

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036075**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.23

(21) Номер заявки
201791286

(22) Дата подачи заявки
2015.12.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/426* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

(54) СХЕМА ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА S1P₁

(31) PCT/EP2014/077469;
PCT/EP2015/058202

(32) 2014.12.11; 2015.04.15

(33) EP

(43) 2017.12.29

(86) PCT/EP2015/079208

(87) WO 2016/091996 2016.06.16

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД (CH)**

(72) Изобретатель:
**Динджеманс Джаспер (CH), Хох
Маттиас (GB), Краузе Андреас (CH)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) WO-A1-2009115954

BROSSARD P. ET AL.: "Multiple-dose tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ponesimod, an S1P1 receptor modulator: favorable impact of dose up-titration", JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY FEB 2014, vol. 54, no. 2, February 2014 (2014-02), pages 179-188, XP002754016, ISSN: 1552-4604, abstract, page 180, left-hand column, line 40 - line 47, page 187, right-hand column, line 22 - line 25

REY MARKUS ET AL.: "Desensitization by Progressive Up-Titration Prevents First-Dose Effects on the Heart: Guinea Pig Study with Ponesimod, a Selective S1P(1) Receptor Modulator", PLOS ONE, vol. 8, no. 9, E74285, 12 September 2013 (2013-09-12), pages 1-7, XP002754017, DOI: 10.1371/journal.pone.0074285, abstract, page 1, left-hand column, lines 1-3

HOCH M. ET AL.: "A Novel Gradual Up-Titration Regimen Mitigates The First-Dose Effects Of Ponesimod, A Selective S1p1 Receptor Modulator", CLINICAL THERAPEUTICS, vol. 37, no. 8, 1 August 2015 (2015-08-01), XP029181237, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2015.05.114, page e36, right-hand column, line 50 - page e37, left-hand column, line 26

(57) Изобретение относится к схеме дозирования для (R)-5-[3-хлоро-4-(2,3-гидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она.

B1**036075****036075 B1**

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к схеме дозирования для (R)-5-[3-хлоро-4-(2,3-гидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она (в данной заявке далее упоминается как "Соединение 1").

Описание изобретения

Изобретение обеспечивает схему дозирования для соединения 1, с помощью которой минимизируются побочные эффекты у субъектов/пациентов в период начала лечения или при повторной инициации лечения после периода прекращения приема лекарственного средства.

Соединение 1 представляет собой селективный агонист рецептора 5HT_1 , и его пероральное введение приводит к последовательному, устойчивому и зависимому от дозы снижению количества лимфоцитов периферической крови. Соединение 1 было описано как полезное при лечении и/или предотвращении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активированной иммунной системой (см., например, WO 2005/054215 и WO 2009/115954). В частности, соединение 1 (INN: понезимод) продемонстрировало клинические преимущества в фазе II опытов у пациентов с умеренным - тяжелым хроническим бляшковым псориазом и у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом (Olsson T. и др., Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 2014; 85 (11): 1198-1208; и Vaclavkova A. и др., Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet. 2014; 384 (9959): 2036-2045). Соединение 1 может быть получено в соответствии с одной из процедур, как раскрыто в WO 2005/054215, WO 2008/062376 и WO 2014/027330.

WO 2010/046835 раскрывает различные кристаллические формы соединения 1; следует понимать, что данное изобретение охватывает соединение 1 в любой форме, включая аморфные, а также кристаллические формы соединения 1. Кроме того, следует понимать, что кристаллические формы соединения 1 охватывают все типы кристаллических форм соединения 1, включая полиморфы простых молекул, сольваты и гидраты, молекулярные соли и сокристаллы (когда одна и та же молекула может быть сокристаллизована с различными сокристаллическими формообразователями), если они пригодны для фармацевтического введения. В предпочтительном варианте осуществления соединение 1 находится в кристаллической форме А или С, как описано в WO 2010/046835. В наиболее предпочтительном воплощении соединение 1 представляет собой кристаллическую форму С.

Повторяемое ежедневное пероральное введение 5 мг или более соединения 1 человеку приводит к последовательному, устойчивому и зависимому от дозы снижению количества лимфоцитов периферической крови. Неожиданно было обнаружено, что селективный агонист рецептора 5HT_1 соединение 1 временно уменьшает частоту сердечных сокращений у людей с максимальными эффектами через 1-3 ч после введения. У некоторых людей это сопровождается аналогичным кратковременным увеличением интервала PR в ЭКГ и связанным с ним нерегулярным сердечным ритмом (так называемый ритм Венкебаха). Периодическая усталость или головокружение также возникают в период после приема дозы. Все эти эффекты уменьшаются при повторном дозировании. Острые эффекты, например те, которые связаны с частотой сердечных сокращений, атриовентрикулярной проводимостью или усталостью и головокружением, являясь нежелательными, а способы минимизации этих эффектов будут полезны для максимизации переносимости и безопасности соединения 1 и для сведения к минимуму соответствующих требований к мониторингу на ранней стадии начала введения дозы или после прерывания приема при повторной инициации лекарственной терапии.

Таким образом, объект данного изобретения обеспечивает схему дозирования для соединения 1, которая сводит к минимуму частоту или тяжесть побочных эффектов в период начала лечения или после повторного начала лечения после прекращения приема препарата. В WO 2009/115954 раскрывается схема дозирования для селективных агонистов рецепторов 5HT_1 , таких как, например, соединение 1. В клинических исследованиях фазы II соединение 1 вводили в соответствии со схемой дозирования, описанной в этой заявке, которая также называется режимом В, который состоял из однократного ежедневного перорального введения соединения 1 в дозе 10 мг в течение 7 дней с последующим введением 20 мг на 8 день (Olsson T. и др., Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry., 2014; 85 (11): 1198-1208; и Vaclavkova A. и др., Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet. 2014; 384 (9959): 2036 -2045). Однако схема дозирования данного изобретения обладает преимуществами по сравнению со схемой дозирования В (см. Экспериментальную часть, приведенную ниже). Используя новый режим повышения дозы в соответствии с настоящим изобретением, кардиодинамическая первая доза и последующие эффекты, а также безопасность и переносимость соединения 1 смягчаются по сравнению с предыдущим режимом повышения дозы.

1) В частности, данное изобретение относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с активированной иммунной системой, где в начале лечения или при повторной инициации лечения после перерыва приема лекарственного средства соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг со-

единения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего:

(а) поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее; или

(b) 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней (т.е. в дни 12 и 13; дни 12, 13 и 14; или дни 12, 13, 14 и 15), в частности в течение 3 дней (т.е. в дни 12, 13 и 14), после чего поддерживающую дозу 20 мг соединения 1 вводят перорально один раз в сутки (т.е. от дня, следующего за днем последнего введения дозы 10 мг, и далее).

Для ясности понимания следует отметить, что однократные суточные пероральные дозы, упомянутые в вышеприведенном варианте осуществления i), относятся к количеству соединения 1 в его свободной форме. В случае если используется, например, фармацевтически приемлемая соль соединения 1, то соответствующие количества должны быть соответствующим образом адаптированы. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединение 1 вводят в свободной форме.

Упомянутый выше подвариант осуществления i) (b), т.е. повышение дозы соединения 1 до поддерживающей пероральной дозы 20 мг один раз в сутки, является предпочтительным, в частности в случае, когда соединение 1 вводят в виде монотерапии и особенно в случае монотерапии для лечения рассеянного склероза. Однако следует понимать, что схема дозирования в соответствии с подвариантом осуществления i) (b) не исключает того, что поддерживающая пероральная доза 20 мг один раз в сутки затем снижается, например, до 10 мг перорально один раз в сутки, например, из соображений безопасности, если, например, количество лимфоцитов периферической крови падает ниже критического предела.

Получение пероральных фармацевтических композиций соединения 1 может быть осуществлено способом, который является известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, Science and Practice of Pharmacy, 21-е издание (2005 г.), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем превращения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в форму галенового введения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами носителя и, при желании, обычными фармацевтическими адъювантами.

ii) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i), где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней, в частности, в течение 3 дней; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

iii) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i), где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводят перорально один раз в сутки в дни 12, 13 и 14; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 15 и далее.

iv) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с вариантом осуществления i), где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее.

v) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, является выбранным из группы, состоящей из отторжения трансплантированных органов, таких как почка, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа, роговица и кожа; болезни трансплантат-против-хозяина; аутоиммунных синдромов, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, псориатический артрит, тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото, и увео-ретинит; атопических заболеваний, таких как ринит, конъюнктивит и дерматит; астмы; диабета типа I; постинфекционных аутоиммунных заболеваний, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит; солидных опухолей; и опухолевых метастазов.

vi) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фарма-

цветически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, является выбранным из группы, состоящей из отторжения трансплантированных органов, таких как почки, печень, сердце и легкие; болезни трансплантат-против-хозяина; аутоиммунных синдромов, выбранных из ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза, псориазического артрита, болезни Крона и тиреодита Хашимото; и атопического дерматита.

vii) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, представляет собой заболевание трансплантат-против-хозяина.

viii) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, представляет собой хроническое заболевание трансплантат-против-хозяина.

ix) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, представляет собой рассеянный склероз.

x) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, представляет собой рецидивирующий рассеянный склероз.

xi) Дополнительный вариант осуществления изобретения относится к соединению 1 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в соответствии с любым из вариантов осуществления от i) до iv), где заболевание или расстройство, которое подвергается лечению, представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

На основании зависимостей различных вариантов осуществления, как раскрыто в данной заявке выше, следующие варианты осуществления изобретения являются, таким образом, возможными, предназначенными для осуществления изобретения и, соответственно, являются специально раскрытыми в индивидуализированной форме: i), ii)+i), iii)+i), iv)+i), v)+i), v)+ii)+i), v)+iii)+i), v)+iv)+i), vi)+i), vi)+ii)+i), vi)+iii)+i), vi)+iv)+i), vii)+i), vii)+ii)+i), vii)+iii)+i), vii)+iv)+i), viii)+i), viii)+ii)+i), viii)+iii)+i), viii)+iv)+i), ix)+i), ix)+ii)+i), ix)+iii)+i), ix)+iv)+i), x)+i), x)+ii)+i), x)+iii)+i), x)+iv)+i), xi)+i), xi)+ii)+i), xi)+iii)+i), и xi)+iv)+i).

В приведенном выше списке номера относятся к вариантам осуществления в соответствии с их номером, указанным выше, тогда как "+" указывает на зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуальные варианты осуществления разделяются запятыми. Другими словами, "viii) + iii) + i)", например, относится к варианту осуществления viii), зависимому от варианта осуществления iii), зависящему от варианта осуществления i), т.е. вариант осуществления "viii) + iii) + i)" соответствует схеме дозирования варианта осуществления i), дополнительно ограниченного признаками вариантов осуществления iii) и viii).

Данное изобретение также относится к способу снижения количества лимфоцитов периферической крови у субъекта, который представляет собой нуждающегося в этом человека, где в период начала лечения или при повторной инициации лечения после перерыва приема лекарственного средства соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится субъекту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки, как описано в любом из указанных выше вариантов осуществления от i) до iv).

Общие термины и выражения, используемые в данной заявке выше и/или ниже, предпочтительно имеют в данном описании следующие значения:

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения в соответствии с настоящим изобретением и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты. Такие соли включают соли неорганической или органической кислоты и/или основания в зависимости от присутствия основных и/или кислых групп в данном соединении. Для справки см., например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 и "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Выражение "при повторной инициации лечения после прекращения приема лекарственного средства" означает прерывание приема соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли по крайней мере за один, по крайней мере два или предпочтительно по крайней мере за 3 дня до повторного начала лечения.

Термин "п.о." означает пероральное введение.

Для ясности, рецидивирующий рассеянный склероз означает рецидивирующие формы рассеянного склероза, которые включают в себя формы рассеянного склероза с рецидивами. Примерами рецидиви-

рующего рассеянного склероза являются рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, вторичный прогрессирующий рассеянный склероз с рецидивами и прогрессирующий рецидивирующий рассеянный склероз.

Экспериментальная часть.

В одноцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном двухстороннем перекрестном исследовании 32 здоровых субъекта (15 мужчин) получали плацебо в день 1, после чего осуществляли введение нескольких доз либо понезимода, либо плацебо (соотношение 3:1). Понезимод вводили поочередно при использовании режима А (повышение нарастающей дозировки от 2 до 20 мг) или В (10 мг в течение 7 дней, после чего осуществляли однократное введение 20 мг). Подвергали оценке кардиодинамические (Холтер и ЭКГ в 12 отведениях), фармакокинетические, фармакодинамические (общее количество лимфоцитов) переменные и показатели безопасности.

Субъекты.

В этом исследовании 32 здоровых мужчин и женщин (15 и 17, соответственно, среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение [SD] веса тела составляло $73,4 \pm 11,5$ кг) в возрасте от 18 до 57 лет ($34 \pm 12,7$ года) были зарегистрированы и получали понезимод или соответствующее плацебо (соотношение 3:1 активное вещество:плацебо). Состояние здоровья испытуемых оценивали при скрининговом визите, который включал в себя запись истории болезни, лекарственные средства, которые принимаются в течение 3 месяцев, предшествующих скринингу, физическое обследование, измерение массы тела и высоты, клинические лабораторные тесты, запись жизненно важных функций организма и проведение стандартной ЭКГ. При скрининге и перед первым введением дозы испытуемый должен был иметь интервал PR < 200 мс, частоту сердечных сокращений (HR) > 50 ударов в минуту (уд./мин), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление 90-145 и 50-90 мм рт.ст. соответственно, 24-часовую холтеровскую ЭКГ без клинически значимых аномалий, объём форсированного выдоха за 1 с (FEV₁) и форсированную жизненную ёмкость легких (FVC) > 80% от прогнозируемого значения и соотношение FEV₁/FVC > 70%, а также нормальное общее количество лимфоцитов (> 1000 лимфоцитов/мкл). Женщины с детородным потенциалом должны были использовать два надежных метода контрацепции и не должны были быть беременными или кормящими.

Модель исследования.

Субъекты, принимающие участие в исследовании, приходили исследовательский центр для каждого периода лечения в день -2 и участвовали в обследовании (все процедуры исследования проводились без введения лекарственного препарата) в день -1. В день 1 субъекты подвергались рандомизации на одну из двух возможных последовательностей двух схем повышения дозы А и В (соотношение 1:1). В день 1 все испытуемые получали плацебо; первое исследование введения лекарственного средства (или его соответствующего плацебо) осуществлялось в день 2. Режим А заключался в новом режиме повышения дозы: понезимод вводили один раз в сутки перорально в дозе 2 мг в день 2 и день 3, 3 мг в день 4 и день 5, 4 мг в день 6 и день 7, 5 мг в день 8, 6 мг в день 9, 7 мг в день 10, 8 мг в день 11, 9 мг в день 12, 10 мг в день 13 и день 14 и 20 мг в день 15. Эталонный режим (режим В) основывался на предварительных исследованиях (Olsson T. и др., Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2014; 85 (11): 1198-1208; и Vaclavkova A. и др., Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9959): 2036-2045) и заключался в пероральном введении один раз в сутки понезимода в дозе 10 мг в течение 7 дней (т.е. от дня 2 до дня 8) и 20 мг в день 9. От дня 10 до дня 15 субъекты получали перорально один раз в сутки соответствующее количество плацебо. В группе плацебо (соотношение полов 1:1) субъекты получали плацебо от дня 1 до дня 15. Все процедуры лечения проводились в одно и то же время утром (состояние натощак) примерно с 240 мл воды.

Субъекты оставались в клинике, по крайней мере, до утра 16-го дня каждого периода лечения. Субъекты высвобождались из исследования, если значение HR составляло > 45 уд./мин и > 70% от HR исходного состояния без каких-либо клинически значимых нарушений ЭКГ. Осуществляли период вымывания от 12 до 14 дней между последним введением лекарственного препарата (т.е. день 15) в первый период лечения и первым исследованием лекарственного препарата во втором периоде лечения. Субъекты возвращались в клинику через 5-7 дней после последнего введения лекарственного препарата в конце каждого периода лечения для посещения в конце первого периода (EOFP) и посещения в конце исследования (EOS).

Кардиодинамические оценки.

Кардиодинамические конечные точки оценивали с использованием холтеровского мониторирования и ЭКГ в 12 отведениях. 24-часовые записи холтеровского мониторирования были выполнены в день -1, 1, 2, 9, 13 и 15. 12-часовые записи холтеровского мониторирования проводились в другие дни. Кроме того, данные холтеровского мониторирования использовались для оценки площади под кривой эффекта (AUEC) для HR. ЭКГ в 12 отведениях проводили от дня -1 до дня 16 перед введением лекарственного средства и через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 и 12 ч после введения исследуемого препарата. В EOFP и EOS была проведена дополнительная запись ЭКГ в 12 отведениях. Нижний порог частоты сердечных сокращений,

E_{\max} (максимальное снижение среднего почасового HR по сравнению с исходным уровнем, которое было определено как среднее значение из согласованных по времени оценок, измеренных в день -1 и день 1 перед введением дозы), и появление интересующих значений (HR < 45 уд./мин, снижение HR по сравнению с исходным уровнем > 20 уд./мин и увеличение интервала PR по сравнению с исходным уровнем > 20 мс), а также AV-блоки (т.е. интервал PR > 210 мс) были получены при использовании ЭКГ в 12 отведениях.

Безопасность и переносимость.

Безопасность и переносимость оценивали путем мониторинга неблагоприятных событий (НС), измерений жизненных показателей (артериальное давление в положении лёжа на спине), легочных функциональных тестов (PFT, т.е. FEV₁ и FVC), клинических лабораторных анализов, физических и неврологических исследований. Запись артериального давления проводилась в то же время, что и ЭКГ в 12 отведениях.

Фармакокинетические и фармакодинамические оценки.

Образцы крови около 3 мл собирали в пробирки с этилендиамин тетрауксусной кислотой перед введением дозы и через 3 ч после введения исследуемого препарата от дня 1 до дня 15 в каждый период лечения. После центрифугирования плазму переносили в полипропиленовую пробирку и хранили при -21°C в ожидании анализа ($\pm 5^\circ\text{C}$). Концентрации понезимода в плазме крови определяли при использовании одобренной жидкостной хроматографии в сочетании с анализом тандемной масс-спектрометрии с нижним пределом количественного определения 1 нг/мл (Brossard P. и др., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P₁ receptor modulator, in the first-in-human study. British journal of clinical pharmacology*, 2013; 76 (6): 888-896).

Образцы с минимальной концентрацией препарата были взяты в день -1, 3, 6, 9, 12 и 15 каждого периода лечения и в EOFFP и EOS для оценки общего количества лимфоцитов с помощью гемоцитометрии.

Статистический анализ.

Кардиодинамические и фармакодинамические данные выражали как среднее значение \pm среднеквадратическое отклонение. Проводили повторное измерение однофакторного дисперсионного анализа ANOVA, после чего использовали критерии множественного сравнения для сравнения межгрупповых (т.е. плацебо против режима А против режима В) сравнений. Критерий Стьюдента использовали для проведения внутригрупповых (исходные значения против лечения) сравнений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. SAS® версия 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, США) была использована для статистического анализа и описательной статистики клинических данных.

Результаты.

Кардиодинамические конечные точки.

Не было существенной разницы в среднем почасовом HR (холтеровская ЭКГ) между днем -1 (вводный период) и днем 1 (все пациенты, которые получали плацебо). В день 1 влияние плацебо на среднее значение почасового HR было одинаковым для каждого периода лечения. Первая доза понезимода (день 2) спровоцировала снижение среднего почасового HR по сравнению с исходным уровнем. Этот эффект был ограничен у пациентов, которые получали плацебо и у которых наблюдалось среднее максимальное снижение (\pm среднеквадратическое отклонение) через 2 ч после приема дозы ($0 \pm 5,2$ уд./мин, $p > 0,05$ по сравнению с исходным уровнем [исходный уровень определяется как среднее значение оценок до введения дозы в день -1 и день 1]). Среднее почасовое снижение HR было более выраженным после введения понезимода, а максимальное снижение наблюдалось через 2 ч ($-6 \pm 7,4$ уд./мин, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) и 3 ч ($-12 \pm 6,9$ уд./мин, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) после введения понезимода в режиме А и режиме В соответственно. Среднее почасовое значение HR возвращалось к значениям до приема дозы через 4-5 ч после введения. Этот эффект снова наблюдался в день 3 (через 2 ч после введения дозы) при использовании плацебо ($-2 \pm 4,9$ уд./мин, $p > 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) в режиме А ($-8 \pm 5,3$ уд./мин, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) и режиме В ($-9 \pm 5,7$ уд./мин, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). От дня 4 до последнего дня лечения никаких дополнительных значительных снижений не наблюдалось в среднем почасовом значении HR после приема понезимода. Оценки в день 2 и день 3 показали, что значение максимального снижения HR было ниже после введения понезимода в соответствии с режимом В, чем в соответствии с режимом А ($p < 0,05$) и плацебо ($P < 0,05$).

В день 1, когда все субъекты получали плацебо, аналогичные средние значения AUEC от 0 до 12 ч после дозирования (AUEC₀₋₁₂) были рассчитаны в разных группах лечения (плацебо: $-33,3 \pm 32,7$, режим лечения А: $-11,8 \pm 34,4$, и режим лечения В: $-26,4 \pm 37,0$ уд./мин · ч). В день 2 первое введение понезимода приводило к снижению HR, что отразилось на более низком среднем уровне AUEC₀₋₁₂ как в режиме лечения А ($-70,7 \pm 38,7$ уд./мин · ч), так и в режиме лечения В ($-128,6 \pm 63,3$ уд./мин · ч), по сравнению с группой плацебо ($-5,3 \pm 36,8$ уд./мин · ч, $p < 0,05$ плацебо против понезимода). После первого введения AUEC была значительно выше (т.е. меньший эффект) после режима повышения дозы А по сравнению с режимом лечения В ($p < 0,05$). В день 3 среднее значение AUEC₀₋₁₂ все еще было больше после режима лечения А ($105,5 \pm 49,0$ уд./мин · ч), чем после приема понезимода в дозе 10 мг ($-146,6 \pm 59,8$ уд./мин · ч, $p < 0,05$).

Эти данные холтеровского мониторирования поддерживались показателями ЭКГ в 12 отведениях. В день 1 множественные сравнения показали, что профили HR были одинаковыми в течение дня: небольшое снижение наблюдалось в течение первых 2 ч после введения (~2,7 уд./мин), после чего наблюдалось увеличение (~12 уд./мин, через 5 ч после введения плацебо). В день 2 после введения понезимода в дозе 2 мг (режим А) и 10 мг (режим В) наблюдалось значительное снижение через 2 ч после введения дозы, и среднее максимальное изменение по сравнению с исходным уровнем (исходный уровень, который определяется как средняя доза оценки в день -1 и день 1) составляли $-9 \pm 5,3$ уд./мин ($p < 0,05$) и $-13 \pm 6,2$ уд./мин ($p < 0,05$) соответственно. Эффект приема первой дозы на снижение HR был выше после режима В по сравнению с плацебо ($-4 \pm 7,6$ уд./мин, 2 ч после дозы, $p < 0,05$ против исходного значения) или режима А ($p < 0,05$). HR возвращался к исходным значениям в течение 3 и 4 ч после приема в соответствии с режимом лечения А и режимом В соответственно. В день 3 наблюдалось снижение HR через 2 ч после введения второй дозы понезимода в дозе 2 мг ($-9 \pm 5,2$ уд./мин по сравнению с исходным значением) или 10 мг ($-10 \pm 5,1$ уд./мин по сравнению с исходным значением). Это снижение было более выраженным по сравнению с плацебо (максимальное снижение уровня: $-4 \pm 4,7$ уд./мин, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем). Эти различия подтверждались значениями E_{\max} . От дня 4 до последнего дня введения понезимода (т.е. день 15 для режима А и день 9 для режима В) значения HR при введении предварительной дозы были немного ниже у пациентов, которые принимали понезимод (диапазон: 56-60 уд./мин) по сравнению с пациентами, которые получали плацебо (диапазон 60-64 уд./мин), но профиль зависимости HR от времени был аналогичным.

Возникновение $HR < 45$ уд./мин (в любой момент во время схемы при использовании ЭКГ в 12 отведениях) было более выраженным при использовании режима В (58 событий у 4 пациентов) по сравнению с режимом А (20 событий у 3 пациентов). В группе плацебо не было пациентов, которые имели $HR < 45$ уд./мин.

В ходе исследования появление интервала $PR > 210$ мс было ниже после приема плацебо (33 случая у 4 пациентов), чем при использовании режим А (79 событий у 6 субъектов) и режима В (143 события у 8 пациентов).

Появление $HR < 45$ уд./мин, снижение HR по сравнению с исходным уровнем (исходный уровень, который определяется как среднее значение оценок до приема дозы в день -1 и день 1) > 20 уд./мин, интервал $PR > 200$ мс или увеличение интервала PR по сравнению с исходным уровнем (исходный уровень, который определяется как среднее значение оценок до приема дозы в день -1 и день 1) > 20 мс в течение первых 12 ч в день 2, и процент субъектов, которые испытывали по крайней мере одно из этих событий, был схож между плацебо (15 событий у 5 пациентов, т.е. 31,3% субъектов) и режимом А (14 событий у 6 субъектов, т.е. 25% пациентов). Количество событий и субъектов, отображающих хотя бы одно событие, было выше в режиме В (43 события у 12 субъектов, т.е. 50% пациентов).

Анализ аномалий ЭКГ в 12 отведениях показал, что синусовая брадикардия происходит чаще после применения режима В по сравнению с режимом А (таблица). События AV-блока первой степени, AV-блока второй степени и пролонгированного QT отмечали только после применения плацебо и режима В (таблица).

Среднее значение возникновения аномалий ЭКГ в 12 отведениях			
	Режим А (N=24) [#]	Режим В (N=24) [#]	Плацебо (N=16 [†]) [#]
Предсердный ритм	4 (16,7) / 19	2 (8,3) / 12	5 (31,3) / 7
Суправентрикулярные экстрасистолы	3 (12,5) / 15	7 (29,2) / 29	2 (12,5) / 19
Синусовая брадикардия	3 (12,5) / 3	3 (12,5) / 33	----
Желудочковые экстрасистолы	1 (4,2) / 1	3 (12,5) / 3	3 (18,8) / 21
Короткие PQ	----	6 (25,0) / 147	1 (6,3) / 1
QT удлинен	----	6 (25,0) / 142	7 (43,8) / 21
AV-блок 1-й степени	----	6 (25,0) / 130	4 (25,0) / 27
AV-блок 2-й степени Mobitz I	----	1 (4,2) / 1	1 (6,3) / 1
Синдромная аритмия	----	12 (50,0) / 98	15 (93,8) / 266
Фибрилляция предсердий	----	1 (4,2) / 1*	----
Синусовая тахикардия	----	----	2 (12,5) / 4
Суправентрикулярный ритм	----	----	1 (6,3) / 1

* Серьезное неблагоприятное событие

От дня 2 до посещения EOFP или EOS

† Два периода лечения объединены.

Данные представлены как количество субъектов (в процентах)/количество событий.

Безопасность и переносимость.

Общее количество неблагоприятных событий (НС) и интенсивность этих НС были одинаковыми в разных группах лечения. Все НС были легкой и умеренной интенсивности. Наиболее часто сообщаемыми НС в отношении понезимода представляли собой головную боль, головокружение и реакцию в месте введения, и эти НС также были среди наиболее часто встречающихся у субъектов в группе плацебо. Особый интерес, связанный с сердечной функцией, такой как синусовая брадикардия и трепетание, представляли собой такие, которые встречались чаще во время осуществления режима В по сравнению с режимом А. Об одном серьезном НС фибрилляции предсердий сообщалось через 6 ч после введения 20 мг понезимода (режим В). Это событие разрешилось без осложнений в течение 24 ч.

Показатели жизнедеятельности, PFT и клиническая лабораторная оценка.

Не было обнаружено различий в артериальном давлении (АД) между днем -1 и днем 1 (плацебо) для любого режима лечения. Снижение SBP и DBP наблюдалось после первого введения понезимода при использовании режима А (SBP: $-4 \pm 4,4$ и DBP: $-7 \pm 5,3$ мм рт.ст.) и режима В (SBP: $-5 \pm 7,7$ и DBP: $-10 \pm 4,4$ мм рт.ст.). Снижение SBP и DBP было таким же, как и в группе плацебо (SBP: $-7 \pm 12,5$ и DBP: $-6 \pm 5,7$ мм рт.ст.). В день 1 (плацебо), день 2 (первое введение понезимода) и в процессе исследования аналогичное количество пациентов сообщало по крайней мере об одном событии SBP < 90 мм рт.ст. Снижение по сравнению с исходным уровнем SBP > 20 мм рт.ст. происходило реже после приема понезимода, вводимого при использовании режима лечения А по сравнению с режимом лечения В и плацебо. Как количество событий, так и пациентов, которые испытали DBP < 50 мм рт.ст., или уменьшение DBP по сравнению с исходным уровнем > 15 мм рт.ст., были гораздо более выражены в группах лечения при использовании понезимода по сравнению с плацебо.

Эффект лечения не наблюдался при переменных PFT и переменных гематологии (гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и количество тромбоцитов), хотя некоторые значения вне диапазона были зарегистрированы для большинства субъектов, но ни один из них не рассматривался как клинически значимый.

Фармакокинетические и фармакодинамические конечные точки.

Используя режим повышения дозы А, через 3 ч после введения дозы ее концентрации в плазме крови неуклонно возрастали. Аналогичные концентрации были достигнуты в режиме А через 3 ч после введения второй дозы 10 мг понезимода (т.е. день 14) и 5-й дозы 10 мг понезимода в режиме В (день 6). Визуальный осмотр показал, что условия стабильного состояния при дозе 10 мг режима В достигались в день 6. Концентрация понезимода в плазме крови через 3 ч после введения 20 мг была одинаковой в режиме А (день 15: $144,0 \pm 36,9$ нг/мл) и в режиме В (день 9: $144,0 - 41,9$ нг/мл).

Как и ожидалось в соответствии со способом действия лекарственного средства, уменьшение коли-

чества циркулирующих общих лимфоцитов наблюдалось после инициации приема понезимода. В режиме А уменьшение было более постепенным по сравнению с режимом В. В день 3 среднее процентное изменение по сравнению с исходным уровнем (\pm среднее квадратическое отклонение) было больше при режиме В ($-28,9 \pm 12,2\%$), чем при режиме А ($-11,6 \pm 10,2\%$, $p < 0,05$) и плацебо ($-0,3 \pm 22,2\%$, $p < 0,05$). В день 6 снижение по сравнению с исходным уровнем общего количества лимфоцитов по сравнению с исходным уровнем было более выраженным при любом из режима А ($-15,0 \pm 14,4\%$) или режима В ($-46,5 \pm 12,3\%$), чем при плацебо ($-0,2 \pm 11,3\%$). После приема последней дозы 10 мг понезимода аналогичное снижение общего количества лимфоцитов наблюдалось при использовании режима А (день 15 [до введения дозы 20 мг], $-50,8 \pm 12,1\%$) и режима В (день 9 [до введения дозы 20 мг], $-52,3 \pm 11,0\%$). Каждый индивидуальный подсчет общего количества лимфоцитов возвращался в нормальный диапазон (т.е. 80% по сравнению с исходным уровнем) при EOFFP и EOS.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение (R)-5-[3-хлоро-4-(2,3-гидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рецидивирующего рассеянного склероза, где в период начала лечения или при повторной инициации лечения после перерыва приема лекарственного средства соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего (а) поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее; или (б) 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней, после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

2. Применение (R)-5-[3-хлоро-4-(2,3-гидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рецидивирующего рассеянного склероза, где в период начала лечения или при повторной инициации лечения после перерыва приема лекарственного средства соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего (а) поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее; или (б) 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней, после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

3. Применение в соответствии с п.1 или 2, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

4. Применение в соответствии с п.1 или 2, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводят перорально один раз в сутки в дни 12, 13, и 14; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 15 и далее.

5. Применение в соответствии с п.1 или 2, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее.

6. Применение в соответствии с любым из пп.1-5, где рецидивирующий рассеянный склероз представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

7. Способ лечения рецидивирующего рассеянного склероза, указанный способ включает введение (R)-5-[3-хлоро-4-(2,3-гидроксипропокси)бенз[Z]илиден]-2-([Z]-пропилимино)-3-о-толилтиазолидин-4-она (соединение 1) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, который представляет собой человека, где в период начала лечения или при повторной инициации лечения после перерыва приема

лекарственного средства соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего (а) поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее; или (b) 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней, после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

8. Способ в соответствии с п.7, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки в течение 2, 3 или 4 дней; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки.

9. Способ в соответствии с п.7, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего 10 мг соединения 1 вводят перорально один раз в сутки в дни 12, 13, и 14; после чего поддерживающая доза 20 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 15 и далее.

10. Способ в соответствии с п.7, где соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль назначают пациенту, который представляет собой человека, перорально один раз в сутки так, как представлено ниже: 2 мг соединения 1 в дни 1 и 2; 3 мг соединения 1 в дни 3 и 4; 4 мг соединения 1 в дни 5 и 6; 5 мг соединения 1 в день 7; 6 мг соединения 1 в день 8; 7 мг соединения 1 в день 9; 8 мг соединения 1 в день 10; и 9 мг соединения 1 в день 11; после чего поддерживающая доза 10 мг соединения 1 вводится перорально один раз в сутки от дня 12 и далее.

11. Способ в соответствии с любым из пп.7-10, где рецидивирующий рассеянный склероз представляет собой рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз.

