Исходное пороговое значение измеряли до хирургической операции ССИ, а затем измеряли значение болевого порога через 12 дней после операции. После подтверждения того, что значение болевого порога снизилось в достаточной мере, проводили

измерительный тест.

[0207]

На 12-й день после хирургической операции значение болевого порога было значительно ниже, чем указанное значение до операции ССІ. Кроме того, в группе, получавшей соединение 7, снижение порогового значения, наблюдаемое при хирургической операции ССІ, было значительно повышено во всех получавших группах.

На основании приведенного выше результата было подтверждено, что соединение 7 являлось примером, оказывающим терапевтический эффект при механической гипералгезии, возникающей у крыс в модели ССІ.

10 [0208]

[Пример 3]

(Исследование для подтверждения влияния соединения на боль в крысиной модели лигатуры спинального нерва (модель SNL или Chung)

Для подтверждения влияния соединения 7 на нейропатическую боль, исследовали влияние соединения 7 на аллодинию, вызванную механической стимуляцией, возникающей у крыс в модели SNL. Соединение 7 перорально вводили крысам в качестве тестируемого лекарственного препарата и проводили следующие тесты.

[0209]

(1) Подготовка крыс в модели SNL

20 В качестве экспериментального животного использовали 6-недельного самца крысы линии Спраг-Дуули (от 180 до 210 г). Хирургическую операцию выполняли в соответствии с процедурой, описанной в Chung *et al.*, Pain, 1992, 50, 355-363. Под анестезией с помощью изофлурана делали продольный разрез на коже спины от грудного отдела позвоночника до уровня крестцового отдела позвоночника. После выполнения разреза и выделения паравертебральных мышц удаляли поперечные отростки L5 и L6 для освобождения спинальных нервов L5 и L6. Указанные нервы лигировали с применением шелковой хирургической нити 5-0. Ложнооперированных животных обрабатывали таким же образом, за исключением того, что нервы не лигировали. Мышцу зашивали послойно и закрывали кожу шелковой нитью.

30 [0210]

(2) Введение исследуемого лекарственного препарата

Экспериментальных животных разбивали на 6 групп: группа с имитацией операции,

группа, получавшая растворитель, и каждая группа, получавшая или 0,4, 2, 10 или 50 мг/кг соединения 7 (группа, получавшая соединение 7). Соединение 7 перорально вводили группе, получавшей соединение 7, один раз в сутки в течение 7 дней, начиная от 15-того дня после операции SNL. Аналогичным образом, группе с имитацией хирургического вмешательства и группе, получавшей растворитель, вводили только растворитель, применявшийся для группы, получавшей соединение 7.

[0211]

(3) Статистическая обработка

Для сравнения двух групп статистическую обработку результата проводили с применением t-критерия Стьюдента, а затем для сравнения пяти групп использовали критерий Даннета для группы, получавшей соединение 7, и группы, получавшей растворитель, в качестве контроля. Уровень значимости 5% или менее считался значимо различным.

[0212]

15 (4) Тест с применением динамического подошвенного эстеziометра

Болевой порог при механической стимуляции у описанных выше крыс измеряли с помощью динамического подошвенного эстеziометра (производимого компанией Ugo Basile). А именно, с помощью динамического подошвенного эстеziометра постепенно увеличивали давление на левую заднюю лапу при 30 г/40 секунд, при этом давление, при котором каждая крыса проявляла реакцию избегания, определяли как значение болевого порога.

[0213]

В группе, получавшей растворитель, значение болевого порога значительно уменьшалось по сравнению с группой с имитацией хирургического вмешательства, тогда как в группе, получавшей 50 мг/кг соединения 7, снижение порогового значения, наблюдаемое при хирургической операции SNL, значительно повышалось.

На основании приведенного выше результата было подтверждено, что соединение 7 являлось примером, оказывающим терапевтический эффект на боль, возникающую у крыс в модели SNL.

30 [0214]

[Пример 4]

(Исследование по оценке влияния комбинации однонуклеотидных мутаций в

человеческом гене рецептора P2X7 на функцию рецептора P2X7)

[0215]

1. Способ исследования

[0216]

- 5 Человеческие эмбриональные клетки почки 293 (НЕК293) культивировали в 10 см чашке (планшете) общепринятым способом таким образом, чтобы обеспечить $3e + 6$ клеток/чашку. Каждую плазмиду, включающую каждый из 16 типов мутантов человеческого гена рецептора P2X7 (№№ 1-16 в таблице, приведенной ниже), предварительно полученных общепринятым способом, трансфицировали в НЕК293 через
- 10 24 часа после начала культивирования, а затем продолжали культивирование в 96-луночном планшете в течение дополнительных 24 часов обычным способом до обеспечения $5e + 4$ клеток/лунку. После промывки среды для культивирования клеток буферным раствором к культуре своевременно добавляли соответствующее количество раствора окрашивающего красителя (Yo-Pro-1) с концентрацией 2 мкМ или раствора кальция 5 и пробенецида
- 15 (ингибитор переносчика анионов). Полученную культуру инкубировали в течение 10 или 60 минут и подвергали анализу.

[0217]

[Таблица 7]

№	rsID и его нуклеотид (*)			
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143
1	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	А
2	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	А
3	С	G	А (хорошая)	А
4	С	А (плохая)	А (хорошая)	А
5	Т (хорошая)	А (плохая)	G	А
6	Т (хорошая)	G	G	А
7	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)
8	С	G	G	А
9	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	С (плохая)
10	С	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)
11	С	А (плохая)	G	А

12	С	G	A (хорошая)	С
13	T (хорошая)	G	G	С (плохая)
14	T (хорошая)	A (плохая)	G	С (плохая)
15	С	G	G	С (плохая)
16	С	A (плохая)	G	С (плохая)

(*) Согласно непатентным документам 13 и 15, «хорошая» или «плохая» добавляют к мутации типа усиления функции или мутации типа потери функции, соответственно.

[0218]

5 Анализ поглощения Yo-Pro-1/кальция 5 проводили с применением системы скрининга на основе клеток FLIPRTETRA (зарегистрированная торговая марка) (производимой компанией Molecular Devices).

[0219]

Условия анализа были следующие:

10 ■ Экспериментальный установочный параметр

- Длина волны возбуждения (нм): 470-495

- Длина волны излучения (нм): 515-575

- Увеличение камеры: 100

- Время экспозиции (с): 0,4

15 - Целостность при возбуждении (%): 80

[0220]

Для анализа поглощения Yo-Pro-1 в качестве аналитического буфера использовали буфер HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенка), содержащий 20 mM HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), при этом измерения проводили в течение 40 минут после добавления раствора VzATP-PBS (фосфатно-солевой буфер).

[0221]

Анализ поглощения кальция 5 проводили в течение 6,7 минут после добавления раствора VzATP-PBS. В качестве буфера для анализа использовали буфер HBSS, содержащий 1,8 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ и 20 mM HEPES.

25 [0222]

Рецептор P2X7, экспрессируемый в комбинации rs208294 = С, rs7958311 = G,

rs17181119 = G и rs3751143 = A, обозначали как гаплотип дикого типа. Значение указанного рецептора P2X7 гаплотипа дикого типа, стимулированного посредством 300 мкМ ВzАТР, измеряли в каждом измерительном планшете в качестве эталона. Используя такие значения как 100%, оценивали функцию каждой комбинации рецепторов P2X7. Кроме того, на измерительный планшет для гаплотипа дикого типа помещали эталонную лунку и представляли функцию гаплотипа дикого типа с измеренным значением как 100%. В качестве результата приводили среднее значение, измеренное три раза при n = 3.

[0223]

2. Результат исследования

10 [0224]

[Таблица 8]

№	rsID и его нуклеотид (*)				Функция рецептора P2X7 при анализе <i>in vitro</i> (способ анализа с применением Yo-Pro-1) (%)
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	А	294,8
2	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	А	287,4
3	С	G	А (хорошая)	А	249,6
4	С	А (плохая)	А (хорошая)	А	224,0
5	Т (хорошая)	А (плохая)	G	А	154,7
6	Т (хорошая)	G	G	А	146,0
7	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)	118,8
8	С	G	G	А	110,3
9	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	С (плохая)	98,7
10	С	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)	97,7
11	С	А (плохая)	G	А	93,7
12	С	G	А (хорошая)	С (плохая)	82,9
13	Т (хорошая)	G	G	С (плохая)	35,8
14	Т (хорошая)	А (плохая)	G	С (плохая)	32,4
15	С	G	G	С (плохая)	21,4

16	С	А (плохая)	G	С (плохая)	21,0
----	---	------------	---	------------	------

(*) Согласно непатентным документам 13 и 15, «хорошая» или «плохая» добавляют к мутации типа усиления функции или мутации типа потери функции, соответственно.

[0225]

5 [Таблица 9]

№	rsID и его нуклеотид (*)				Функция рецептора P2X7 при анализе <i>in vitro</i> (способ анализа с применением кальция 5) (%)
	rs208294	rs7958311	rs1718119	rs3751143	
1	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	А	142,7
2	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	А	128,3
3	С	G	А (хорошая)	А	130,0
4	С	А (плохая)	А (хорошая)	А	130,2
5	Т (хорошая)	А (плохая)	G	А	120,8
6	Т (хорошая)	G	G	А	113,3
7	Т (хорошая)	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)	91,3
8	С	G	G	А	102,5
9	Т (хорошая)	G	А (хорошая)	С (плохая)	76,2
10	С	А (плохая)	А (хорошая)	С (плохая)	86,2
11	С	А (плохая)	G	А	107,5
12	С	G	А (хорошая)	С (плохая)	72,5
13	Т (хорошая)	G	G	С (плохая)	50,8
14	Т (хорошая)	А (плохая)	G	С (плохая)	59,6
15	С	G	G	С (плохая)	43,9
16	С	А (плохая)	G	С (плохая)	49,9

(*) Согласно непатентным документам 13 и 15, «хорошая» или «плохая» добавляют к мутации типа усиления функции или мутации типа потери функции, соответственно.

[226]

10 На основании результатов анализа *in vitro* (способ анализа с применением Yo-Pro-1)

(таблица 8) было определено, что №№ 1-4, функция рецептора P2X7 которых составляет 200% или более, представляют собой гаплотип с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (гаплотип с мутацией типа GOF); № 7-12, функции которых сосредоточены в диапазоне +/-20% относительно функций гаплотипа дикого типа, имеют стандартный гаплотип; и №№ 13-16, функция рецептора P2X7 которых составляет менее 40%, представляют собой гаплотип с мутацией типа потери функции (гаплотип с мутацией типа LOF). Кроме того, полагают, что такой результат указывает, что при сравнении rs208294 (C>T; мутация типа GOF) с rs1718119 (G>A; мутация типа GOF) rs1718119 (G>A) представляет собой мутацию, которая более сильно индуцирует GOF. Кроме того, полагают, что такой результат указывает, что при сравнении rs7958311 (G> A; тип LOF) с rs3751143 (A> C; тип LOF) rs3751143 (A> C) представляет собой мутацию, которая индуцирует потерю функции более сильно.

Показано, что результат исследования функции рецептора P2X7 при анализе *in vitro* (способ анализа с применением кальция 5) (таблица 9) согласуется или поддерживает классификацию гаплотипа с мутацией типа GOF/стандартного гаплотипа/гаплотипа с мутацией типа LOF в соответствии с порядком размера функций рецептора гаплотипа с мутацией типа GOF и гаплотипа с мутацией типа LOF при анализе Yo-Pro-1.

[0227]

[Пример 5]

(Исследование по оценке влияния однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на нейропатическую боль)

[0228]

1. Способ исследования

[0229]

(1) Способ извлечения конкретных случаев (Case extraction method)

[0230]

Используя базу данных (биобанк, принадлежащий Медицинскому центру Университета Вандербильта; доступный в Nashville Biosciences), содержащую разнообразную и огромную клиническую информацию и генетическую информацию о пациентах с нейропатической болью, было проведено исследование по оценке влияния однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на нейропатическую боль. Указанное исследование иногда называют генотипированием, при этом его можно также

назвать исследованием RWD (данных реальной клинической практики) из-за характерных особенностей такого способа. В примерах, приведенных в настоящей заявке, с датой прекращения учета данных 31 мая 2019 г., была получена доступная медицинская информация и генетическая информация до даты прекращения.

5 [0231]

В частности, в данном исследовании элемент оценки представлял собой оценку боли в баллах, выраженную с помощью NRS (числовая рейтинговая шкала; 11-ступенчатая категориальная переменная от 0 до 10) или VAS (непрерывная переменная от 0 до 10). Были сформированы три когорты в соответствии с причиной нейропатической боли вместе с их критериями, при этом каждая когорта была дополнительно разделена на две группы в зависимости от типа однонуклеотидного полиморфизма в гене рецептора P2X7, полученном от пациента. Каждую группу обозначали как группу с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 (группа с мутацией типа GOF) и группу с мутацией типа потери функции рецептора P2X7 (группа с мутацией типа LOF).

15 [0232]

Критерии включения/исключения для пациентов в каждой из трех когорт показаны в таблицах 10-12.

[0233]

[Таблица 10]

Критерии включения/исключения для пациентов с болью при постгерпетической невралгии (PHN)

Элемент оценки	Критерии включения/исключения	Содержание критериев
Код заболевания	Критерии включения	Должен быть включен любой из критериев 1) - 3): 1) Постгерпетическая невралгия (в том числе постгерпетическая невралгия тройничного нерва) 2) Опоясывающий лишай и неврологические симптомы 3) Другие неврологические симптомы после опоясывающего лишая
Наличие оценки	Критерии включения	Пациент с оценками боли в баллах (NRS или

боли в баллах для анализа		VAS), наблюдаемый 7 дней или более до постановки заключительного диагноза «постгерпетическая невралгия»
Генная мутация	Критерии включения	<p>Должен быть включен один из критериев 1) и 2):</p> <p>1) наличие гаплотипов с мутацией типа GOF на обеих хромосомах (пациент с мутацией типа GOF)</p> <p>2) наличие гаплотипа с мутацией типа LOF на одной или обеих хромосомах; при этом, когда только одна хромосома имеет гаплотип с мутацией типа LOF, другая хромосома имеет гаплотип стандартного типа (пациент с мутацией типа LOF)</p>
Подтверждение диагноза врачом в биобанке	Критерии включения	<p>Пациент, которому была диагностирована PHN согласно медицинскому заключению, основанному на подтверждении медицинской документации врачом в биобанке. Например, подтверждены следующие пункты:</p> <p>1) может быть подтвержден анамнез опоясывающего лишая</p> <p>2) местом неврологических симптомов является частая локализация PHN (область тройничного нерва, живот или грудная клетка)</p> <p>3) неврологические симптомы являются типичными (покалывание и т.п.)</p>
Подтверждение заболевания, являющегося причиной боли	Критерии включения	От появления опоясывающего лишая до постановки заключительного диагноза «постгерпетическая невралгия» прошло более 28 дней.
Другие заболевания в когорте	Критерии исключения	Отсутствие других расстройств, связанных с когортой (DPNP или PSP); при этом при регистрации оценок боли в баллах у пациента

		после перенесения PHN и до перенесения других расстройств в когорте пациента включали в качестве субъекта-пациента.
--	--	---

[0234]

[Таблица 11]

Критерии включения/исключения для пациентов с диабетической периферической

5 нейропатической болью (DPNP)

Элемент оценки	Критерии включения/исключения	Содержание критериев
Код заболевания	Критерии включения	Наличие кода, указывающего на DPNP или DPNP и другие сопутствующие заболевания
Наличие оценки боли в баллах для анализа	Критерии включения	Пациент с оценками боли в баллах (NRS или VAS), наблюдаемый 7 дней или более до постановки заключительного диагноза «диабетическая нейропатическая боль»
Генная мутация	Критерии включения	Должен быть включен один из критериев 1) и 2): 1) наличие гаплотипов с мутацией типа GOF на обеих хромосомах (пациент с мутацией типа GOF) 2) наличие гаплотипа с мутацией типа LOF на одной или обеих хромосомах; при этом, когда только одна хромосома имеет гаплотип с мутацией типа LOF, другая хромосома имеет гаплотип стандартного типа (пациент с мутацией типа LOF)
Подтверждение диагноза врачом в биобанке	Критерии включения	Пациент, которому была диагностирована DPNP согласно медицинскому заключению, основанному на подтверждении медицинской документации врачом в биобанке. Например, подтверждены следующие пункты: 1) может быть подтверждено наличие диабета 2) местом неврологических симптомов является

		частая локализация DPNP (концы конечностей) 3) неврологические симптомы являются типичными (онемение и т.п.)
Другие когорты	Критерии исключения	Отсутствие других расстройств, связанных с когортой (PHN или PSP); при этом при регистрации оценок боли в баллах у пациента после перенесения DPN и до перенесения других расстройств в когорте пациента включали в качестве субъекта-пациента.
Ампутация конечностей	Критерии исключения	Пациент с анамнезом ампутации конечности до даты постановки диагноза DPNP исключается. Пациент с анамнезом ампутации конечности после даты постановки диагноза DPNP исключается, если в течение периода между датой постановки диагноза DPNP и датой ампутации конечности не регистрировались оценки боли в баллах.

[0235]

* Поскольку количество соответствующих случаев пациентов с диагнозом DPNP было намного больше, чем количество случаев в других когортах, в процессе извлечения 5 конкретных случаев было выбрано примерно 90 случаев в группе с мутацией типа GOF и группе с мутацией типа LOF с целью извлечения такого же количества случаев, что и PHN. Указанный способ отбора заключался в извлечении примерно 90 случаев из случаев, в 10 которых «имелась оценка боли в баллах (оценка боли в баллах типа А) в течение периода, во время которого не осуществляли введение лекарственного препарата для лечения нейропатической боли, или имелась оценка боли в баллах, которая никоим образом не влияла на другие заболевания, связанные с болью», в порядке от даты постановки диагноза, указанной в упомянутом выше «подтверждении диагноза врачом в биобанке», до даты первой оценки боли в баллах, измеренной после этого.

[0236]

15 [Таблица 12]

Критерии включения/исключения для пациентов с послеоперационной болью (PSP)

Элемент оценки	Критерии включения/исключения	Содержание критериев
Код заболевания	Критерии включения	Наличие кода, указывающего на послеоперационную хроническую боль, боль после торакотомии или боль после ламинэктомии, или наличие кода, указывающего код мастэктомии и код послеоперационной нейропатии/невралгии
Боль, подвергаемая анализу	Критерии включения	Пациент с оценками боли в баллах (NRS или VAS), наблюдаемый 7 дней или более до постановки заключительного диагноза «послеоперационная боль»
Генная мутация	Критерии включения	<p>Должен быть включен один из критериев 1) и 2):</p> <p>1) наличие гаплотипов с мутацией типа GOF на обеих хромосомах (пациент с мутацией типа GOF)</p> <p>2) наличие гаплотипа с мутацией типа LOF на одной или обеих хромосомах; при этом, когда только одна хромосома имеет гаплотип с мутацией типа LOF, другая хромосома имеет гаплотип стандартного типа (пациент с мутацией типа LOF)</p>
Подтверждение диагноза врачом	Критерии включения	<p>Пациент, которому была диагностирована PSP согласно медицинскому заключению, основанному на подтверждении медицинской документации врачом в биобанке. Например, подтверждены следующие пункты:</p> <p>1) может быть подтверждено наличие высокоинвазивной хирургической операции по перерезке периферических нервов</p> <p>2) место неврологических симптомов совпадает с местом хирургической операции</p>

		3) неврологические симптомы являются типичными (жжение и т.п.)
Другие когорты	Критерии исключения	Отсутствие других расстройств, связанных с когортой (PHN или DPNP); при этом при регистрации оценок боли в баллах у пациента после перенесения DPN и до перенесения других расстройств в когорте пациента включали в качестве субъекта-пациента.

[0237]

Основываясь на критериях, приведенных выше, из биобанка получали часть извлеченной медицинской информации о пациенте (биографические данные, клиническую
5 информацию и т.п.) и генетической информации (информацию о SNPs для идентификации группы с мутацией типа GOF или группы с мутацией типа LOF на каждой из двух хромосом).

[0238]

(2) Способ извлечения оценок боли в баллах

10 Оценку боли в баллах в зарегистрированной медицинской информации не всегда можно определить как боль, вызванную только целевым заболеванием (PHN, DPNP или PSP). Таким образом, в целях анализа после исключения в максимально возможной степени влияния на оценку боли в баллах других заболеваний, отличных от целевого заболевания, критерии включения/исключения оценки боли в баллах определяли следующим образом.

15 [0239]

[Таблица 13]

Критерии извлечения оценки боли в баллах

Элемент оценки	Критерии включения/исключения	Содержание критериев
Период набора пациентов по оси времени	Критерии включения	Принятие оценок боли в баллах от даты постановки диагноза заболевания в каждой когорте до 3 лет после даты постановки диагноза

Тип оценки боли в баллах	Критерии включения	<p>1) Применение оценок боли в баллах согласно NRS или VAS, которые можно оценить в диапазоне от 0 до 10. То есть пятиуровневые шкалы и нечисловые оценки (слабая/умеренная/сильная и т.п.) не принимались.</p> <p>2) Время припоминания представляло собой «настоящее время» или «в течение последнего одного месяца». То есть, например, когда оценки боли в баллах или время припоминания о «последних 3 месяцах» неизвестны, это не принималось.</p> <p>3) При наличии записи в виде степени боли указанный показатель должен представлять собой «среднее значение» (при этом данное правило не применялось к «настоящему времени»). То есть, например, оценка «самая сильная боль» не принималась.</p>
Ампутация конечностей	Критерии исключения	В случае ампутации конечностей исключались оценки боли в баллах после хирургической операции по ампутации.
Оценка, которая, по-видимому, соответствовала острой послеоперационной боли (только когорты PSP)	Критерии исключения	В когорте PSP исключались оценки боли в баллах в течение 28 дней после хирургической операции, являющейся причиной боли.
Послеоперационные оценки боли в баллах для основного лечения (только когорты PHN)	Критерии исключения	В когорте PHN, если пациент перенес хирургическую операцию, имеющую код, которая, как считается, направлена на фундаментальное лечение, оценки боли в

		баллах после даты операции исключались.
Другие осложнения/перенесенные заболевания	Критерии исключения	<p>Для заболеваний, сопровождающихся болью, которые, как считается, оказывают значительное влияние на оценки боли в баллах, или заболеваний, влияющих на оценку боли, установлен период для каждого отдельного кода заболевания, при этом оценки боли в баллах, сделанные в течение данного периода, исключались.</p> <p>Например, в случае открытого перелома исключались оценки боли в баллах в течение 90 дней от даты установления кода заболевания, или в случае деменции при болезни Альцгеймера исключались все коды боли после даты установления кода заболевания и т.п.</p>
Другие виды лечения/хирургические операции	Критерии исключения	<p>Для каждого вида лечения или хирургической операции, которая, как считается, оказывает значительное влияние на оценку боли в баллах, был установлен период для каждого отдельного кода лечения, при этом оценки боли в баллах в течение данного периода исключались.</p> <p>Например, при проведении забора артериальной крови оценки боли в баллах в этот день исключались.</p>

[0240]

Оценки боли в баллах, извлеченные в соответствии с приведенными выше таблицами, были проанализированы, и было рассчитано среднее значение оценки боли в баллах для каждого пациента. В результате извлечения данных в соответствии с

5

приведенными выше таблицами из анализа были исключены пациенты без оценки боли в баллах, подлежащей анализу.

[0241]

Оценки боли в баллах, извлеченные в соответствии с таблицей 13, подразделяли на три типа, «период отсутствия лечения», «период изменения эффекта лечения» и «стабильный период эффекта лечения», с точки зрения терапевтических свойств и вариабельности эффекта лечения (рис. 1).

[0242]

1) Оценка боли в баллах, которую можно рассматривать как наблюдаемую в период отсутствия лечения (оценка боли в баллах типа А)

2) Оценка боли в баллах, которую можно рассматривать как наблюдаемую в течение периода лечения, при этом указанную оценку измеряли в течение периода изменения эффекта лечения (оценка боли в баллах типа В-1).

3) Оценка боли в баллах, которую можно рассматривать как наблюдаемую в течение периода лечения, при этом указанную оценку измеряли в течение стабильного периода эффекта лечения (оценка боли в баллах типа В-2).

[0243]

(3) Способ оценки данных

[0244]

Цель данного примера состояла в оценке влияния однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на нейропатическую боль. Таким образом, исходя из необходимости в максимально возможной степени устранения эффектов других терапевтических агентов для лечения нейропатической боли, из трех типов, включающих извлеченные оценку боли в баллах типа А, оценку боли в баллах типа В-1 и оценку боли в баллах типа В-2, осуществляли оценку боли в баллах, которую можно рассматривать как наблюдаемую в период отсутствия лечения, а именно, оценку боли в баллах типа А. (Оценка I).

[0245]

Кроме того, в результате оценки I отсутствовали случаи, при которых можно было бы оценить PSP. С точки зрения сравнения со степенью облегчения боли при PSP, исключали оценку боли в баллах типа В-1, представляющую собой оценку пациентов в период изменения эффекта лечения, а затем из трех типов, включающих извлеченные

оценку боли в баллах типа А, оценку боли в баллах типа В-1 и оценку боли в баллах типа В-2, осуществляли оценку боли в баллах типа А и оценку боли в баллах типа В-2 (оценка II). Оценка II включала пациентов в период лечения нейропатической боли (оценка боли в баллах типа В-2), но практически отсутствовали различия в количестве пациентов, использующих терапевтические агенты для лечения нейропатической боли, между группой с мутацией типа GOF и группой с мутацией типа LOF. Таким образом, можно считать, что не существует никакой разницы в эффекте лечения нейропатической боли лекарственными препаратами. (Строго говоря, можно предположить, что оценка боли в баллах в группе с мутацией типа GOF будет, как правило, ниже, чем указанная оценка в группе с мутацией типа LOF, поскольку в группе с мутацией типа GOF были назначены гораздо более сильнодействующие опиоидные анальгетики (например, морфин).)

[0246]

2. Результат исследования

[0247]

Количества пациентов, соответствующих критериям включения для каждой когорты, извлеченной из упомянутой выше базы данных, были следующими.

[0248]

[Таблица 14]

Количество случаев в каждой когорте, извлеченной из базы данных

Когорта	Количество случаев	
	Количество случаев в группе с мутацией типа GOF	Количество случаев в группе с мутацией типа LOF
PHN	42	39
DPNP	44	38
PSP	22	23

[0249]

Оценки боли в баллах типа А у пациентов, соответствующих критериям включения для каждой извлеченной когорты, были следующими.

[250]

[Таблица 15]

Среднее значение боли типа А для каждой когорты случаев, извлеченной из базы данных (оценка I)

Когорта	Среднее значение боли типа А		Значение разницы
	Среднее значение боли типа А в группе с мутацией типа GOF	Среднее значение боли типа А в группе с мутацией типа LOF	
PHN	5,36 (n=7)	5,56 (n=3)	-0,20
DPNP	6,53 (n=8)	4,76 (n=8)	1,77

* В случае PSP отсутствовали пациенты с оценкой боли в баллах типа А, и, следовательно, отсутствовали применимые случаи.

* N представляет количество пациентов.

5 [0251]

В настоящем документе, поскольку боль типа А представляет собой оценку боли в баллах, которую можно рассматривать как не подвергавшуюся лечению, считают, что каждое различие (среднее значение боли типа А в группе с мутацией типа GOF - среднее значение боли типа А в группе с мутацией типа LOF) указывает, как нейропатическая боль, возникающая в каждой когорте или трех когортах, зависит от приема соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7 человека.

[0252]

То есть считают, что такой результат указывает на то, что, когда соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7 человека, вводят пациенту с DPNP, указанное соединение может действовать эффективно/успешно при облегчении или лечении боли, при этом теоретически оценка боли в баллах уменьшится на 1,77.

[0253]

Кроме того, оценки боли в баллах типа А и типа В-2 у пациентов, соответствующих критериям включения для каждой извлеченной когорты, были следующими.

20 [0254]

[Таблица 16]

Среднее значение боли типа А и боли типа В-2 в каждой когорте случаев, извлеченной из базы данных (оценка II)

Когорта	Среднее значение боли типа А и боли типа В-2		Значение разницы
	Среднее значение боли типа А и боли типа В-2 в группе с мутацией типа GOF	Среднее значение боли типа А и боли типа В-2 в группе с мутацией типа LOF	
PHN	5,94 (n=24)	5,63 (n=20)	0,31
DPNP	6,33 (n=26)	5,62 (n=19)	0,71
PSP	6,30 (n=2)	5,94 (n=4)	0,36

* N представляет количество пациентов.

[0255]

Полагают, что такой результат указывает на то, что, когда соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7 человека, вводят пациенту с DPNP, указанное соединение может действовать эффективно/успешно при облегчении или лечении боли, при этом теоретически оценка боли в баллах уменьшится на 0,71.

Кроме того, как считают, такой результат указывает на то, что, когда соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7 человека, вводят пациенту с PSP, указанное соединение может действовать эффективно/успешно при облегчении или лечении боли, при этом теоретически оценка боли в баллах уменьшится на 0,36.

[0256]

На основании приведенного выше результата можно теоретически считать, что соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7 человека, может проявлять превосходную эффективность при диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) и послеоперационной боли (ПБП), в частности, при диабетической периферической нейропатической боли (DPNP) из нейропатических болей.

[0257]

[Пример 6]

20 [0258]

(Исследование по оценке влияния однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на эффект терапевтического препарата при нейропатической боли)

[0259]

1. Способ исследования

[0260]

(1) Извлечение данных/способ включения/ исключения

Исследование было проведено согласно «1. Способу исследования», «(1) Способу извлечения конкретных случаев» и «(2) Способу извлечения оценок боли в баллах» в примере 5.

[0261]

(2) Способ оценки данных

[0262]

Цель данного примера состояла в оценке влияния однонуклеотидных мутаций в человеческом гене рецептора P2X7 на эффекты терапевтических агентов при нейропатической боли. Из трех типов, выбранных из извлеченных оценки боли в баллах типа А, оценки боли в баллах типа В-1 и оценки боли в баллах типа В-2, оценка боли в баллах типа В-1 представляла собой оценку боли в баллах, которую можно рассматривать как наблюдаемую в течение периода лечения, и представляла собой оценку боли в баллах, наблюдаемую во время периода изменения эффекта лечения. Соответственно, с целью устранения вариабельности терапевтического эффекта оценивали разницу между оценкой боли в баллах типа В-2 и оценкой боли в баллах типа А, измеренную в период отсутствия лечения ([оценка боли в баллах типа В-2] – [оценка боли в баллах типа А]).

[0263]

20 2. Результат исследования

[0264]

[Таблица 17]

[Среднее значение оценки боли в баллах типа В-2]-[среднее значение оценки боли в баллах типа А] в группе с мутацией типа GOF каждой когорты, извлеченной из базы данных

Когорта	Группа с мутацией типа GOF
PHN	-0,19 (n=3)
DPNP	-0,49 (n = 8)
Комбинация PHN/DPNP	-0,41(n=11)

* В случае PSP отсутствовали пациенты с оценкой боли в баллах типа А, и, следовательно, отсутствовали применимые случаи.

25 * N представляет количество пациентов.

[0265]

Когда величина оценки имела отрицательное значение, можно считать, что оценка боли в баллах уменьшалась, то есть происходило ослабление боли.

5 [0266]

При наблюдении за двумя когортами боль уменьшалась в группе с мутацией типа GOF. Таким образом, авторы настоящего изобретения считают, что теоретически было показано, что при введении предложенного терапевтического агента для лечения нейропатической боли пациенту с нейропатической болью можно ожидать хорошего смягчающего влияния на боль, особенно у пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

[0267]

При наблюдении за когортой пациентов с диабетической периферической нейропатической болью (DPNP) из двух исследуемых когорт можно увидеть, что хорошее смягчающее влияние на боль в группе с мутацией типа GOF является еще более заметным. Таким образом, авторы настоящего изобретения считают, что теоретически было показано, что при введении предложенного терапевтического агента для лечения нейропатической боли пациенту с диабетической нейропатической болью можно ожидать исключительно хорошего смягчающего влияния на боль, особенно у пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 человека.

[0268]

Ниже перечислены все терапевтические агенты для лечения нейропатической боли, применяемые в течение периода лечения для двух когорт пациентов. Такие терапевтические агенты представляют собой трициклические антидепрессанты (TCA), ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRIS), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), агенты, связывающие субъединицы кальциевых каналов $\alpha_2\delta$, местные анестетики, опиоидные анальгетики, блокаторы натриевых каналов, ингибиторы глутаматных рецепторов типа NMDA и т.п. Кроме того, поскольку перечисленные средства использовались в каждой когорте или каждой группе без большой предвзятости (например, не было разницы в количестве пациентов, использующих данный терапевтический агент для лечения нейропатической боли), можно считать, что упомянутые выше терапевтические агенты для лечения нейропатической боли не имеют конкретных ограничений. Таким

образом, указанные агенты не имеет конкретных ограничений при условии, что они являются терапевтическими агентами, которые в значительной степени облегчают нейропатическую боль.

[0269]

5 [Таблица 18]

Агенты для лечения нейропатической боли, применяемые в течение периода лечения (применяемые в двух или более когортах и перечисленные в порядке убывания количества использованных случаев)

№	Класс	Соединение
1	препарат, связывающий субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$	габапентин
2	опиоидный анальгетик	гидрокодон
3	местный анестетик	лидокаин
4	опиоидный анальгетик	оксикодон
5	опиоидный анальгетик	фентанил
6	опиоидный анальгетик	гидроморфон
7	опиоидный анальгетик	морфий
8	ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI)	дулоксетин
9	препарат, связывающий субъединицы кальциевых каналов $\alpha 2\delta$	прегабалин
10	опиоидный анальгетик и т.п.	комбинированный препарат гидрокодон/ацетаминофен
11	трициклический антидепрессант (TCA)	амитриптилин
12	опиоидный анальгетик	трамадол
13	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	циталопрам
14	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	сертралин
15	местный анестетик	бензокаин
16	опиоидный анальгетик	меперидин (петидин)

17	опиоидный анальгетик и т.п.	комбинированный препарат оксикодон/ацетаминофен
18	ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI)	венлафаксин
19	опиоидный анальгетик	кодеин
20	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	эсциталопрам
21	блокатор натриевых каналов	оксикарбазепин
22	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	флуоксетин
23	ингибитор глутаматных рецепторов типа NMDA (N-метил-D-аспартат)	кетамин
24	блокатор натриевых каналов	ламотриджин
25	другие препараты	капсаицин
26	трициклический антидепрессант (ТСА)	нортриптилин
27	опиоидный анальгетик	бупренорфин
28	трициклический антидепрессант (ТСА)	имипрамин
29	селективный ингибитор обратного захвата серотонина (SSRI)	пароксетин
30	трициклический антидепрессант (ТСА)	доксепин
31	ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (SNRI)	милнаципран
32	опиоидный анальгетик	налбуфин
33	опиоидный анальгетик	оксиконтин
34	местный анестетик	кокаин
35	опиоидный анальгетик	метадон
36	опиоидный анальгетик	оксиморфон
37	опиоидный анальгетик	ремифентанил
38	опиоидный анальгетик	суфентанил
39	опиоидный анальгетик	тапентадол
40	опиоидный анальгетик и т.п.	комбинированный препарат

		трамадол/ацетаминофен
--	--	-----------------------

[0270]

[Пример 7]

(Исследование для подтверждения распределения в ткани центральной нервной системы соединения-антагониста рецептора P2X7)

При повторном пероральном введении здоровым субъектам соответствующего количества соединения 7 наблюдали достаточное воздействие соединения 7 на спинномозговую жидкость, при этом было подтверждено распределение соединения-антагониста рецептора P2X7 в ткани центральной нервной системы человека.

10

ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[0271]

Лекарственное средство согласно настоящему изобретению можно применять для облегчения нейропатической боли и т.п. Настоящее изобретение чрезвычайно полезно в фармацевтической промышленности.

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственное средство для облегчения нейропатической боли у пациента-человека, содержащее соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Лекарственное средство для облегчения нейропатической боли у человека, которое вводят пациенту с усиленной функцией рецептора P2X7.
4. Лекарственное средство по п. 3, отличающееся тем, что указанная нейропатическая боль у человека представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль (DPNP) у человека.
5. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4, отличающееся тем, что пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.
6. Лекарственное средство по любому из п.п. 1-4, отличающееся тем, что пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.
7. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что нейропатическая боль представляет собой диабетическую нейропатическую боль.
8. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что нейропатическая боль представляет собой послеоперационную боль.
9. Лекарственное средство по п. 1, 7 или 8, отличающееся тем, что пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.
10. Лекарственное средство по п. 1, 7 или 8, отличающееся тем, что пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

11. Лекарственное средство по п. 1 или любому из п.п. 7-10, отличающееся тем, что соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Лекарственное средство по п. 1 или любому из п.п. 7-10, отличающееся тем, что соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид.

13. Способ лечения нейропатической боли у пациента-человека, включающий введение пациенту соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, при этом нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль или послеоперационную боль.

14. Способ по п. 13, в котором пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.

15. Способ по п. 14, в котором пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

16. Способ по любому из п.п. 13-15, в котором нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль.

17. Способ по любому из п.п. 13-15, в котором нейропатическая боль представляет собой послеоперационную боль

18. Способ по любому из п.п. 13-17, в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин -5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по любому из п.п. 13-17, в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по любому из п.п. 13-17, в котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид.

21. Применение соединения, ослабляющего функцию рецептора P2X7, для получения лекарственного средства для лечения нейропатической боли у пациента-человека.

22. Применение по п. 21, при котором нейропатическая боль представляет собой диабетическую периферическую нейропатическую боль.

23. Применение по п. 21, при котором нейропатическая боль представляет собой послеоперационную нейропатическую боль.

24. Применение по любому из п.п. 21-23, при котором пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7 или пациента с неизменной функцией рецептора P2X7.

25. Применение по любому из п.п. 21-23, при котором пациент представляет собой пациента с мутацией типа усиления функции рецептора P2X7.

26. Применение по любому из п.п. 21-25, при котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-(гидроксиметил)бензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-хлор-4-фторфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2-хлор-3,4-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-3-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2,4-дихлорбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Применение по любому из п.п. 21-25, при котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид;

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемую соль.

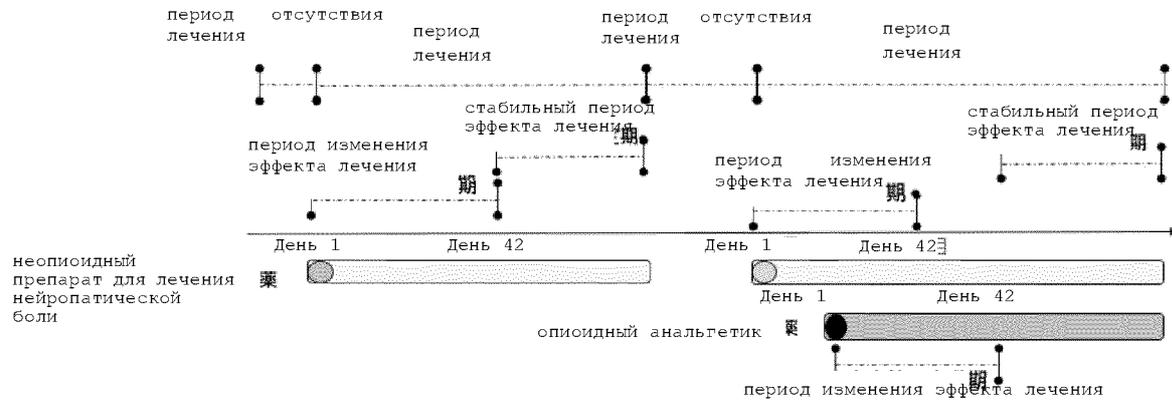
28. Применение по любому из п.п. 21-25, при котором соединение, ослабляющее функцию рецептора P2X7, представляет собой:

(5S,8S)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид,

(5S,8S)-N-(2,4-дихлор-6-фторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид; или

(5S,8S)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-5-фтор-8-гидрокси-8-(гидроксиметил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-карбоксамид.

Фиг. 1



При назначении опиоидного анальгетика в течение периода применения неопиоидного препарата для лечения нейропатической боли после начала применения указанного опиоидного анальгетика добавляется 42-дневный период изменения терапевтического эффекта.