

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391184

(13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.14

(22) Дата подачи заявки
2021.06.04

(51) Int. Cl. C07C 219/10 (2006.01)
C07C 213/06 (2006.01)
C07C 211/63 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ 2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТИЛ-2-(4-ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) PCT/CN2020/094560

(32) 2020.06.05

(33) CN

(86) PCT/CN2021/098323

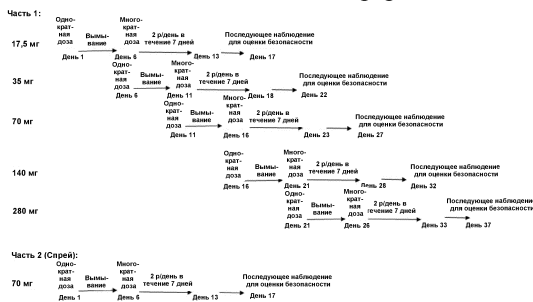
(87) WO 2021/244637 2021.12.09

(71) Заявитель:
ТЕКФИЛДС ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Юй Чунси (US), Сюй Лина (CN)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионату или его фармацевтически приемлемым солям для применения и способам их применения для лечения различных типов боли и воспаления, в частности, остеоартрита. Описаны фармацевтические композиции, наборы для лечения и устройства, содержащие 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли, а также лекарственные формы, дозировки и способы их применения посредством местного введения для лечения различных типов боли и воспаления, в частности, остеоартрита.



202391184

A1

A1

202391184

МЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ 2-(ДИЭТИЛАМИНО)ЭТИЛ-2-(4-ИЗОБУТИЛФЕНИЛ)ПРОПИОНАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5

Настоящее изобретение относится к области медицинского применения, в частности, к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и его фармацевтически приемлемых солей для лечения боли и/или воспаления.

10

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ибупрофен, то есть 2-(4-изобутилфенил)пропионовую кислоту, нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), используют для лечения людей более пятидесяти лет. Ибупрофен представляет собой известное медицинское средство с 15 обезболивающими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами, которое широко используют для лечения симптомов, связанных с различными заболеваниями, например, воспалительными заболеваниями и болью, такими как ревматические заболевания, головные боли, мигрени, зубные боли, боли в спине, мышечные боли, послеоперационные боли и т.п.

Ибупрофен обычно принимают путем перорального введения для достижения места 20 действия данного состояния или заболевания. Как описано в патенте США 9872846, для лечения пациентов ибупрофен применяли перорально путем введения дозы до примерно 50 мг/кг или даже 200 мг/кг.

25

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей для лечения 30 симптомов, которые можно лечить с помощью ибупрофена. В одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения, включающему введение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей. Настоящее изобретение относится к 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионату или его фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении остеоартрита. Настоящее изобретение относится к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4- 35 изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей для получения

лекарственного средства. Настоящее изобретение относится к набору, включающему 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение относится к терапевтической системе, включающей композицию, содержащую 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к лекарственной форме, в которой содержится определенная концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к устройству, выполненному с возможностью вводить определенную стандартную дозу. Согласно одному из аспектов настоящее изобретение относится к местному применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей. В частности, настоящее изобретение относится к определенным оптимальным лекарственным формам и/или дозировкам 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, включающему местное введение субъекту 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг, в частности, от 1 мг до 80 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионату или его фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении субъекта, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг, в частности, от 1 мг до 80 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг, в частности, от 1 мг до 80 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к набору для

лечения субъекта, включающему 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли для местного введения субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг, в частности, от 1 мг до 80 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения.

5 В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к терапевтической системе для лечения субъекта, содержащей композицию, в которой 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат представляет собой активный ингредиент, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат присутствует в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, при этом в
10 указанной системе 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг, в частности, от 1 мг до 80 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу
15 лечения субъекта, включающему местное введение субъекту 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к 2-
20 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионату или его фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении субъекта, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на
25 дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят
30 субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к набору для
35 лечения субъекта, включающему 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли для местного введения субъекту, в частности,

в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к терапевтической системе для лечения субъекта, содержащей композицию, в которой 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат представляет собой активный ингредиент, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат присутствует в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, при этом в указанной системе 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, включающему местное введение субъекту 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см², в частности, от 5 мкг/см² до 2 мг/см², на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионату или его фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении субъекта, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см², в частности, от 5 мкг/см² до 2 мг/см², на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к применению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см², в частности, от 5 мкг/см² до 2 мг/см², на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к набору для лечения субъекта, включающему 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и/или его фармацевтически приемлемые соли для местного введения субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно

2 мг/см², в частности, от 5 мкг/см² до 2 мг/см², на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к терапевтической системе для лечения субъекта, содержащей композицию, в которой 2-
5 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат представляет собой активный ингредиент, при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат присутствует в виде свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, при этом в указанной системе 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят субъекту, в частности, в одно или более мест введения у субъекта, в количестве от примерно
10 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см², в частности, от 5 мкг/см² до 2 мг/см², на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к лекарственной форме, в которой концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в лекарственной
15 форме составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 200 мг/мл, в частности, от 10 мг/мл до 200 мг/мл, или от примерно 10 мг/г до примерно 200 мг/г, в частности, от 10 мг/г до 200 г.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к устройству, выполненному с возможностью вводить стандартную дозу от примерно 0,5 мг до примерно
20 30 мг, в частности, от примерно 0,5 мг до примерно 30 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к спрею, способному распылять стандартную дозу от примерно 0,5 мг до примерно 30 мг, в частности, от 0,5 мг до 30 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его
25 фармацевтически приемлемых солей.

В одном из аспектов настоящее изобретение предназначено для оценки эффективности и безопасности 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при нанесении на колено в виде спрея для местного применения субъектам с ОА колена.

30 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1 представляет собой схему клинического исследования фазы 1 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 2 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации
35 (СО (стандартное отклонение)) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в

плазме относительно времени при лечении на день 1 (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

5 Фигура 3 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации (СО) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в плазме относительно времени при лечении на день 12 (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

10 Фигура 4 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации (СО) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в плазме относительно времени при лечении на день 1 (полулогарифмическая шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

15 Фигура 5 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации (СО) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в плазме относительно времени при лечении на день 12 (полулогарифмическая шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

20 Фигура 6 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации (СО) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в плазме относительно времени при лечении на день 1 от момента времени 0 до 24 часов (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

25 Фигура 7 представляет собой линейный график зависимости средней концентрации (СО) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в плазме относительно времени при лечении на день 12 от момента времени 0 до 48 часов (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

30 Фигура 8 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 1 (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

35 Фигура 9 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 12 (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом

исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 10 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 1 (полулогарифмическая шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в
5 клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения

Фигура 11 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 12 (полулогарифмическая шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в
10 клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 12 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 1 от момента времени 0 до 48 часов (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам
15 реализации настоящего изобретения.

Фигура 13 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на день 12 от момента времени 0 до 48 часов (линейная шкала) для всех рандомизированных субъектов, участвующих в клиническом исследовании фазы 1, согласно некоторым вариантам
20 реализации настоящего изобретения.

Фигура 14 представляет собой линейный график изменений показателей боли по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8
25 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 15 представляет собой линейный график изменений показателей боли по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8
30 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 16 представляет собой линейный график изменений показателей боли по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-

изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 17 представляет собой линейный график изменений показателей боли по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 18 представляет собой линейный график изменений показателей скованности суставов по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 19 представляет собой линейный график изменений показателей скованности суставов по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 20 представляет собой линейный график изменений показателей скованности суставов по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 21 представляет собой линейный график изменений показателей скованности суставов по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колени 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после

прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 22 представляет собой линейный график изменений показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 23 представляет собой линейный график изменений показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 24 представляет собой линейный график изменений показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC (мм) для трансдермального 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 25 представляет собой линейный график изменений показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC (%) для трансдермального 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в количестве 8,75, 17,5 и 35 мг/колесо 2 р/сут на неделе 2, 4, 8 и 12 и при последующем наблюдении (через 7 дней после прекращения лечения) (скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата) в клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 26 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на неделе 8 (линейная шкала) ($n = 18-20$) во втором клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

Фигура 27 представляет собой линейный график зависимости средней (СО) концентрации ибупрофена в плазме относительно времени при лечении на неделе 12

(линейная шкала) ($n = 18-20$) во втором клиническом исследовании фазы 2 согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевает специалист в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

10 Все публикации, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем документе, полностью включены посредством ссылки для всех целей.

В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, способной проникать в хрящ, и способам применения указанной фармацевтической композиции для лечения боли, особенно остеоартрита у людей и животных.

15 При применении в настоящем описании и пункте(ах) формулы изобретения термины «состоящий из» (и любая форма «состоящий из», такая как «состоять из» и «состоит из»), «имеющий» (и любая форма «имеющий», такая как «имеют» и «имеет»), «включающий» (и любая форма «включающий», такая как «включает» и «включают») или «содержащий» (и любая форма «содержащий», такая как «содержит» и «содержат») являются
20 охватывающими или открытыми и не исключают дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа.

Термины в единственном числе и аналогичные ссылки в контексте описания изобретения (особенно в контексте приведенной ниже формулы изобретения) следует толковать как включающие и единственное, и множественное число, если в настоящем
25 документе не указано иное или явно не противоречит контексту. Применение слов «некоторый» или «определенный» в сочетании с термином «содержащий» в формуле изобретения и/или в описании изобретения может означать «один», но оно также согласуется со значением «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более чем один».

30 При применении множественного числа для соединений, солей и т.п., это также означает одно соединение, соль и т.п.

В контексте данного документа термин «и/или» относится к любым и всем возможным комбинациям одного или более связанных перечисленных элементов и включает их. При применении в списке из двух или более элементов термин «и/или»
35 означает, что любой из перечисленных элементов может быть применен сам по себе или

может быть применена любая комбинация двух или более из перечисленных элементов. Например, если композиция, комбинация, состав, сочетание или группа описаны как включающие (или содержащие) компоненты *A*, *B*, *C* и/или *D*, композиция может содержать только *A*; только *B*; только *C*; только *D*; *A* и *B* в комбинации; *A* и *C* в комбинации; *A* и *D* в комбинации; *B* и *C* в комбинации; *B* и *D* в комбинации; *C* и *D* в комбинации; *A*, *B* и *C* в комбинации; *A*, *B* и *D* в комбинации; *A*, *C* и *D* в комбинации; *B*, *C* и *D* в комбинации; или *A*, *B*, *C* и *D* в комбинации.

В настоящем документе термин «примерно» или «приблизительно» используют для указания на то, что значение включает собственную изменчивость погрешности для устройства, способа, применяемого для определения данного значения, или изменчивость, существующую между субъектами исследования. В одном из аспектов термины «примерно» или «приблизительно» обычно означают в пределах 10%, в частности, в пределах 9%, в частности, в пределах 8%, в частности, в пределах 7%, в частности, в пределах 6%, в частности, в пределах 5%, в частности, в пределах 4%, в частности, в пределах 3%, в частности, в пределах 2%, в частности, в пределах 1% от заданного значения или диапазона.

В контексте данного документа термин «лечить», «лечащий» или «лечение» включает лечение или терапевтическую схему, ослабляющую, уменьшающую или облегчающую по меньшей мере один симптом у пациента или вызывающую задержку прогрессирования пролиферативного нарушения. Например, лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов нарушения или полное устранение нарушения, такого как остеоартрит. В значении согласно настоящему изобретению термин «лечить» также обозначает остановку, задержку начала (т.е. периода до клинического проявления нарушения) и/или снижение риска развития или ухудшения нарушения.

В некоторых вариантах реализации применяемый в настоящем документе термин «доза» означает лекарственный препарат или активный компонент, принимаемый каждый раз отдельным субъектом, в частности, общее количество лекарственного препарата или активного компонента, принимаемого каждый раз отдельным субъектом, для одного места введения.

В некоторых вариантах реализации применяемый в настоящем документе термин «лекарственная форма» означает единицу введения активного вещества. Примеры лекарственных форм включают таблетки, капсулы, инъекции, суспензии, жидкости, эмульсии, кремы, мази, суппозитории, ингаляционные формы, трансдермальные формы и т.п.

В некоторых вариантах реализации термин «стандартная доза» или «единица

дозирования» относится к лекарственной форме, изготовленной с возможностью доставки указанного количества или дозы композиции или ее компонента. Примеры лекарственных форм для местного применения включают, но не ограничиваются ими, трансдермальный пластырь, крем, пену, гель, лосьон, мазь, пасту, порошок, лосьон, взбалтываемый перед применением, твердое вещество, губку, ленту, настойку, пар, инъекцию, капли, средства промывания, спрей и раствор. «Стандартная доза» или «единица дозирования» может быть получена с возможностью обеспечения полной стандартной дозы или ее части (например, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{4}$ дозы). Заданное количество в каждой стандартной дозе может зависеть от факторов, включающих, но не ограниченных ими, уникальные характеристики активного соединения и конкретный терапевтический эффект, который необходимо обеспечить, а также изначальные ограничения в области получения и введения таких стандартных доз. Например, стандартная доза может представлять собой трансдермальный пластырь, спрей, то есть однократно распыленную дозу при применении путем распыления, каплю при применении путем закапывания, ленту определенной длины, мазь размером с рис или фасоль или мерную ложку или ложку мази. Устройства для дозирования стандартной дозы, такие как чашка, мерная ложка, шприц, капельница, ложка или устройство для орошения кишечника, могут содержать лекарственную форму, например, крем, пену, гель, лосьон, мазь, пасту, порошок, лосьон, взбалтываемый перед применением и твердое вещество, при этом дозируемое количество композиции соответствует полной стандартной дозе или ее части (например, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{3}$ или $\frac{1}{4}$ дозы). В однократной дозе для введения может содержаться одна стандартная доза или несколько стандартных доз. Набор может включать инструкции, касающиеся размера стандартной дозы или ее части.

В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для контакта с тканями пациента, не вызывая чрезмерной токсичности, аллергической реакции в виде раздражения и других проблемных осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

В настоящем документе термин «фармацевтическая композиция» относится к веществу или смеси или раствору, содержащему по меньшей мере один терапевтический агент, предназначенный для введения пациенту, для предотвращения или лечения, в частности, для лечения конкретного заболевания или состояния, влияющего на пациента.

Следует понимать, что терапевтический агент можно вводить каждый день в виде одной стандартной дозы или нескольких стандартных доз и/или можно вводить каждый день в однократной дозе (один раз в сутки, 1 р/сут) или разделенных дозах (более одного раза в сутки, например, два раза в сутки, 2 р/сут).

В контексте данного документа термин «сутки» обозначает либо один календарный день в любом часовом поясе, либо один 24-часовой период.

Подразумевают, что термины «пациент» или «субъект» включают животных, в том числе теплокровных животных. Примеры пациентов включают млекопитающих, например, людей, собак, коров, лошадей, свиней, овец, коз, кошек, мышей, кроликов, крыс и трансгенных животных, отличных от человека. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека, например, человека, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать определенным заболеванием, например, страдающего остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации термин «трансдермальное введение» означает введение трансдермальной дозы, стандартной дозы или лекарственной формы; термин «введение трансдермально» означает введение трансдермальной дозы, стандартной дозы или лекарственной формы; и термин «трансдермально введенный» означает введенный с помощью трансдермальной дозы, стандартной дозы или лекарственной формы. То, что пациенту и/или субъекту «трансдермально вводят», эквивалентно тому, что пациента и/или субъекта подвергают «трансдермальному введению». «Введение трансдермально» пациенту и/или субъекту эквивалентно подверганию пациента и/или субъекта «трансдермальному введению».

В некоторых вариантах реализации термин «место введения» (у субъекта) представляет собой область/участок в человеческом теле, где был обнаружен симптом, например, сустав, мышцу, кость и/или хрящ и т.п., сам имеющий симптом, в частности, боль, воспаление и/или заболевание, в частности, симптом, боль, воспаление и/или заболевание сустава, мышцы, кости и/или хряща и т.п., более конкретно остеоартроз; и/или сустав, мышцу, кость и/или хрящ и т.п., где локализована причина симптома, в частности, боль, воспаление и/или заболевание сустава, мышцы, кости и/или хряща и т.п., более конкретно остеоартроз.

В некоторых вариантах реализации, соответственно, термин «введение в место» (у субъекта) означает введение в: (а) место на коже и/или поверхности тела, которое соответствует «месту введения» или расположено близко к нему; и/или (б) место на коже и/или поверхности тела, которое обеспечивает доступный путь к «месту введения».

Например, место введения может представлять собой сам сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать от симптома, в частности, боли, воспаления и/или заболевания сустава, мышцы, кости и/или хряща и т.п., более конкретно остеоартрита, при этом введение в указанное место может представлять собой введение на кожу и/или поверхность тела вблизи сустава, мышцы, кости или хряща и

т.п., в частности, в пределах от примерно 1 см до примерно 15 см, в частности, от примерно 3 см до примерно 10 см, в частности, на расстояние выбранное из примерно 1 см, примерно 2 см, примерно 3 см, примерно 4 см, примерно 5 см, примерно 6 см, примерно 7 см, примерно 8 см, примерно 9 см, примерно 10 см, примерно 11 см, примерно 12 см, примерно 13 см, примерно 14 см, примерно 15 см от сустава, мышцы, кости или хряща и т.п., и/или введение в область на расстоянии во всех направлениях от сустава, мышцы, кости или хряща и т.п., составляющем от примерно 1 см до примерно 15 см, в частности, от примерно 3 см до примерно 10 см, в частности, на расстоянии, выбранном из от примерно 1 см, примерно 2 см, примерно 3 см, примерно 4 см, примерно 5 см, примерно 6 см, примерно 7 см, примерно 8 см, примерно 9 см, примерно 10 см, примерно 11 см, примерно 12 см, примерно 13 см, примерно 14 см, примерно 15 см.

В некоторых вариантах реализации термин «близко» или «рядом с» означает в пределах от примерно 1 см до примерно 15 см, в частности, от примерно 3 см до примерно 10 см, в частности, расстояние, выбранное из примерно 1 см, примерно 2 см, примерно 3 см, примерно 4 см, примерно 5 см, примерно 6 см, примерно 7 см, примерно 8 см, примерно 9 см, примерно 10 см, примерно 11 см, примерно 12 см, примерно 13 см, примерно 14 см, примерно 15 см от центра места введения, т.е. сустава, мышцы, кости или хряща и т.п., и/или область на расстоянии во всех направлениях от центра места введения, т.е. сустава, мышцы, кости или хряща и т. д., составляющем от примерно 1 см до примерно 15 см, в частности, от примерно 3 см до примерно 10 см, в частности, на расстоянии, выбранном из примерно 1 см, примерно 2 см, примерно 3 см, примерно 4 см, примерно 5 см, примерно 6 см, примерно 7 см, примерно 8 см, примерно 9 см, примерно 10 см, примерно 11 см, примерно 12 см, примерно 13 см, примерно 14 см, примерно 15 см,

В некоторых вариантах реализации термин «симптом» относится к любым симптомам, таким как заболевания, воспаление, боль, лихорадка, подагра, дисменорея, отек сустава, утренняя скованность, ревматоидные нарушения или травма. В частности, симптомом может представлять собой боль или воспаление, связанные со скелетно-мышечной системой, например, артрит, в частности, остеоартрит или ревматоидный артрит.

В некоторых вариантах реализации термин «боль» относится к любой боли, такой как острая боль, боль в кости, суставная боль, мышечная боль, боль в хряще, боль при мигрени, головная боль, кластерная головная боль, менструальная боль, нейропатическая боль, послеоперационная боль, хроническая боль в пояснице, невралгия при герпесе, фантомная боль в конечностях, центральная боль, зубная боль, нейропатическая боль, боль, устойчивая к опиоидам, висцеральная боль, боль при хирургическом вмешательстве, боль при травме, боль во время родов и родоразрешения, боль в результате ожогов, солнечных

ожогов, подагры, волчанки, фибромиалгии, послеродовая боль, боль стенокардитического характера, боль при цистите, воспалении, артрите, боль при септическом артрите, боль при остеоартрите, боль при ювенильном ревматоидном артрите, боль при анкилозирующем спондилите и дисменоре.

5 В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 64 мг, в частности, от 1 мг до 64 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
10 от примерно 2 мг до примерно 56 мг, в частности, от 2 мг до 56 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 3 мг до примерно 48 мг, в частности, от 3 мг до 48 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
15 от примерно 4 мг до примерно 40 мг, в частности, от 4 мг до 40 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 32 мг, в частности, от 4 мг до 32 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
20 от примерно 8 мг до примерно 32 мг, в частности, от 8 мг до 32 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 8 мг до примерно 18 мг, в частности, от 8 мг до 18 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
25 от примерно 4 мг до примерно 8 мг, в частности, от 4 мг до 8 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 8 мг до примерно 16 мг, в частности, от 8 мг до 16 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
30 от примерно 8 мг до примерно 16 мг, в частности, от 8 мг до 16 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 16 мг до примерно 32 мг, в частности, от 16 мг до 32 мг, в сутки, в частности, в сутки на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-
35 в сутки на место введения.

изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 4,5 мг, 9 мг, 13,5 мг, 18 мг, 22,5 мг, 27 мг, 31,5 мг, 36 мг, 40,5 мг, 45 мг, 49,5 мг, 54 мг, 58,5 мг, 63 мг, 67,5 мг и 72 мг в сутки, в частности, в сутки на место введения.

5 В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 1 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2 мг, 2,1 мг, 2,2 мг, 2,3 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,7 мг, 2,8 мг, 2,9 мг, 3 мг, 3,1 мг, 3,2 мг, 3,3 мг, 3,4 мг, 3,5 мг, 3,6 мг, 3,7 мг, 3,8 мг, 3,9 мг, 4 мг, 4,1 мг, 4,2 мг, 4,3 мг, 4,4 мг, 4,5 мг, 4,6 мг, 4,7 мг, 4,8 мг, 4,9 мг, 5 мг, 5,1 мг, 5,2 мг, 5,3 мг, 5,4 мг, 5,5 мг, 5,6 мг, 5,7 мг, 5,8 мг, 5,9 мг, 6 мг, 6,1 мг, 6,2 мг, 6,3 мг, 6,4 мг, 6,5 мг, 6,6 мг, 6,7 мг, 6,8 мг, 6,9 мг, 7 мг, 7,1 мг, 7,2 мг, 7,3 мг, 7,4 мг, 7,5 мг, 7,6 мг, 7,7 мг, 7,8 мг, 7,9 мг, 8 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг, 10 мг, 10,1 мг, 10,2 мг, 10,3 мг, 10,4 мг, 10,5 мг, 10,6 мг, 10,7 мг, 10,8 мг, 10,9 мг, 11 мг, 11,1 мг, 11,2 мг, 11,3 мг, 11,4 мг, 11,5 мг, 11,6 мг, 11,7 мг, 11,8 мг, 11,9 мг, 12 мг, 12,1 мг, 12,2 мг, 12,3 мг, 12,4 мг, 12,5 мг, 12,6 мг, 12,7 мг, 12,8 мг, 12,9 мг, 13 мг, 13,1 мг, 13,2 мг, 13,3 мг, 13,4 мг, 13,5 мг, 13,6 мг, 13,7 мг, 13,8 мг, 13,9 мг, 14 мг, 14,1 мг, 14,2 мг, 14,3 мг, 14,4 мг, 14,5 мг, 14,6 мг, 14,7 мг, 14,8 мг, 14,9 мг, 15 мг, 15,1 мг, 15,2 мг, 15,3 мг, 15,4 мг, 15,5 мг, 15,6 мг, 15,7 мг, 15,8 мг, 15,9 мг, 16 мг, 16,1 мг, 16,2 мг, 16,3 мг, 16,4 мг, 16,5 мг, 16,6 мг, 16,7 мг, 16,8 мг, 16,9 мг, 17 мг, 17,1 мг, 17,2 мг, 17,3 мг, 17,4 мг, 17,5 мг, 17,6 мг, 17,7 мг, 17,8 мг, 17,9 мг, 18 мг, 18,1 мг, 18,2 мг, 18,3 мг, 18,4 мг, 18,5 мг, 18,6 мг, 18,7 мг, 18,8 мг, 18,9 мг, 19 мг, 19,1 мг, 19,2 мг, 19,3 мг, 19,4 мг, 19,5 мг, 19,6 мг, 19,7 мг, 19,8 мг, 19,9 мг, 20 мг, 20,1 мг, 20,2 мг, 20,3 мг, 20,4 мг, 20,5 мг, 20,6 мг, 20,7 мг, 20,8 мг, 20,9 мг, 21 мг, 21,1 мг, 21,2 мг, 21,3 мг, 21,4 мг, 21,5 мг, 21,6 мг, 21,7 мг, 21,8 мг, 21,9 мг, 22 мг, 22,1 мг, 22,2 мг, 22,3 мг, 22,4 мг, 22,5 мг, 22,6 мг, 22,7 мг, 22,8 мг, 22,9 мг, 23 мг, 23,1 мг, 23,2 мг, 23,3 мг, 23,4 мг, 23,5 мг, 23,6 мг, 23,7 мг, 23,8 мг, 23,9 мг, 24 мг, 24,1 мг, 24,2 мг, 24,3 мг, 24,4 мг, 24,5 мг, 24,6 мг, 24,7 мг, 24,8 мг, 24,9 мг, 25 мг, 25,1 мг, 25,2 мг, 25,3 мг, 25,4 мг, 25,5 мг, 25,6 мг, 25,7 мг, 25,8 мг, 25,9 мг, 26 мг, 26,1 мг, 26,2 мг, 26,3 мг, 26,4 мг, 26,5 мг, 26,6 мг, 26,7 мг, 26,8 мг, 26,9 мг, 27 мг, 27,1 мг, 27,2 мг, 27,3 мг, 27,4 мг, 27,5 мг, 27,6 мг, 27,7 мг, 27,8 мг, 27,9 мг, 28 мг, 28,1 мг, 28,2 мг, 28,3 мг, 28,4 мг, 28,5 мг, 28,6 мг, 28,7 мг, 28,8 мг, 28,9 мг, 29 мг, 29,1 мг, 29,2 мг, 29,3 мг, 29,4 мг, 29,5 мг, 29,6 мг, 29,7 мг, 29,8 мг, 29,9 мг, 30 мг, 30,1 мг, 30,2 мг, 30,3 мг, 30,4 мг, 30,5 мг, 30,6 мг, 30,7 мг, 30,8 мг, 30,9 мг, 31 мг, 31,1 мг, 31,2 мг, 31,3 мг, 31,4 мг, 31,5 мг, 31,6 мг, 31,7 мг, 31,8 мг, 31,9 мг, 32 мг, 32,1 мг, 32,2 мг, 32,3 мг, 32,4 мг, 32,5 мг, 32,6 мг, 32,7 мг, 32,8 мг, 32,9 мг, 33 мг, 33,1 мг, 33,2 мг, 33,3 мг, 33,4 мг, 33,5 мг, 33,6 мг, 33,7 мг, 33,8 мг, 33,9 мг, 34 мг, 34,1 мг, 34,2 мг, 34,3 мг, 34,4 мг, 34,5 мг, 34,6 мг, 34,7 мг, 34,8 мг, 34,9 мг,

35 мг, 35,1 мг, 35,2 мг, 35,3 мг, 35,4 мг, 35,5 мг, 35,6 мг, 35,7 мг, 35,8 мг, 35,9 мг, 36 мг, 36,1 мг,
36,2 мг, 36,3 мг, 36,4 мг, 36,5 мг, 36,6 мг, 36,7 мг, 36,8 мг, 36,9 мг, 37 мг, 37,1 мг, 37,2 мг, 37,3
мг, 37,4 мг, 37,5 мг, 37,6 мг, 37,7 мг, 37,8 мг, 37,9 мг, 38 мг, 38,1 мг, 38,2 мг, 38,3 мг, 38,4 мг,
38,5 мг, 38,6 мг, 38,7 мг, 38,8 мг, 38,9 мг, 39 мг, 39,1 мг, 39,2 мг, 39,3 мг, 39,4 мг, 39,5 мг, 39,6
5 мг, 39,7 мг, 39,8 мг, 39,9 мг, 40 мг, 40,1 мг, 40,2 мг, 40,3 мг, 40,4 мг, 40,5 мг, 40,6 мг, 40,7 мг,
40,8 мг, 40,9 мг, 41 мг, 41,1 мг, 41,2 мг, 41,3 мг, 41,4 мг, 41,5 мг, 41,6 мг, 41,7 мг, 41,8 мг, 41,9
мг, 42 мг, 42,1 мг, 42,2 мг, 42,3 мг, 42,4 мг, 42,5 мг, 42,6 мг, 42,7 мг, 42,8 мг, 42,9 мг, 43 мг, 43,1
мг, 43,2 мг, 43,3 мг, 43,4 мг, 43,5 мг, 43,6 мг, 43,7 мг, 43,8 мг, 43,9 мг, 44 мг, 44,1 мг, 44,2 мг,
44,3 мг, 44,4 мг, 44,5 мг, 44,6 мг, 44,7 мг, 44,8 мг, 44,9 мг, 45 мг, 45,1 мг, 45,2 мг, 45,3 мг, 45,4
10 мг, 45,5 мг, 45,6 мг, 45,7 мг, 45,8 мг, 45,9 мг, 46 мг, 46,1 мг, 46,2 мг, 46,3 мг, 46,4 мг, 46,5 мг,
46,6 мг, 46,7 мг, 46,8 мг, 46,9 мг, 47 мг, 47,1 мг, 47,2 мг, 47,3 мг, 47,4 мг, 47,5 мг, 47,6 мг, 47,7
мг, 47,8 мг, 47,9 мг, 48 мг, 48,1 мг, 48,2 мг, 48,3 мг, 48,4 мг, 48,5 мг, 48,6 мг, 48,7 мг, 48,8 мг,
48,9 мг, 49 мг, 49,1 мг, 49,2 мг, 49,3 мг, 49,4 мг, 49,5 мг, 49,6 мг, 49,7 мг, 49,8 мг, 49,9 мг, 50 мг,
50,1 мг, 50,2 мг, 50,3 мг, 50,4 мг, 50,5 мг, 50,6 мг, 50,7 мг, 50,8 мг, 50,9 мг, 51 мг, 51,1 мг, 51,2
15 мг, 51,3 мг, 51,4 мг, 51,5 мг, 51,6 мг, 51,7 мг, 51,8 мг, 51,9 мг, 52 мг, 52,1 мг, 52,2 мг, 52,3 мг,
52,4 мг, 52,5 мг, 52,6 мг, 52,7 мг, 52,8 мг, 52,9 мг, 53 мг, 53,1 мг, 53,2 мг, 53,3 мг, 53,4 мг, 53,5
мг, 53,6 мг, 53,7 мг, 53,8 мг, 53,9 мг, 54 мг, 54,1 мг, 54,2 мг, 54,3 мг, 54,4 мг, 54,5 мг, 54,6 мг,
54,7 мг, 54,8 мг, 54,9 мг, 55 мг, 55,1 мг, 55,2 мг, 55,3 мг, 55,4 мг, 55,5 мг, 55,6 мг, 55,7 мг, 55,8
мг, 55,9 мг, 56 мг, 56,1 мг, 56,2 мг, 56,3 мг, 56,4 мг, 56,5 мг, 56,6 мг, 56,7 мг, 56,8 мг, 56,9 мг,
20 мг, 57 мг, 57,1 мг, 57,2 мг, 57,3 мг, 57,4 мг, 57,5 мг, 57,6 мг, 57,7 мг, 57,8 мг, 57,9 мг, 58 мг, 58,1 мг,
58,2 мг, 58,3 мг, 58,4 мг, 58,5 мг, 58,6 мг, 58,7 мг, 58,8 мг, 58,9 мг, 59 мг, 59,1 мг, 59,2 мг, 59,3
мг, 59,4 мг, 59,5 мг, 59,6 мг, 59,7 мг, 59,8 мг, 59,9 мг, 60 мг, 60,1 мг, 60,2 мг, 60,3 мг, 60,4 мг,
60,5 мг, 60,6 мг, 60,7 мг, 60,8 мг, 60,9 мг, 61 мг, 61,1 мг, 61,2 мг, 61,3 мг, 61,4 мг, 61,5 мг, 61,6
мг, 61,7 мг, 61,8 мг, 61,9 мг, 62 мг, 62,1 мг, 62,2 мг, 62,3 мг, 62,4 мг, 62,5 мг, 62,6 мг, 62,7 мг,
25 мг, 62,8 мг, 62,9 мг, 63 мг, 63,1 мг, 63,2 мг, 63,3 мг, 63,4 мг, 63,5 мг, 63,6 мг, 63,7 мг, 63,8 мг, 63,9
мг, 64 мг, 64,1 мг, 64,2 мг, 64,3 мг, 64,4 мг, 64,5 мг, 64,6 мг, 64,7 мг, 64,8 мг, 64,9 мг, 65 мг, 65,1
мг, 65,2 мг, 65,3 мг, 65,4 мг, 65,5 мг, 65,6 мг, 65,7 мг, 65,8 мг, 65,9 мг, 66 мг, 66,1 мг, 66,2 мг,
66,3 мг, 66,4 мг, 66,5 мг, 66,6 мг, 66,7 мг, 66,8 мг, 66,9 мг, 67 мг, 67,1 мг, 67,2 мг, 67,3 мг, 67,4
мг, 67,5 мг, 67,6 мг, 67,7 мг, 67,8 мг, 67,9 мг, 68 мг, 68,1 мг, 68,2 мг, 68,3 мг, 68,4 мг, 68,5 мг,
30 мг, 68,6 мг, 68,7 мг, 68,8 мг, 68,9 мг, 69 мг, 69,1 мг, 69,2 мг, 69,3 мг, 69,4 мг, 69,5 мг, 69,6 мг, 69,7
мг, 69,8 мг, 69,9 мг, 70 мг, 70,1 мг, 70,2 мг, 70,3 мг, 70,4 мг, 70,5 мг, 70,6 мг, 70,7 мг, 70,8 мг,
70,9 мг, 71 мг, 71,1 мг, 71,2 мг, 71,3 мг, 71,4 мг, 71,5 мг, 71,6 мг, 71,7 мг, 71,8 мг, 71,9 мг, 72 мг,
72,1 мг, 72,2 мг, 72,3 мг, 72,4 мг, 72,5 мг, 72,6 мг, 72,7 мг, 72,8 мг, 72,9 мг, 73 мг, 73,1 мг, 73,2
мг, 73,3 мг, 73,4 мг, 73,5 мг, 73,6 мг, 73,7 мг, 73,8 мг, 73,9 мг, 74 мг, 74,1 мг, 74,2 мг, 74,3 мг,
35 мг, 74,4 мг, 74,5 мг, 74,6 мг, 74,7 мг, 74,8 мг, 74,9 мг, 75 мг, 75,1 мг, 75,2 мг, 75,3 мг, 75,4 мг, 75,5

мг, 75,6 мг, 75,7 мг, 75,8 мг, 75,9 мг, 76 мг, 76,1 мг, 76,2 мг, 76,3 мг, 76,4 мг, 76,5 мг, 76,6 мг, 76,7 мг, 76,8 мг, 76,9 мг, 77 мг, 77,1 мг, 77,2 мг, 77,3 мг, 77,4 мг, 77,5 мг, 77,6 мг, 77,7 мг, 77,8 мг, 77,9 мг, 78 мг, 78,1 мг, 78,2 мг, 78,3 мг, 78,4 мг, 78,5 мг, 78,6 мг, 78,7 мг, 78,8 мг, 78,9 мг, 79 мг, 79,1 мг, 79,2 мг, 79,3 мг, 79,4 мг, 79,5 мг, 79,6 мг, 79,7 мг, 79,8 мг, 79,9 мг и 80 мг в
5 сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 4,375 мг, 8,75 мг, 13,125 мг, 17,5 мг, 21,875 мг, 26,25 мг, 30,625 мг, 35 мг, 39,375 мг, 43,75 мг, 48,125 мг, 52,5 мг, 56,875 мг, 61,25 мг, 65,625 мг и 70 мг
10 в сутки, в частности, в сутки на место введения.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 40 мг, в частности, от 0,1 мг до 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
15 от примерно 1 мг до примерно 32 мг, в частности, от 1 мг до 32 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 24 мг, в частности, от 1,5 мг до 24 мг на дозу, в частности,
20 на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 2 мг до примерно 20 мг, в частности, от 2 мг до 20 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 18 мг, в частности, от 4 мг до 18 мг на дозу, в частности, на
25 дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 8 мг, в частности, от 4 мг до 8 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 8 мг до примерно 16 мг, в частности, от 8 мг до 16 мг на дозу, в частности, на
30 дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 16 мг до примерно 32 мг, в частности, от 16 мг до 32 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-
35 на дозу на место введения.

изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 1 мг, 2,25 мг, 4,5 мг, 6,75 мг, 9 мг, 11,25 мг, 13,5 мг, 15,75 мг, 18 мг, 20,25 мг, 22,5 мг, 24,75 мг, 27 мг, 29,25 мг, 31,5 мг, 33,75 мг и 36 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

5 В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1 мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 10 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,05 мг, 4,1 мг, 4,15 мг, 4,2 мг, 4,25 мг, 4,3 мг, 4,35 мг, 4,4 мг, 4,45 мг, 4,5 мг, 4,55 мг, 4,6 мг, 4,65 мг, 4,7 мг, 4,75 мг, 4,8 мг, 4,85 мг, 4,9 мг, 4,95 мг, 5 мг, 5,05 мг, 5,1 мг, 5,15 мг, 5,2 мг, 5,25 мг, 5,3 мг, 5,35 мг, 15 5,4 мг, 5,45 мг, 5,5 мг, 5,55 мг, 5,6 мг, 5,65 мг, 5,7 мг, 5,75 мг, 5,8 мг, 5,85 мг, 5,9 мг, 5,95 мг, 6 мг, 6,05 мг, 6,1 мг, 6,15 мг, 6,2 мг, 6,25 мг, 6,3 мг, 6,35 мг, 6,4 мг, 6,45 мг, 6,5 мг, 6,55 мг, 6,6 мг, 6,65 мг, 6,7 мг, 6,75 мг, 6,8 мг, 6,85 мг, 6,9 мг, 6,95 мг, 7 мг, 7,05 мг, 7,1 мг, 7,15 мг, 7,2 мг, 7,25 мг, 7,3 мг, 7,35 мг, 7,4 мг, 7,45 мг, 7,5 мг, 7,55 мг, 7,6 мг, 7,65 мг, 7,7 мг, 7,75 мг, 7,8 мг, 7,85 мг, 7,9 мг, 7,95 мг, 8 мг, 8,05 мг, 8,1 мг, 8,15 мг, 8,2 мг, 8,25 мг, 8,3 мг, 8,35 мг, 20 8,4 мг, 8,45 мг, 8,5 мг, 8,55 мг, 8,6 мг, 8,65 мг, 8,7 мг, 8,75 мг, 8,8 мг, 8,85 мг, 8,9 мг, 8,95 мг, 9 мг, 9,05 мг, 9,1 мг, 9,15 мг, 9,2 мг, 9,25 мг, 9,3 мг, 9,35 мг, 9,4 мг, 9,45 мг, 9,5 мг, 9,55 мг, 9,6 мг, 9,65 мг, 9,7 мг, 9,75 мг, 9,8 мг, 9,85 мг, 9,9 мг, 9,95 мг, 10 мг, 10,05 мг, 10,1 мг, 10,15 мг, 10,2 мг, 10,25 мг, 10,3 мг, 10,35 мг, 10,4 мг, 10,45 мг, 10,5 мг, 10,55 мг, 10,6 мг, 10,65 мг, 10,7 мг, 10,75 мг, 10,8 мг, 10,85 мг, 10,9 мг, 10,95 мг, 11 мг, 11,05 мг, 11,1 мг, 11,15 мг, 11,2 25 мг, 11,25 мг, 11,3 мг, 11,35 мг, 11,4 мг, 11,45 мг, 11,5 мг, 11,55 мг, 11,6 мг, 11,65 мг, 11,7 мг, 11,75 мг, 11,8 мг, 11,85 мг, 11,9 мг, 11,95 мг, 12 мг, 12,05 мг, 12,1 мг, 12,15 мг, 12,2 мг, 12,25 мг, 12,3 мг, 12,35 мг, 12,4 мг, 12,45 мг, 12,5 мг, 12,55 мг, 12,6 мг, 12,65 мг, 12,7 мг, 12,75 мг, 12,8 мг, 12,85 мг, 12,9 мг, 12,95 мг, 13 мг, 13,05 мг, 13,1 мг, 13,15 мг, 13,2 мг, 13,25 мг, 13,3 мг, 13,35 мг, 13,4 мг, 13,45 мг, 13,5 мг, 13,55 мг, 13,6 мг, 13,65 мг, 13,7 мг, 13,75 мг, 13,8 мг, 30 13,85 мг, 13,9 мг, 13,95 мг, 14 мг, 14,05 мг, 14,1 мг, 14,15 мг, 14,2 мг, 14,25 мг, 14,3 мг, 14,35 мг, 14,4 мг, 14,45 мг, 14,5 мг, 14,55 мг, 14,6 мг, 14,65 мг, 14,7 мг, 14,75 мг, 14,8 мг, 14,85 мг, 14,9 мг, 14,95 мг, 15 мг, 15,05 мг, 15,1 мг, 15,15 мг, 15,2 мг, 15,25 мг, 15,3 мг, 15,35 мг, 15,4 мг, 15,45 мг, 15,5 мг, 15,55 мг, 15,6 мг, 15,65 мг, 15,7 мг, 15,75 мг, 15,8 мг, 15,85 мг, 15,9 мг, 15,95 мг, 16 мг, 16,05 мг, 16,1 мг, 16,15 мг, 16,2 мг, 16,25 мг, 16,3 мг, 16,35 мг, 16,4 мг, 16,45 35 мг, 16,5 мг, 16,55 мг, 16,6 мг, 16,65 мг, 16,7 мг, 16,75 мг, 16,8 мг, 16,85 мг, 16,9 мг, 16,95 мг,

17 мг, 17,05 мг, 17,1 мг, 17,15 мг, 17,2 мг, 17,25 мг, 17,3 мг, 17,35 мг, 17,4 мг, 17,45 мг, 17,5 мг,
17,55 мг, 17,6 мг, 17,65 мг, 17,7 мг, 17,75 мг, 17,8 мг, 17,85 мг, 17,9 мг, 17,95 мг, 18 мг, 18,05
мг, 18,1 мг, 18,15 мг, 18,2 мг, 18,25 мг, 18,3 мг, 18,35 мг, 18,4 мг, 18,45 мг, 18,5 мг, 18,55 мг,
18,6 мг, 18,65 мг, 18,7 мг, 18,75 мг, 18,8 мг, 18,85 мг, 18,9 мг, 18,95 мг, 19 мг, 19,05 мг, 19,1 мг,
5 19,15 мг, 19,2 мг, 19,25 мг, 19,3 мг, 19,35 мг, 19,4 мг, 19,45 мг, 19,5 мг, 19,55 мг, 19,6 мг, 19,65
мг, 19,7 мг, 19,75 мг, 19,8 мг, 19,85 мг, 19,9 мг, 19,95 мг, 20 мг, 20,05 мг, 20,1 мг, 20,15 мг, 20,2
мг, 20,25 мг, 20,3 мг, 20,35 мг, 20,4 мг, 20,45 мг, 20,5 мг, 20,55 мг, 20,6 мг, 20,65 мг, 20,7 мг,
20,75 мг, 20,8 мг, 20,85 мг, 20,9 мг, 20,95 мг, 21 мг, 21,05 мг, 21,1 мг, 21,15 мг, 21,2 мг, 21,25
мг, 21,3 мг, 21,35 мг, 21,4 мг, 21,45 мг, 21,5 мг, 21,55 мг, 21,6 мг, 21,65 мг, 21,7 мг, 21,75 мг,
10 21,8 мг, 21,85 мг, 21,9 мг, 21,95 мг, 22 мг, 22,05 мг, 22,1 мг, 22,15 мг, 22,2 мг, 22,25 мг, 22,3 мг,
22,35 мг, 22,4 мг, 22,45 мг, и 22,5 мг, 22,55 мг, 22,6 мг, 22,65 мг, 22,7 мг, 22,75 мг, 22,8 мг,
22,85 мг, 22,9 мг, 22,95 мг, 23 мг, 23,05 мг, 23,1 мг, 23,15 мг, 23,2 мг, 23,25 мг, 23,3 мг, 23,35
мг, 23,4 мг, 23,45 мг, 23,5 мг, 23,55 мг, 23,6 мг, 23,65 мг, 23,7 мг, 23,75 мг, 23,8 мг, 23,85 мг,
23,9 мг, 23,95 мг, 24 мг, 24,05 мг, 24,1 мг, 24,15 мг, 24,2 мг, 24,25 мг, 24,3 мг, 24,35 мг, 24,4 мг,
15 24,45 мг, 24,5 мг, 24,55 мг, 24,6 мг, 24,65 мг, 24,7 мг, 24,75 мг, 24,8 мг, 24,85 мг, 24,9 мг, 24,95
мг, 25 мг, 25,05 мг, 25,1 мг, 25,15 мг, 25,2 мг, 25,25 мг, 25,3 мг, 25,35 мг, 25,4 мг, 25,45 мг, 25,5
мг, 25,55 мг, 25,6 мг, 25,65 мг, 25,7 мг, 25,75 мг, 25,8 мг, 25,85 мг, 25,9 мг, 25,95 мг, 26 мг, 26,05
мг, 26,1 мг, 26,15 мг, 26,2 мг, 26,25 мг, 26,3 мг, 26,35 мг, 26,4 мг, 26,45 мг, 26,5 мг, 26,55 мг,
26,6 мг, 26,65 мг, 26,7 мг, 26,75 мг, 26,8 мг, 26,85 мг, 26,9 мг, 26,95 мг, 27 мг, 27,05 мг, 27,1 мг,
20 27,15 мг, 27,2 мг, 27,25 мг, 27,3 мг, 27,35 мг, 27,4 мг, 27,45 мг, 27,5 мг, 27,55 мг, 27,6 мг, 27,65
мг, 27,7 мг, 27,75 мг, 27,8 мг, 27,85 мг, 27,9 мг, 27,95 мг, 28 мг, 28,05 мг, 28,1 мг, 28,15 мг, 28,2
мг, 28,25 мг, 28,3 мг, 28,35 мг, 28,4 мг, 28,45 мг, 28,5 мг, 28,55 мг, 28,6 мг, 28,65 мг, 28,7 мг,
28,75 мг, 28,8 мг, 28,85 мг, 28,9 мг, 28,95 мг, 29 мг, 29,05 мг, 29,1 мг, 29,15 мг, 29,2 мг, 29,25
мг, 29,3 мг, 29,35 мг, 29,4 мг, 29,45 мг, 29,5 мг, 29,55 мг, 29,6 мг, 29,65 мг, 29,7 мг, 29,75 мг,
25 29,8 мг, 29,85 мг, 29,9 мг, 29,95 мг, 30 мг, 30,05 мг, 30,1 мг, 30,15 мг, 30,2 мг, 30,25 мг, 30,3 мг,
30,35 мг, 30,4 мг, 30,45 мг, 30,5 мг, 30,55 мг, 30,6 мг, 30,65 мг, 30,7 мг, 30,75 мг, 30,8 мг, 30,85
мг, 30,9 мг, 30,95 мг, 31 мг, 31,05 мг, 31,1 мг, 31,15 мг, 31,2 мг, 31,25 мг, 31,3 мг, 31,35 мг, 31,4
мг, 31,45 мг, 31,5 мг, 31,55 мг, 31,6 мг, 31,65 мг, 31,7 мг, 31,75 мг, 31,8 мг, 31,85 мг, 31,9 мг,
31,95 мг, 32 мг, 32,05 мг, 32,1 мг, 32,15 мг, 32,2 мг, 32,25 мг, 32,3 мг, 32,35 мг, 32,4 мг, 32,45
30 мг, 32,5 мг, 32,55 мг, 32,6 мг, 32,65 мг, 32,7 мг, 32,75 мг, 32,8 мг, 32,85 мг, 32,9 мг, 32,95 мг, 33
мг, 33,05 мг, 33,1 мг, 33,15 мг, 33,2 мг, 33,25 мг, 33,3 мг, 33,35 мг, 33,4 мг, 33,45 мг, 33,5 мг,
33,55 мг, 33,6 мг, 33,65 мг, 33,7 мг, 33,75 мг, 33,8 мг, 33,85 мг, 33,9 мг, 33,95 мг, 34 мг, 34,05
мг, 34,1 мг, 34,15 мг, 34,2 мг, 34,25 мг, 34,3 мг, 34,35 мг, 34,4 мг, 34,45 мг, 34,5 мг, 34,55 мг,
34,6 мг, 34,65 мг, 34,7 мг, 34,75 мг, 34,8 мг, 34,85 мг, 34,9 мг, 34,95 мг, 35 мг, 35,05 мг, 35,1 мг,
35 35,15 мг, 35,2 мг, 35,25 мг, 35,3 мг, 35,35 мг, 35,4 мг, 35,45 мг, 35,5 мг, 35,55 мг, 35,6 мг, 35,65

мг, 35,7 мг, 35,75 мг, 35,8 мг, 35,85 мг, 35,9 мг, 35,95 мг, 36 мг, 36,05 мг, 36,1 мг, 36,15 мг, 36,2 мг, 36,25 мг, 36,3 мг, 36,35 мг, 36,4 мг, 36,45 мг, 36,5 мг, 36,55 мг, 36,6 мг, 36,65 мг, 36,7 мг, 36,75 мг, 36,8 мг, 36,85 мг, 36,9 мг, 36,95 мг, 37 мг, 37,05 мг, 37,1 мг, 37,15 мг, 37,2 мг, 37,25 мг, 37,3 мг, 37,35 мг, 37,4 мг, 37,45 мг, 37,5 мг, 37,55 мг, 37,6 мг, 37,65 мг, 37,7 мг, 37,75 мг, 37,8 мг, 37,85 мг, 37,9 мг, 37,95 мг, 38 мг, 38,05 мг, 38,1 мг, 38,15 мг, 38,2 мг, 38,25 мг, 38,3 мг, 38,35 мг, 38,4 мг, 38,45 мг, 38,5 мг, 38,55 мг, 38,6 мг, 38,65 мг, 38,7 мг, 38,75 мг, 38,8 мг, 38,85 мг, 38,9 мг, 38,95 мг, 39 мг, 39,05 мг, 39,1 мг, 39,15 мг, 39,2 мг, 39,25 мг, 39,3 мг, 39,35 мг, 39,4 мг, 39,45 мг, 39,5 мг, 39,55 мг, 39,6 мг, 39,65 мг, 39,7 мг, 39,75 мг, 39,8 мг, 39,85 мг, 39,9 мг, 39,95 мг и 40 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 2,1875 мг, 4,375 мг, 6,5625 мг, 8,75 мг, 10,9375 мг, 13,125 мг, 15,3125 мг, 17,5 мг, 19,6875 мг, 21,875 мг, 24,0625 мг, 26,25 мг, 28,4375 мг, 30,625 мг, 32,8125 мг и 35 мг на дозу, в частности, на дозу на место введения.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно 4 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 10 мкг/см² до примерно 2 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 30 мкг/см² до примерно 2 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 35 мкг/см² до примерно 1,5 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 40 мкг/см² до примерно 1 мг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 45 мкг/см² до примерно 750 мкг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 48 мкг/см² до примерно 600 мкг/см² на дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически

мг/см², 1,88 мг/см², 1,9 мг/см², 1,92 мг/см², 1,94 мг/см², 1,96 мг/см², 1,98 мг/см², 2 мг/см², 2,05 мг/см², 2,1 мг/см², 2,15 мг/см², 2,2 мг/см², 2,25 мг/см², 2,3 мг/см², 2,35 мг/см², 2,4 мг/см², 2,45 мг/см², 2,5 мг/см², 2,55 мг/см², 2,6 мг/см², 2,65 мг/см², 2,7 мг/см², 2,75 мг/см², 2,8 мг/см², 2,85 мг/см², 2,9 мг/см², 2,95 мг/см², 3 мг/см², 3,05 мг/см², 3,1 мг/см², 3,15 мг/см², 3,2 мг/см², 3,25 мг/см², 3,3 мг/см², 3,35 мг/см², 3,4 мг/см², 3,45 мг/см², 3,5 мг/см², 3,55 мг/см², 3,6 мг/см², 3,65 мг/см², 3,7 мг/см², 3,75 мг/см², 3,8 мг/см², 3,85 мг/см², 3,9 мг/см², 3,95 мг/см² и 4 мг/см² на дозу.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, выбранном из группы, состоящей из 37,5 мкг/см², 75 мкг/см², 112,5 мкг/см², 150 мкг/см², 187,5 мкг/см², 225 мкг/см², 262,5 мкг/см², 300 мкг/см², 337,5 мкг/см² и 375 мкг/см² на дозу.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой теплокровное животное. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой примата. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации возраст взрослого человека составляет более или равен возрасту, выбранному из группы, состоящей из 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 и 30.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от симптомов. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от симптомов, в частности, представляет собой субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать заболеванием, воспалением, болью, лихорадкой, подагрой, дисменореей, отеком сустава, утренней скованностью, ревматоидными нарушениями или травмой. В некоторых вариантах реализации симптомы представляют собой заболевания, воспаление, боль, лихорадку, подагру, дисменорею, отек сустава, утреннюю скованность, ревматоидные нарушения или травму. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от симптомов, в частности, представляет собой субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать заболеваниями, воспалением или болью.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или

лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от боли.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от суставной боли, боли в кости, боли в хряще, мышечной боли, зубной боли, головной боли, дисменореи или менструальной боли. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой суставную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой мышечную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой зубную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой головную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой дисменорею. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой менструальную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль при артрите. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль при остеоартрите. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой ранение. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой послеоперационную боль. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль от подагры. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль от волчанки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой фибромиалгию. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой дисменорею. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой отек сустава. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой утреннюю скованность. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой ревматоидные нарушения. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой незначительную травму.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в суставе одного или обоих коленей, одного или обоих голеностопов, одного или обоих локтей, одного или обоих запястий, одного или более шейных отделов позвоночника, одного или более спинных отделов позвоночника, одного или обоих плеч, одной стороны или обеих сторон бедер, одного или более пальцев руки и/или одного или более пальцев стопы. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в коленном суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в голеностопном суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в локтевом суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в лучезапястном суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в суставе шейного отдела

позвоночника. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в суставе
спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации боль представляет
собой боль в плечевом суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой
боль в тазобедренном суставе. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой
5 боль в суставе пальца руки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой
боль в суставе пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще одного
или обоих коленей, одного или обоих голеностопов, одного или обоих локтей, одного или
обоих запястий, одного или более шейных отделов позвоночника, одного или более
10 спинных отделов позвоночника, одного или обоих плеч, одной стороны или обеих сторон
бедер, одного или более пальцев руки и/или одного или более пальцев стопы. В некоторых
вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще колена. В некоторых вариантах
реализации боль представляет собой боль в хряще голеностопа. В некоторых вариантах
реализации боль представляет собой боль в хряще локтя. В некоторых вариантах
15 реализации боль представляет собой боль в хряще запястья. В некоторых вариантах
реализации боль представляет собой боль в хряще шейного отдела позвоночника. В
некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще спинного отдела
позвоночника. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще
плеча. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще бедра. В
20 некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще пальца руки. В
некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в хряще пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости головы,
шейного отдела позвоночника, плеча, плечевой части руки, предплечья, ладони, пальца руки,
лопатки, ребра, спинного отдела позвоночника, бедра, ляжки, голени, подошвы стопы или
25 пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости головы. В
некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в шейном отделе
позвоночника. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в плечевой
кости. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости плечевой
30 части руки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости
предплечья. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в ладони. В
некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости пальца руки. В
некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в лопатке. В некоторых
вариантах реализации боль представляет собой боль в ребрах. В некоторых вариантах
35 реализации боль представляет собой боль в спинном отделе позвоночника. В некоторых

вариантах реализации боль представляет собой боль в тазовой кости. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в берцовой кости. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в малоберцовой кости. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в кости пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце головы, шеи, плеча, плечевой части руки, предплечья, ладони, пальца руки, грудной клетки, живота, спины, бедра, ляжки, голени, подошвы стопы или пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце головы.

В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце шеи. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце плеча. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце плечевой части руки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце предплечья. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце ладони. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце пальца руки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце грудной клетки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце живота. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце спины. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце бедра. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце ляжки. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в икроножной мышце. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой боль в мышце пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать воспалением.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать воспалением сустава, воспалением кости, воспалением хряща, воспалением мышцы или воспалением зуба. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление сустава. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление хряща. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление зуба.

кости головы, шейного отдела позвоночника, плеча, плечевой части руки, предплечья, ладони, пальца руки, лопатки, ребра, спинного отдела позвоночника, бедра, ляжки, голени, подошвы стопы или пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление
5 кости головы. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
воспаление шейного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации воспаление
представляет собой воспаление плечевой кости. В некоторых вариантах реализации
воспаление представляет собой воспаление кости плечевой части руки. В некоторых
10 вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости предплечья. В
некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости ладони.
В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости
пальца руки. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
воспаление лопатки. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
15 воспаление ребра. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
воспаление спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации воспаление
представляет собой воспаление тазовой кости. В некоторых вариантах реализации
воспаление представляет собой воспаление берцовой кости. В некоторых вариантах
20 реализации воспаление представляет собой воспаление малоберцовой кости. В некоторых
вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости подошвы стопы. В
некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление кости пальца
стопы.

В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление
мышцы головы, шеи, плеча, плечевой части руки, предплечья, ладони, пальца руки, грудной
клетки, живота, спины, бедра, ляжки, голени, подошвы стопы или пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление
25 мышцы головы. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
воспаление мышцы шеи. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет
собой воспаление мышцы плеча. В некоторых вариантах реализации воспаление
представляет собой воспаление мышцы плечевой части руки. В некоторых вариантах
30 реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы предплечья. В некоторых
вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы ладони. В
некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы
пальца руки. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой
воспаление мышцы грудной клетки. В некоторых вариантах реализации воспаление
35 представляет собой воспаление мышцы живота. В некоторых вариантах реализации

воспаление представляет собой воспаление мышцы спины. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы бедра. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы ляжки. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление икроножной
5 мышцы. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации воспаление представляет собой воспаление мышцы пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску
10 страдания или потенциально способного страдать определенным заболеванием. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой воспаление. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание сустава. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание мышцы. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой артрит. В некоторых вариантах
15 реализации указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из остеоартрита, ревматоидного артрита, подагры, волчанки, фибромиалгии и септического артрита. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой остеоартрит. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой ревматоидный артрит. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание, связанное с
20 ранением.

В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой заболевание мышцы, заболевание хряща или заболевание кости. В некоторых вариантах реализации заболевание представляет собой миозит.

В некоторых вариантах реализации сустав при заболевании сустава, артрите или
25 остеоартрите представляет собой колено, голеностоп, локоть, запястье, шейный отдел позвоночника, спинной отдел позвоночника, плечо, бедро, палец руки и/или палец стопы. В некоторых вариантах реализации сустав при заболевании сустава, артрите или остеоартрите представляет собой колено. В некоторых вариантах реализации сустав при заболевании сустава или остеоартрите представляет собой голеностоп. В некоторых вариантах
30 реализации сустав при заболевании сустава, артрите или остеоартрите представляет собой локоть. В некоторых вариантах реализации сустав при заболевании сустава, артрите или остеоартрите представляет собой запястье. В некоторых вариантах реализации сустав при заболевании сустава, артрите или остеоартрите представляет собой один или более из суставов спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации сустав при
35 заболевании сустава, артрите или остеоартрите представляет собой один или более из

представляет собой ревматоидный артрит спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации ревматоидный артрит представляет собой ревматоидный артрит плеча. В некоторых вариантах реализации ревматоидный артрит представляет собой ревматоидный артрит тазобедренного сустава. В некоторых вариантах реализации ревматоидный артрит представляет собой ревматоидный артрит пальца руки. В некоторых вариантах реализации ревматоидный артрит представляет собой ревматоидный артрит пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать лихорадкой.

В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой субъекта, и/или лекарственное средство предназначено для субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать приступами подагры.

В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в колене, приступ подагры в голеностопе, приступ подагры в локте, приступ подагры в запястье, приступ подагры в шее, приступ подагры в спине, приступ подагры в плече, приступ подагры в тазобедренном суставе, приступ подагры в пальце руки и/или приступ подагры в пальце стопы. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в колене. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в голеностопе. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в локте. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в запястье. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в шейном отделе позвоночника. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в спинном отделе позвоночника. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в плече. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в тазобедренном суставе. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в пальце руки. В некоторых вариантах реализации приступ подагры представляет собой приступ подагры в пальце стопы.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят в сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать заболеванием суставов. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят

в сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать артритом. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят в сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят в один или более суставов, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят в одно или оба колена, один или оба голеностопа, один или оба локтя, одно или оба запястья, один или более шейных отделов позвоночника, один или более спинных отделов позвоночника, одно или оба плеча, одну сторону или обе стороны бедер, один или более пальцев руки и/или один или более пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают голову, одно или оба колена, один или оба голеностопа, одну или более ляжек, одну или более голеней, одну или более подошв стопы, один или оба локтя, одно или оба запястья, одну или обе плечевые части руки, одно или оба предплечья, одну или обе ладони, шею, спину, одно или оба плеча, одну сторону или обе стороны грудной клетки, живот, одну сторону или обе стороны бедер, один или более пальцев руки и/или один или более пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одно колено или два колена. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одно колено. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают два колена. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один голеностоп или два голеностопа. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну ляжку или две ляжки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну голень или две голени. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну подошву стопы или две подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один локоть или два локтя. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одно запястье или два запястья. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну плечевую

часть руки или две плечевые части руки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одно предплечье или два предплечья. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну ладонь или две ладони. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают шею. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают спину. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одно плечо или два плеча. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну сторону или две стороны грудной клетки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают живот. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну сторону или две стороны бедер. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пальцев руки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, одну или более мышц, одну или более костей, один или более хрящей и/или одну или более мягких тканей. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более костей. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают или одну или более частей мягких тканей.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, одну или более мышц, одну или более костей, один или более хрящей и/или одну или более частей мягких тканей, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от боли. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от суставной боли. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от мышечной боли. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более костей, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от боли в кости. В

некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от боли в хряще. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают или одну или более частей мягких тканей, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать от боли в мягких тканях.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, одну или более мышц, одну или более костей, один или более хрящей и/или одну или более частей мягких тканей, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать воспалением. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать артритом. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов, страдающих, подверженных риску страдания или потенциально способных страдать остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба коленных суставов, один или оба голеностопных суставов, один или оба локтевых суставов, один или оба лучезапястных суставов, один или более суставов шейного отдела позвоночника, один или более суставов спинного отдела позвоночника, один или оба плечевых суставов, один или оба тазобедренных суставов, один или более суставов пальца руки и/или один или более суставов пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба коленных суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба голеностопных суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба локтевых суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба лучезапястных суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов шейного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба плечевых суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или оба тазобедренных суставов. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более суставов пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у

субъекта включают один или более суставов пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц головы, одну или более мышц шеи, одну или более мышц плеча, одну или более мышц плечевой части руки, одну или более мышц предплечья, одну
5 или более мышц ладони, одну или более мышц пальца руки, одну или более мышц грудной клетки, одну или более мышц живота, одну или более мышц спины, одну или более мышц бедра, одну или более мышц ляжки, одну или более икроножных мышц, одну или более мышц подошвы стопы и/или одну или более мышц пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта
10 включают одну или более мышц головы. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц шеи. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц плеча. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну
15 или более мышц плечевой части руки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц предплечья. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц ладони. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно или
20 более мест введения у субъекта включают одну или более мышц грудной клетки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц живота. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц спины. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц бедра. В некоторых
25 вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц ляжки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более икроножных мышц. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну или более мышц подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают одну
или более мышц пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта
30 включают одну или более костей головы, одну или более костей шейного отдела позвоночника, одну или более плечевых костей, одну или более костей плечевой части руки, одну или более костей предплечья, одну или более костей ладони, одну или более костей пальца руки, одну или более костей лопатки, одну или более реберных костей, одну или
35 более костей спинного отдела позвоночника, одну или более тазовых костей, одну или более

включают один или более хрящей запястья. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей шейного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей плеча. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей бедра. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более хрящей пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно или более мест введения у субъекта включают один или более из хрящей пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, одну мышцу, одну кость, один хрящ или один участок мягких тканей. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один участок мягких тканей.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, одну мышцу, одну кость, один хрящ или один участок мягких тканей, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать от боли. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать от суставной боли. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу, страдающую, подверженную риску страдания или потенциально способную страдать от мышечной боли. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость, страдающую, подверженную риску страдания или потенциально способную страдать от боли в кости. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать от боли в хряще. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один участок мягких

тканей, страдающий, подверженный риску страданий или потенциально способный страдать от боли в мягких тканях.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, одну мышцу, одну кость, один хрящ или один участок мягких тканей, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать воспалением. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать артритом. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации каждое из мест введения у субъекта представляет собой любой один сустав, страдающий, подверженный риску страдания или потенциально способный страдать остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации любое из мест введения у субъекта выбрано из любого места в группе, состоящей из коленей, голеностопов, локтей, запястий, плеч, бедер, пальцев руки и пальцев стопы. В некоторых вариантах реализации каждое из мест введения у субъекта выбрано из группы, состоящей из коленей, голеностопов, ляжек, голеней, подошв стоп, локтей, запястий, плечевых частей руки, предплечий, ладоней, шеи, спины, плеч, бедер, грудной клетки, живота, бедер, пальцев рук и пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну голову, одно колено, один голеностоп, одну ляжку, одну голень, одну подошву стопы, один локоть, одно запястье, одну плечевую часть руки, одно предплечье, одну ладонь, одну шею, одну спину, одно плечо, одну сторону грудной клетки, один живот, одну сторону бедер, один палец руки или один палец стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну голову. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одно колено. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один голеностоп. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну ляжку. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну голень. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну подошву стопы. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один локоть. В некоторых вариантах

реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одно запястье. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну плечевую часть руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одно предплечье. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну ладонь. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну шею. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну спину. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одно плечо. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну сторону грудной клетки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один живот. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну сторону бедра. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один палец руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один палец стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один коленный сустав, один голеностопный сустав, один локтевой сустав, один лучезапястный сустав, один сустав шейного отдела позвоночника, один сустав спинного отдела позвоночника, один плечевой сустав, один тазобедренный сустав, один сустав пальца руки или один сустав пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу головы, одну мышцу шеи, одну мышцу плеча, одну мышцу плечевой части руки, одну мышцу предплечья, одну мышцу ладони, одну мышцу пальца руки, одну мышцу грудной клетки, одну мышцу живота, одну мышцу спины, одну мышцу бедра, одну мышцу ляжки, одну икроножную мышцу, одну мышцу подошвы стопы или одну мышцу пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу головы. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу шеи. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу плеча. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу плечевой части руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта

представляет собой одну мышцу предплечья. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу ладони. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно из
5 одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу грудной клетки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу живота. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу спины. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу бедра. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу ляжки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну икроножную мышцу. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу подошвы стопы. В некоторых
10 вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну мышцу пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость головы, одну кость шейного отдела позвоночника, одну плечевую кость, одну кость плечевой части руки, одну кость предплечья, одну кость
20 ладони, одну кость пальца руки, одну кость лопатки, одну реберную кость, одну кость спинного отдела позвоночника, одну тазовую кость, одну берцовую кость, одну малоберцовую кость, одну кость подошвы стопы или одну кость пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость головы. В некоторых вариантах реализации одно
25 из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость шейного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну плечевую кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость плечевой части руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость предплечья. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость ладони. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну
30 кость лопатки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения

у субъекта представляет собой одну реберную кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну тазовую кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну берцовую кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну малоберцовую кость. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость подошвы стопы. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой одну кость пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ колена, один хрящ голеностопа, один хрящ локтя, один хрящ запястья, один хрящ шейного отдела позвоночника, один хрящ спинного отдела позвоночника, один хрящ плеча, один хрящ бедра, один хрящ пальца руки или один хрящ пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ колена. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ голеностопа. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ локтя. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ запястья. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ шейного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ спинного отдела позвоночника. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ плеча. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ тазобедренного сустава. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ пальца руки. В некоторых вариантах реализации одно из одного или более мест введения у субъекта представляет собой один хрящ пальца стопы.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят в одно или оба колена, один или оба голеностопа, один или оба локтя, одно или оба запястья, один или более шейных отделов позвоночника, один или более спинных отделов

позвоночника, одно или оба плеча, сторону бедер, один или более пальцев руки, один или более пальцев стопы и один или более участков мягких тканей.

В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей. В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает его медиальную поверхность, латеральную поверхность, переднюю поверхность и/или заднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его медиальную поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его латеральную поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его переднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его заднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его медиальную поверхность и латеральную поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его переднюю поверхность и заднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его медиальную поверхность, переднюю поверхность и заднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его латеральную поверхность, переднюю поверхность и заднюю поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его медиальную поверхность, переднюю поверхность и латеральную поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его латеральную поверхность, переднюю поверхность и медиальную поверхность. В некоторых вариантах реализации место введения включает его медиальную поверхность, латеральную поверхность, переднюю поверхность и заднюю поверхность.

В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей сустава или место вокруг или вблизи сустава. В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей сустава. В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей вокруг или вблизи мышцы. В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей вокруг или вблизи кости. В некоторых вариантах реализации место введения у субъекта включает одну или более поверхностей вокруг или вблизи хряща.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно наносят на одну или более поверхностей колена или коленей. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно наносят на медиальную поверхность, латеральную поверхность, переднюю поверхность и/или заднюю поверхность колена или коленей. В некоторых вариантах

одну или более поверхностей вокруг и/или вблизи суставов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 пальцев руки. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно наносят на одну или более поверхностей вокруг и/или вблизи суставов 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 5 пальцев стопы.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока на участке введения не исчезнет боль. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые 10 соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или обоих коленях, одном или обоих голеностопах, одном или обоих локтях, одном или обоих запястьях, шее, спине, одном или обоих плечах, одной или обеих сторонах бедер, одном или более пальцах руки и/или одном или более пальцах стопы.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или обоих коленях. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или обоих голеностопах. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или обоих локтях. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль на одном или обоих запястьях. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в шее. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в спине. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или обоих плечах. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одной или обеих сторонах бедер. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или более пальцах руки. В некоторых вариантах 35

реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят до тех пор, пока не исчезнет боль в одном или более пальцах стопы.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно применяют путем трансдермального введения. В некоторых вариантах реализации 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят с помощью лекарственной формы, выбранной из одной или более форм из трансдермального пластыря, крема, пены, геля, лосьона, мази, пасты, порошка, лосьона, взбалтываемого перед применением, твердого вещества, губки, ленты, микстуры, пара, инъекции, капель, средств промывания, спрея и раствора. В некоторых вариантах реализации 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят с помощью лекарственной формы, выбранной из одной или более форм из трансдермальных капель, средств промывания и спрея. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят с помощью спрея. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят с помощью спрея для сустава, страдающего остеоартритом. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят с помощью капли. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят с помощью капли для сустава, страдающего остеоартритом.

В некоторых вариантах реализации 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли местно вводят с помощью лекарственной формы, содержащей одну или более стандартных доз. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма выбрана из одной или более форм из трансдермального пластыря, крема, пены, геля, лосьона, мази, пасты, порошка, лосьона, взбалтываемого перед применением, твердого вещества, губки, ленты, микстуры, пара, инъекции, капель, средств промывания, спрея и раствора, при этом указанная лекарственная форма содержит одну или более стандартных доз.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой нанесение путем распыления. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой распыленную дозу для сустава, страдающего остеоартритом. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой множество распыленных доз, при этом каждая из стандартных доз представляет собой однократно распыленную дозу во множестве распыленных доз. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой множество пластырей, при этом каждая из

стандартных доз представляет собой пластырь во множестве пластырей. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой применение капель. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой каплю для сустава, страдающего остеоартритом. В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой множество нанесенных капель, при этом каждая из стандартных доз представляет собой однократно нанесенную каплю во множестве капель.

В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят композицию, содержащую 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят стандартную дозу, содержащую композицию, содержащую 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят в виде растворенного вещества в растворе. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой раствор. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой спиртовой раствор. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой раствор ацетона. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой раствор диметилсульфоксида. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой водный раствор спирта. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой водный раствор ацетона. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой водный раствор диметилсульфоксида. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой раствор, содержащий воду и спирт, при этом указанный спирт представляет собой по меньшей мере один, два или более спиртов, выбранных из группы, состоящей из метанола, этанола, пропанола, изопропанола, *n*-бутанола, изобутанола, *трет*-бутанола, *n*-амилового спирта, изоамилового спирта, активного амилового спирта, *трет*-амилового спирта, неопентилового спирта, метил-*n*-пропилкарбинола, метилизопропилкарбинола и 3-пентанола. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой раствор, содержащий воду и этанол и/или изопропанол.

В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой водный раствор этанола. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой от 0% до 50% (об./об.) водный раствор этанола. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% (об./об.) водный раствор этанола. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой 25% (об./об.) водный раствор этанола.

В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции

составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 200 мг/мл, в частности, от 10 мг/мл до 200 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 30 мг/мл до примерно 100 мг/мл, в частности, от 30 мг/мл до 100 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 50 мг/мл до примерно 80 мг/мл, в частности, от примерно 50 мг/мл до примерно 80 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 60 мг/мл до примерно 75 мг/мл, в частности, от 60 мг/мл до 75 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 70 мг/мл до примерно 72 мг/мл, в частности, от 70 мг/мл до 72 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет примерно 70 мг/мл, в частности, 70 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет примерно 72 мг/мл, в частности, 72 мг/мл. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции выбрана из группы, состоящей из 5 мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 35 мг/мл, 40 мг/мл, 45 мг/мл, 50 мг/мл, 55 мг/мл, 60 мг/мл, 61 мг/мл, 62 мг/мл, 63 мг/мл, 64 мг/мл, 65 мг/мл, 66 мг/мл, 67 мг/мл, 68 мг/мл, 69 мг/мл, 70 мг/мл, 71 мг/мл, 72 мг/мл, 73 мг/мл, 74 мг/мл, 75 мг/мл, 76 мг/мл, 77 мг/мл, 78 мг/мл, 79 мг/мл, 80 мг/мл, 85 мг/мл, 90 мг/мл, 95 мг/мл, 100 мг/мл, 110 мг/мл, 120 мг/мл, 130 мг/мл, 140 мг/мл, 150 мг/мл, 160 мг/мл, 170 мг/мл, 180 мг/мл, 190 мг/мл и 200 мг/мл.

В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 10 мг/г до примерно 200 мг/г, в частности, от 10 мг/г до 200 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 30 мг/г до примерно 100 мг/г, в частности, от 30 мг/г до 100 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции

составляет от примерно 50 мг/г до примерно 80 мг/г, в частности, от 50 мг/г до 80 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 60 мг/г до примерно 75 мг/г, в частности, от 60 мг/г до 75 мг/г. В
5 некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет от примерно 70 мг/г до примерно 72 мг/г, в частности, от 70 мг/г до 72 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции
10 составляет примерно 70 мг/г, в частности, 70 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в композиции составляет примерно 72 мг/г, в частности, 72 мг/г. В некоторых вариантах реализации концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в
15 композиции выбрана из группы, состоящей из 5 мг/г, 10 мг/г, 15 мг/г, 20 мг/г, 25 мг/г, 30 мг/г, 35 мг/г, 40 мг/г, 45 мг/г, 50 мг/г, 55 мг/г, 60 мг/г, 61 мг/г, 62 мг/г, 63 мг/г, 64 мг/г, 65 мг/г, 66 мг/г, 67 мг/г, 68 мг/г, 69 мг/г, 70 мг/г, 71 мг/г, 72 мг/г, 73 мг/г, 74 мг/г, 75 мг/г, 76 мг/г, 77 мг/г, 78 мг/г, 79 мг/г, 80 мг/г, 85 мг/г, 90 мг/г, 95 мг/г, 100 мг/г, 110 мг/г, 120 мг/г, 130 мг/г, 140 мг/г, 150 мг/г, 160 мг/г, 170 мг/г, 180 мг/г, 190 мг/г и 200 мг/г.

В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе составляет от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл, в частности, от 0,01 мл до 1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе составляет от примерно 0,03 мл до примерно 0,3 мл, в частности, от 0,03 мл до 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,2 мл,
25 в частности, от 0,05 мл до 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,1 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе составляет примерно 0,07 мл, в частности, 0,07 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции в стандартной дозе выбран из группы, состоящей из 0,01 мл, 0,015 мл,
30 0,02 мл, 0,025 мл, 0,03 мл, 0,035 мл, 0,04 мл, 0,045 мл, 0,05 мл, 0,0525 мл, 0,055 мл, 0,0575 мл, 0,06 мл, 0,0625 мл, 0,065 мл, 0,0675 мл, 0,07 мл, 0,0725 мл, 0,075 мл, 0,08 мл, 0,085 мл, 0,09 мл, 0,095 мл, 0,1 мл, 0,11 мл, 0,12 мл, 0,13 мл, 0,14 мл, 0,15 мл, 0,16 мл, 0,18 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл и 1 мл.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве
35

стандартных доз в однократной дозе на место введения, при этом одна или более стандартных доз выбраны из группы, состоящей из 1 стандартной дозы, 2 стандартных доз, 3 стандартных доз, 4 стандартных доз, 5 стандартных доз, 6 стандартных доз, 7 стандартных доз, 8 стандартных доз, 9 стандартных доз, 10 стандартных доз, 11 стандартных доз, 12 стандартных доз, 13 стандартных доз, 14 стандартных доз, 15 стандартных доз, 16 стандартных доз, 17 стандартных доз, 18 стандартных доз, 19 стандартных доз и 20 стандартных доз. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят от 1 до 10 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 1 до 8 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят от 2 до 8 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят от 2 до 4 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят от 4 до 8 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 1 стандартную дозу в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 2 стандартные дозы в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 3 стандартные дозы в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 4 стандартные дозы в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 5 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 6 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 7 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 8 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 9 стандартных доз в однократной дозе на место введения. В некоторых вариантах реализации субъекту местно вводят 10 стандартных доз в однократной дозе на место введения.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью спрея, способного распылять от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью спрея, способного распылять от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации

дозу составляет от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл, в частности, от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на распыленную дозу составляет от примерно 0,03 мл до примерно 0,3 мл, в частности, от 0,03 мл до 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на распыленную дозу составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,2 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на распыленную дозу составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,1 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на распыленную дозу составляет примерно 0,0625 мл, в частности, 0,0625 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на распыленную дозу выбран из группы, состоящей из 0,01 мл, 0,015 мл, 0,02 мл, 0,025 мл, 0,03 мл, 0,035 мл, 0,04 мл, 0,045 мл, 0,05 мл, 0,0525 мл, 0,055 мл, 0,0575 мл, 0,06 мл, 0,0625 мл, 0,065 мл, 0,0675 мл, 0,07 мл, 0,0725 мл, 0,075 мл, 0,08 мл, 0,085 мл, 0,09 мл, 0,095 мл, 0,1 мл, 0,11 мл, 0,12 мл, 0,13 мл, 0,14 мл, 0,15 мл, 0,16 мл, 0,18 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл и 1 мл.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до 16 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,6 мг до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до 12 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1 мг до 10 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,2 мг до примерно 9 мг, в частности, от 1,2 мг до 9 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации

2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, в частности, от 1,5 мг до 8 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,8 мг до примерно 7 мг, в частности, от 1,8 мг до 7 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг на распыленную дозу. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве примерно 4,5 мг, в частности, 4,5 мг на распыленную дозу.

В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от 0,1 мг до 75 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 1 мг до 20 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 1,2 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1,2 мг до 10 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу составляет от примерно 4 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4 мг до 4,5 мг свободного основания 2-

мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью капли, способной закапывать от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью 5 капли, способной закапывать примерно 4,5 мг, в частности, 4,5 мг на каплю.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой каплю. В некоторых вариантах реализации объем композиции на каплю составляет от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл, в частности, от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл. В некоторых 10 вариантах реализации объем композиции на каплю составляет от примерно 0,03 мл до примерно 0,3 мл, в частности, от 0,03 мл до 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на каплю составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,2 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на каплю составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,1 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,1 15 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на каплю составляет примерно 0,0625 мл, в частности, 0,0625 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на каплю выбран из группы, состоящей из 0,01 мл, 0,015 мл, 0,02 мл, 0,025 мл, 0,03 мл, 0,035 мл, 0,04 мл, 0,045 мл, 0,05 мл, 0,0525 мл, 0,055 мл, 0,0575 мл, 0,06 мл, 0,0625 мл, 0,065 мл, 0,0675 мл, 0,07 мл, 0,0725 мл, 0,075 мл, 0,08 мл, 0,085 мл, 0,09 мл, 0,095 мл, 0,1 мл, 0,11 мл, 20 0,12 мл, 0,13 мл, 0,14 мл, 0,15 мл, 0,16 мл, 0,18 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл и 1 мл.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,1 мг до 25 примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве 30 от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до 16 мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,6 мг до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг на каплю. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые 35 соли вводят в количестве от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до

некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на каплю составляет от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на каплю составляет от примерно 4 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4 мг до 4,5 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до 16 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 0,6 мг до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до 12 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 1 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1 мг до 10 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 1,2 мг до примерно 9 мг, в частности, от 1,2 мг до 9 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, в частности, от 1,5 мг до 8 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 1,8 мг до примерно 7 мг, в частности, от 1,8 мг до 7 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-

(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с помощью пластыря, способного вводить примерно 4,5 мг, в частности, 4,5 мг на пластырь.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой пластырь. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь составляет от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл, в частности, от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь составляет от примерно 0,03 мл до примерно 0,3 мл, в частности, от 0,03 мл до 0,3 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,2 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,2 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь составляет от примерно 0,05 мл до примерно 0,1 мл, в частности, от 0,05 мл до 0,1 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь составляет примерно 0,0625 мл, в частности, 0,0625 мл. В некоторых вариантах реализации объем композиции на пластырь выбран из группы, состоящей из 0,01 мл, 0,015 мл, 0,02 мл, 0,025 мл, 0,03 мл, 0,035 мл, 0,04 мл, 0,045 мл, 0,05 мл, 0,0525 мл, 0,055 мл, 0,0575 мл, 0,06 мл, 0,0625 мл, 0,065 мл, 0,0675 мл, 0,07 мл, 0,0725 мл, 0,075 мл, 0,08 мл, 0,085 мл, 0,09 мл, 0,095 мл, 0,1 мл, 0,11 мл, 0,12 мл, 0,13 мл, 0,14 мл, 0,15 мл, 0,16 мл, 0,18 мл, 0,2 мл, 0,25 мл, 0,3 мл, 0,35 мл, 0,4 мл, 0,45 мл, 0,5 мл, 0,6 мл, 0,7 мл, 0,8 мл, 0,9 мл и 1 мл.

В некоторых вариантах реализации лекарственная форма представляет собой пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до

16 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,6 мг до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до 12 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1 мг до 10 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,2 мг до примерно 9 мг, в частности, от 1,2 мг до 9 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, в частности, от 1,5 мг до 8 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 1,8 мг до примерно 7 мг, в частности, от 1,8 мг до 7 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг на пластырь. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве примерно 4,5 мг, в частности, 4,5 мг на пластырь.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят в количестве, вводят с помощью спрея в количестве, вводят с помощью спрея, способного вводить в количестве, вводят с помощью капли в количестве, вводят с помощью капли, способной вводить в количестве, вводят с помощью пластыря в количестве и/или вводят с помощью пластыря, способного вводить в количестве, выбранном из группы, состоящей из 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1

мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,025 мг, 4,05 мг, 4,075 мг, 4,1 мг, 4,125 мг, 4,15 мг, 4,175 мг, 4,2 мг, 4,225 мг, 4,25 мг, 4,275 мг, 4,3 мг, 4,325 мг, 4,35 мг, 4,375 мг, 4,4 мг, 4,425 мг, 4,45 мг, 4,475 мг, 4,5 мг, 4,525 мг, 4,55 мг, 4,575 мг, 4,6 мг, 4,625 мг, 4,65 мг, 4,675 мг, 4,7 мг, 4,725 мг, 4,75 мг, 4,775 мг, 4,8 мг, 4,825 мг, 4,85 мг, 4,875 мг, 4,9 мг, 4,925 мг, 4,95 мг, 4,975 мг, 5 мг, 5,05 мг, 5,1 мг, 5,15 мг, 5,2 мг, 5,25 мг, 5,3 мг, 5,35 мг, 5,4 мг, 5,45 мг, 5,5 мг, 5,55 мг, 5,6 мг, 5,65 мг, 5,7 мг, 5,75 мг, 5,8 мг, 5,85 мг, 5,9 мг, 5,95 мг, 6 мг, 6,05 мг, 6,1 мг, 6,15 мг, 6,2 мг, 6,25 мг, 6,3 мг, 6,35 мг, 6,4 мг, 6,45 мг, 6,5 мг, 6,55 мг, 6,6 мг, 6,65 мг, 6,7 мг, 6,75 мг, 6,8 мг, 6,85 мг, 6,9 мг, 6,95 мг, 7 мг, 7,05 мг, 7,1 мг, 7,15 мг, 7,2 мг, 7,25 мг, 7,3 мг, 7,35 мг, 7,4 мг, 7,45 мг, 7,5 мг, 7,55 мг, 7,6 мг, 7,65 мг, 7,7 мг, 7,75 мг, 7,8 мг, 7,85 мг, 7,9 мг, 7,95 мг, 8 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг, 10 мг, 10,1 мг, 10,2 мг, 10,3 мг, 10,4 мг, 10,5 мг, 10,6 мг, 10,7 мг, 10,8 мг, 10,9 мг, 11 мг, 11,1 мг, 11,2 мг, 11,3 мг, 11,4 мг, 11,5 мг, 11,6 мг, 11,7 мг, 11,8 мг, 11,9 мг, 12 мг, 12,1 мг, 12,2 мг, 12,3 мг, 12,4 мг, 12,5 мг, 12,6 мг, 12,7 мг, 12,8 мг, 12,9 мг, 13 мг, 13,1 мг, 13,2 мг, 13,3 мг, 13,4 мг, 13,5 мг, 13,6 мг, 13,7 мг, 13,8 мг, 13,9 мг, 14 мг, 14,1 мг, 14,2 мг, 14,3 мг, 14,4 мг, 14,5 мг, 14,6 мг, 14,7 мг, 14,8 мг, 14,9 мг, 15 мг, 15,1 мг, 15,2 мг, 15,3 мг, 15,4 мг, 15,5 мг, 15,6 мг, 15,7 мг, 15,8 мг, 15,9 мг, 16 мг, 16,1 мг, 16,2 мг, 16,3 мг, 16,4 мг, 16,5 мг, 16,6 мг, 16,7 мг, 16,8 мг, 16,9 мг, 17 мг, 17,1 мг, 17,2 мг, 17,3 мг, 17,4 мг, 17,5 мг, 17,6 мг, 17,7 мг, 17,8 мг, 17,9 мг, 18 мг, 18,1 мг, 18,2 мг, 18,3 мг, 18,4 мг, 18,5 мг, 18,6 мг, 18,7 мг, 18,8 мг, 18,9 мг, 19 мг, 19,1 мг, 19,2 мг, 19,3 мг, 19,4 мг, 19,5 мг, 19,6 мг, 19,7 мг, 19,8 мг, 19,9 мг и 20 мг на стандартную дозу, на распыленную дозу, на каплю и/или на пластырь.

В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от 0,1 мг до 75 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 1 мг до 20 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 1,2 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1,2 мг до 10 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации

дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на пластырь составляет от примерно 4 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4 мг до 4,5 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.

В некоторых вариантах реализации дозировка лекарственного препарата на распыленную дозу, на каплю и/или на пластырь выбрана из группы, состоящей из 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1 мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,025 мг, 4,05 мг, 4,075 мг, 4,1 мг, 4,125 мг, 4,15 мг, 4,175 мг, 4,2 мг, 4,225 мг, 4,25 мг, 4,275 мг, 4,3 мг, 4,325 мг, 4,35 мг, 4,375 мг, 4,4 мг, 4,425 мг, 4,45 мг, 4,475 мг, 4,5 мг, 4,525 мг, 4,55 мг, 4,575 мг, 4,6 мг, 4,625 мг, 4,65 мг, 4,675 мг, 4,7 мг, 4,725 мг, 4,75 мг, 4,775 мг, 4,8 мг, 4,825 мг, 4,85 мг, 4,875 мг, 4,9 мг, 4,925 мг, 4,95 мг, 4,975 мг, 5 мг, 5,05 мг, 5,1 мг, 5,15 мг, 5,2 мг, 5,25 мг, 5,3 мг, 5,35 мг, 5,4 мг, 5,45 мг, 5,5 мг, 5,55 мг, 5,6 мг, 5,65 мг, 5,7 мг, 5,75 мг, 5,8 мг, 5,85 мг, 5,9 мг, 5,95 мг, 6 мг, 6,05 мг, 6,1 мг, 6,15 мг, 6,2 мг, 6,25 мг, 6,3 мг, 6,35 мг, 6,4 мг, 6,45 мг, 6,5 мг, 6,55 мг, 6,6 мг, 6,65 мг, 6,7 мг, 6,75 мг, 6,8 мг, 6,85 мг, 6,9 мг, 6,95 мг, 7 мг, 7,05 мг, 7,1 мг, 7,15 мг, 7,2 мг, 7,25 мг, 7,3 мг, 7,35 мг, 7,4 мг, 7,45 мг, 7,5 мг, 7,55 мг, 7,6 мг, 7,65 мг, 7,7 мг, 7,75 мг, 7,8 мг, 7,85 мг, 7,9 мг, 7,95 мг, 8 мг свободного основания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз или шесть раз в сутки или один раз в одни, двое, трое, четыре, пять, шесть или семь суток.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз, семь раз или восемь раз в сутки. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически

изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в 23 часа.

В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в 5 одни, двое, трое, четыре, пять, шесть или семь суток. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят ежедневно. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят с перерывами. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 10 или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в два дня. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в три дня. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в четыре дня. В некоторых вариантах реализации 2- 15 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в пять дней. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в шесть дней. В некоторых вариантах реализации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли вводят один раз в 20 неделю.

В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 1 дня до на протяжении всей жизни. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 7 до 365 последовательных дней или дней с перерывами. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 7 до 98 25 последовательных дней или дней с перерывами. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 14 до 91 последовательных дней или дней с перерывами. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 14 до 84 последовательных дней или дней с перерывами. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 28 до 84 последовательных дней 30 или дней с перерывами. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 56 до 84 последовательных дней или дней с перерывами.

В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 7 до 98 последовательных дней. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 14 до 91 последовательных дней. В некоторых вариантах 35 реализации местное введение осуществляют в течение от 14 до 84 последовательных дней.

В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 28 до 84 последовательных дней. В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение от 56 до 84 последовательных дней.

В некоторых вариантах реализации местное введение осуществляют в течение по меньшей мере одного или более последовательных дней или дней с перерывами, в частности, количество указанных одного или более последовательных дней или дней с перерывами выбрано из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139 и 140 дней.

В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению содержит лекарственную форму, выбранную из одной или более форм из трансдермального пластыря, крема, пены, геля, лосьона, мази, пасты, порошка, лосьона, взбалтываемого перед применением, твердого вещества, губки, ленты, микстуры, пара, инъекции, капель, средств промывания, спрея и раствора. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению содержит лекарственную форму, выбранную из трансдермальных растворов, в том числе из одного или более растворов из трансдермальных капель, средств промывания и спрея.

В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до 16 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 0,6 мг

до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до 12 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 1 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1 мг до 10 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 1,2 мг до примерно 9 мг, в частности, от 1,2 мг до 9 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, в частности, от 1,5 мг до 8 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации устройство согласно настоящему изобретению представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 1,8 мг до примерно 7 мг, в частности, от 1,8 мг до 7 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить от примерно 4,375 мг до примерно 4,5 мг, в

примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой распыленной дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, способный распылять от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой распыленной дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, способный распылять от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой распыленной дозе. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, способный распылять от примерно 4,375 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4,375 мг до 4,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой распыленной дозе.

В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 0,2 мг до примерно 18 мг, в частности, от 0,2 мг до 18 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 0,4 мг до примерно 16 мг, в частности, от 0,4 мг до 16 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 0,6 мг до примерно 14 мг, в частности, от 0,6 мг до 14 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 0,8 мг до примерно 12 мг, в частности, от 0,8 мг до 12 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 1 мг до примерно 10 мг, в частности, от 1 мг до 10 мг 2-

(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 1,2 мг до примерно 9 мг, в частности, от 1,2 мг до 9 мг 2-

5 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг, в частности, от 1,5 мг до 8 мг 2-

10 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 1,8 мг до примерно 7 мг, в частности, от 1,8 мг до 7 мг 2-

15 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 4 мг до примерно 8 мг, в частности, от 4 мг до 8 мг 2-

20 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от 2 мг до 6 мг 2-

25 (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей при каждом нажатии на сопло. В некоторых вариантах реализации спрей согласно настоящему изобретению представляет собой спрей, содержащий сопло, при этом указанное сопло распыляет от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически

30 приемлемых солей при каждом нажатии на сопло.

В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой каплю, способную закапывать от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг, в частности, от 0,1 мг до 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой капле. В некоторых вариантах реализации указанное

35 устройство представляет собой каплю, способную закапывать от примерно 0,2 мг до

примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой капле. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой каплю, способную закапывать от примерно 4,375 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4,375 мг до 4,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждой капле.

В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой устройство, выполненное с возможностью вводить в количестве, спрей, содержащий количество, спрей, содержащий насадку, распыляющую в количестве, или каплю, содержащую количество, выбранное из группы, состоящей из 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1 мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,025 мг, 4,05 мг, 4,075 мг, 4,1 мг, 4,125 мг, 4,15 мг, 4,175 мг, 4,2 мг, 4,225 мг, 4,25 мг, 4,275 мг, 4,3 мг, 4,325 мг, 4,35 мг, 4,375 мг, 4,4 мг, 4,425 мг, 4,45 мг, 4,475 мг, 4,5 мг, 4,525 мг, 4,55 мг, 4,575 мг, 4,6 мг, 4,625 мг, 4,65 мг, 4,675 мг, 4,7 мг, 4,725 мг, 4,75 мг, 4,775 мг, 4,8 мг, 4,825 мг, 4,85 мг, 4,875 мг, 4,9 мг, 4,925 мг, 4,95 мг, 4,975 мг, 5 мг, 5,05 мг, 5,1 мг, 5,15 мг, 5,2 мг, 5,25 мг, 5,3 мг, 5,35 мг, 5,4 мг, 5,45 мг, 5,5 мг, 5,55 мг, 5,6 мг, 5,65 мг, 5,7 мг, 5,75 мг, 5,8 мг, 5,85 мг, 5,9 мг, 5,95 мг, 6 мг, 6,05 мг, 6,1 мг, 6,15 мг, 6,2 мг, 6,25 мг, 6,3 мг, 6,35 мг, 6,4 мг, 6,45 мг, 6,5 мг, 6,55 мг, 6,6 мг, 6,65 мг, 6,7 мг, 6,75 мг, 6,8 мг, 6,85 мг, 6,9 мг, 6,95 мг, 7 мг, 7,05 мг, 7,1 мг, 7,15 мг, 7,2 мг, 7,25 мг, 7,3 мг, 7,35 мг, 7,4 мг, 7,45 мг, 7,5 мг, 7,55 мг, 7,6 мг, 7,65 мг, 7,7 мг, 7,75 мг, 7,8 мг, 7,85 мг, 7,9 мг, 7,95 мг, 8 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг, 10 мг, 10,1 мг, 10,2 мг, 10,3 мг, 10,4 мг, 10,5 мг, 10,6 мг, 10,7 мг, 10,8 мг, 10,9 мг, 11 мг, 11,1 мг, 11,2 мг, 11,3 мг, 11,4 мг, 11,5 мг, 11,6 мг, 11,7 мг, 11,8 мг, 11,9 мг, 12 мг, 12,1 мг, 12,2 мг, 12,3 мг, 12,4 мг, 12,5 мг, 12,6 мг, 12,7 мг, 12,8 мг, 12,9 мг, 13 мг, 13,1 мг, 13,2 мг, 13,3 мг, 13,4 мг, 13,5 мг, 13,6 мг, 13,7 мг, 13,8 мг, 13,9 мг, 14 мг, 14,1 мг, 14,2 мг, 14,3 мг, 14,4 мг, 14,5 мг, 14,6 мг, 14,7 мг, 14,8 мг, 14,9 мг, 15 мг, 15,1 мг, 15,2 мг, 15,3 мг, 15,4 мг, 15,5 мг, 15,6 мг, 15,7 мг, 15,8 мг, 15,9 мг, 16 мг, 16,1 мг, 16,2 мг, 16,3 мг, 16,4 мг, 16,5 мг, 16,6 мг, 16,7 мг, 16,8 мг, 16,9 мг, 17 мг, 17,1 мг, 17,2 мг, 17,3 мг, 17,4 мг, 17,5 мг, 17,6 мг, 17,7 мг, 17,8 мг, 17,9 мг, 18 мг, 18,1 мг, 18,2 мг, 18,3 мг, 18,4 мг, 18,5 мг, 18,6 мг, 18,7 мг, 18,8 мг, 18,9 мг, 19 мг, 19,1 мг, 19,2 мг, 19,3 мг, 19,4 мг, 19,5 мг, 19,6 мг, 19,7 мг, 19,8 мг, 19,9 мг и 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или

изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждом пластыре. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой пластырь, способный вводить от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от 3 мг до 5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждом пластыре. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой пластырь, способный вводить от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, от 4 мг до 4,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждом пластыре. В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой пластырь, способный вводить от примерно 4,375 мг до примерно 4,5 мг, в частности, от 4,375 мг до 4,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей в каждом пластыре.

В некоторых вариантах реализации указанное устройство представляет собой пластырь, содержащий количество, выбранное из группы, состоящей из 0,1 мг, 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг, 0,5 мг, 0,6 мг, 0,7 мг, 0,8 мг, 0,9 мг, 1,0 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,55 мг, 1,6 мг, 1,65 мг, 1,7 мг, 1,75 мг, 1,8 мг, 1,85 мг, 1,9 мг, 1,95 мг, 2 мг, 2,05 мг, 2,1 мг, 2,15 мг, 2,2 мг, 2,25 мг, 2,3 мг, 2,35 мг, 2,4 мг, 2,45 мг, 2,5 мг, 2,55 мг, 2,6 мг, 2,65 мг, 2,7 мг, 2,75 мг, 2,8 мг, 2,85 мг, 2,9 мг, 2,95 мг, 3 мг, 3,05 мг, 3,1 мг, 3,15 мг, 3,2 мг, 3,25 мг, 3,3 мг, 3,35 мг, 3,4 мг, 3,45 мг, 3,5 мг, 3,55 мг, 3,6 мг, 3,65 мг, 3,7 мг, 3,75 мг, 3,8 мг, 3,85 мг, 3,9 мг, 3,95 мг, 4 мг, 4,025 мг, 4,05 мг, 4,075 мг, 4,1 мг, 4,125 мг, 4,15 мг, 4,175 мг, 4,2 мг, 4,225 мг, 4,25 мг, 4,275 мг, 4,3 мг, 4,325 мг, 4,35 мг, 4,375 мг, 4,4 мг, 4,425 мг, 4,45 мг, 4,475 мг, 4,5 мг, 4,525 мг, 4,55 мг, 4,575 мг, 4,6 мг, 4,625 мг, 4,65 мг, 4,675 мг, 4,7 мг, 4,725 мг, 4,75 мг, 4,775 мг, 4,8 мг, 4,825 мг, 4,85 мг, 4,875 мг, 4,9 мг, 4,925 мг, 4,95 мг, 4,975 мг, 5 мг, 5,05 мг, 5,1 мг, 5,15 мг, 5,2 мг, 5,25 мг, 5,3 мг, 5,35 мг, 5,4 мг, 5,45 мг, 5,5 мг, 5,55 мг, 5,6 мг, 5,65 мг, 5,7 мг, 5,75 мг, 5,8 мг, 5,85 мг, 5,9 мг, 5,95 мг, 6 мг, 6,05 мг, 6,1 мг, 6,15 мг, 6,2 мг, 6,25 мг, 6,3 мг, 6,35 мг, 6,4 мг, 6,45 мг, 6,5 мг, 6,55 мг, 6,6 мг, 6,65 мг, 6,7 мг, 6,75 мг, 6,8 мг, 6,85 мг, 6,9 мг, 6,95 мг, 7 мг, 7,05 мг, 7,1 мг, 7,15 мг, 7,2 мг, 7,25 мг, 7,3 мг, 7,35 мг, 7,4 мг, 7,45 мг, 7,5 мг, 7,55 мг, 7,6 мг, 7,65 мг, 7,7 мг, 7,75 мг, 7,8 мг, 7,85 мг, 7,9 мг, 7,95 мг, 8 мг, 8,1 мг, 8,2 мг, 8,3 мг, 8,4 мг, 8,5 мг, 8,6 мг, 8,7 мг, 8,8 мг, 8,9 мг, 9 мг, 9,1 мг, 9,2 мг, 9,3 мг, 9,4 мг, 9,5 мг, 9,6 мг, 9,7 мг, 9,8 мг, 9,9 мг, 10 мг, 10,1 мг, 10,2 мг, 10,3 мг, 10,4 мг, 10,5 мг, 10,6 мг, 10,7 мг, 10,8 мг, 10,9 мг, 11 мг, 11,1 мг, 11,2 мг, 11,3 мг, 11,4 мг, 11,5 мг, 11,6 мг, 11,7 мг, 11,8 мг, 11,9 мг, 12 мг, 12,1 мг, 12,2 мг, 12,3 мг, 12,4 мг, 12,5 мг, 12,6 мг, 12,7 мг, 12,8 мг, 12,9 мг, 13 мг, 13,1 мг, 13,2 мг, 13,3 мг, 13,4 мг, 13,5 мг, 13,6 мг, 13,7 мг, 13,8 мг, 13,9 мг, 14 мг, 14,1 мг, 14,2 мг, 14,3 мг, 14,4 мг, 14,5 мг, 14,6 мг, 14,7 мг, 14,8 мг, 14,9 мг, 15 мг, 15,1 мг, 15,2 мг, 15,3 мг, 15,4 мг, 15,5 мг, 15,6 мг, 15,7 мг, 15,8 мг, 15,9 мг, 16 мг, 16,1 мг, 16,2 мг,

16,3 мг, 16,4 мг, 16,5 мг, 16,6 мг, 16,7 мг, 16,8 мг, 16,9 мг, 17 мг, 17,1 мг, 17,2 мг, 17,3 мг, 17,4 мг, 17,5 мг, 17,6 мг, 17,7 мг, 17,8 мг, 17,9 мг, 18 мг, 18,1 мг, 18,2 мг, 18,3 мг, 18,4 мг, 18,5 мг, 18,6 мг, 18,7 мг, 18,8 мг, 18,9 мг, 19 мг, 19,1 мг, 19,2 мг, 19,3 мг, 19,4 мг, 19,5 мг, 19,6 мг, 19,7 мг, 19,8 мг, 19,9 мг и 20 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или его фармацевтически приемлемых солей.

В одном из вариантов реализации композиция, содержащая 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, представлена ниже в таблице.

Компоненты	Состав единицы дозирования (мг) (4,5 мг гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата на дозировки распыленной дозы)		Стандарт качества	Функция
	Количество	Процент		
Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата	1400 мг	7% в 25% этаноле	Внутренний	Активный ингредиент
Этанол (25% в воде, об./об.)	20 мл	25% этанол в воде	Внутренний	Разбавитель (вспомогательное вещество)

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на медиальную поверхность, или латеральную поверхность, или переднюю поверхность, или заднюю поверхность колена один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на медиальную поверхность, или латеральную поверхность, или переднюю поверхность, или заднюю поверхность колена два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава два раза в сутки

до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в тазобедренном суставе.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в бедре.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора

лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на колено: одну распыленную дозу на медиальную поверхность и одну распыленную дозу на латеральную поверхность колена один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на колено: одну распыленную дозу на медиальную поверхность и одну распыленную дозу на латеральную поверхность колена два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава, два раза в сутки, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг

2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

5 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

10 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

15 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

20 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

25 В одном из вариантов реализации субъект распыляет одну распыленную дозу (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

30 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в тазобедренном суставе.

35 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора

лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в бедре.

5 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

10 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

15 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

20 В одном из вариантов реализации субъект распыляет две распыленные дозы (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

25 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата вокруг колена: одну распыленную дозу на медиальную поверхность, одну распыленную дозу на латеральную поверхность, одну распыленную дозу на переднюю поверхность и одну распыленную дозу на заднюю поверхность колена один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

30 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата вокруг колена: одну распыленную дозу на медиальную поверхность, одну распыленную дозу на латеральную поверхность, одну распыленную дозу на переднюю поверхность и одну распыленную дозу на заднюю поверхность колена два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

35 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5

мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

5 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг голеностопного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в голеностопе.

10 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

15 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг локтевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в локте.

20 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

25 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг лучезапястного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в запястье.

30 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

35 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5

мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

5 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в тазобедренном суставе.

10 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в бедре.

15 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

20 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев руки, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах руки.

25 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

30 В одном из вариантов реализации субъект распыляет четыре распыленные дозы (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг суставов пальцев стопы, при этом каждую распыленную дозу распыляют на разные участки кожи, два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в пальцах стопы.

35 В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора

лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг плечевого сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в плече.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в бедре.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг тазобедренного сустава два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в бедре.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг колена один раз в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

В одном из вариантов реализации субъект распыляет восемь распыленных доз (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле) раствора лекарственного препарата на поверхность вокруг колена два раза в сутки до тех пор, пока не исчезнет боль в колене.

Подробные примеры описаны ниже.

1. Доклиническая фармакология и токсикология

Была проведена серия фармакологических и токсикологических исследований, в том числе исследование острой максимальной переносимой дозы при попадании на кожу в соответствии с требованиями GLP (надлежащей лабораторной практики) у крыс, исследование острой максимальной переносимой дозы при попадании на кожу в соответствии с требованиями GLP у собак породы бигль, 14-дневное исследование токсичности при попадании на кожу при многократном введении у крыс, не предусматривающее применение требований GLP, 14-дневное исследование токсичности при попадании на кожу при многократном введении у собак породы бигль, не предусматривающее применение требований GLP, 28-дневное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с

требованиями GLP у крыс с 14-дневным периодом восстановления, 28-дневное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с требованиями GLP у собак породы бигль с 14-дневным периодом восстановления, анализ обратных мутаций у бактерий в соответствии с требованиями GLP (Ames), анализ хромосомных aberrаций в клетках CHO-WBL *in vitro* в соответствии с требованиями GLP, микроядерный тест на клетках костного мозга *in vivo* в соответствии с требованиями GLP у крыс, поведенческие эффекты у крыс с применением функциональных наблюдательных тестов, исследование фармакологической безопасности в отношении органов дыхания у крыс, телеметрическое исследование сердечно-сосудистой системы у бодрствующей собаки подвергавшейся воздействию, в условиях свободного поведения, исследование раздражения кожи у кроликов, исследование эмбриофетального развития у крыс, 39-недельное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с требованиями GLP у карликовых свиней с 4-недельным периодом восстановления, 26-недельное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с требованиями GLP у крыс с 4-недельным периодом восстановления, исследование фертильности и периода от раннего эмбрионального развития до имплантации у крыс, исследование эмбриофетального развития у кроликов и тест на сенсибилизацию у морских свинок. Результаты исследования показали, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат оказался безопасным и в целом хорошо переносился.

1.1. Первичная доклиническая фармакология

Результаты исследования показали, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат оказался безопасным и в целом хорошо переносился. Перечень фармакологических исследований и результаты исследований 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (исследуемое соединение) приведены в таблице 1.

Таблица 1 Фармакологические исследования 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата

Тип исследования	Вид	Способ введения	Краткое описание результатов
Адьювант-индуцированный артрит	Крысы Льюиса	Трансдермальный	Лечение с применением 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 90 мг/кг в сутки путем местного применения подавляло артрит в значительной степени.
Артрит, вызванный коллагеном II	Крысы Льюиса	Трансдермальный	Лечение с применением 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 90

			мг/кг в сутки путем местного применения оказало ингибирующий эффект, измеренный по частоте и средней степени тяжести, и отсрочило начало заболевания.
Остеоартрит, вызванный расщеплением передней крестообразной связки (ACL) (I) Лечение началось через 4 недели после хирургической операции и закончилось через 10 недель после хирургической операции	Крысы линии Спраг-Доули	Трансдермальный	Лечение с применением 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата продемонстрировало различное снижение степени тяжести остеоартритической дегенерации, но не достигло статистической значимости. Исследуемое соединение действительно оказывало биологические эффекты в отношении снижения тяжести ОА (остеоартрита), судя по гистопатологической оценке, хотя указанные эффекты не достигали статистической значимости.
Остеоартрит, вызванный расщеплением передней крестообразной связки (ACL) (II) Лечение началось через 1 неделю после хирургической операции и закончилось через 10 недель после хирургической операции	Крысы линии Спраг-Доули	Трансдермальный	Эксперимент по исследованию соединений, которые могут оказывать влияние на уменьшение развития остеоартритических изменений в крысиной модели ALCT (расщепление передней крестообразной связки), был проведен, как и ожидалось. Все группы, получавшие исследуемое соединение, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат в дозе 60 мг/кг или 30 мг/кг, имели более низкие показатели воздействия заболевания. Лечение, начатое на неделе 2, было, по-видимому, подходящим временем начала для проявления терапевтических эффектов.
Модель лихорадки, индуцированной LPS (липополисахаридами)	Крысы линии Спраг-Доули	Трансдермальный	LPS-индуцированная лихорадка уменьшалась при применении средней (30 мг/кг) и высокой (90 мг/кг) доз в обеих временных точках 4 и 6 часов, что указывает на то, что в таких двух дозах 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат был эффективен в отношении подавления лихорадки. 10 мг/кг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата незначительно подавляли развитие лихорадки, при этом статистическая значимость не была достигнута. Результаты ясно показали, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат при местном применении может уменьшать лихорадку.
Отек лапы у крыс линии Вистар, индуцированный каррагинаном	Крысы линии Вистар	Трансдермальный	Наблюдалось различие в отношении исследуемого параметра между контрольной группой и группами, принимавшими 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат в различных дозах. Режим дозирования исследуемого продукта 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в

			дозах 90 мг/кг и 30 мг/кг приводил к значительному уменьшению отека лапы. Такой режим показал дозозависимый эффект при снижении концентрации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.
Отек уха у мышей, индуцированный ксилитололом	Мыши ICR (контрольный участок импринтинга)	Трансдермальный	Режим дозирования исследуемого продукта 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозе 90 мг/кг приводил к значительному уменьшению отека уха. В данном исследовании как средняя, так и низкая доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оказывали статистический ингибирующий эффект.
Боль у мышей, индуцированная уксусной кислотой	Мыши ICR (контрольный участок импринтинга)	Трансдермальный	Режим дозирования исследуемого продукта 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (90 и 30 мг/кг) приводил к уменьшению количества корчей дозозависимым образом. Высокая доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оказывала значительный ингибирующий эффект по сравнению с носителем. Однако в данном исследовании низкая доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата не продемонстрировала какой-либо ингибирующий эффект.

1.2. Фармакологическая безопасность

Была завершена серия исследований фармакологической безопасности, в том числе исследование поведенческих эффектов у крыс с применением функциональных наблюдательных тестов, исследование фармакологической безопасности в отношении органов дыхания у крыс, телеметрическое исследование сердечно-сосудистой системы у бодрствующей собаки подвергавшейся воздействию, в условиях свободного поведения. Результаты проведенных исследований фармакологической безопасности приведены в таблице 2. Результаты исследования показали, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат оказался безопасным и в целом хорошо переносился.

Таблица 2 Исследования фармакологической безопасности 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата

Тип исследования	Вид	Способ введения	Соответствие требованиям GLP	Краткое описание результатов
Поведенческие эффекты у крыс с	Крысы	Трансдермальный	Да	Однократное накожное введение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-

применением функциональных наблюдательных тестов				изобутилфенил)пропионата крысам линии Спрег-Доули при уровнях дозирования 0, 50, 250 и 750 мг/кг ибупрофенамина не было связано с какими-либо нейроповеденческими изменениями согласно оценке с применением FOB-теста (анализ кала на скрытую кровь).
Исследование фармакологической безопасности в отношении органов дыхания	Крысы	Трансдермальный	Да	Однократное накожное введение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата крысам линии Спрег-Доули при уровнях дозирования 0, 50, 250 и 750 мг/кг ибупрофенамина не было связано с респираторными изменениями.
Телеметрическое исследование сердечно-сосудистой системы у бодрствующей собаки, подвергавшейся воздействию, в условиях свободного поведения	Собаки	Трансдермальный	Да	Сертифицированный ветеринарный кардиолог сделал качественный анализ электрокардиограмм, полученных дважды перед каждой дозой (с интервалом не менее 30 минут) и через 4, 8, 12, 24, 36 и 48 часов после накожного введения собакам 10, 25 и 50 мг/кг ибупрофенамина и носителя. Накожное введение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата не оказывало влияния на качественные параметры ЭКГ.

1.3. Сводные данные по доклинической токсикологии

1.3.1. Сводные данные по исследованию общей токсичности

Результаты исследования показали, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат оказался безопасным и в целом хорошо переносился. Перечень общих токсикологических исследований 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата приведен ниже в таблице 3.

Таблица 3 Перечень общих токсикологических исследований 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата

Тип исследования	Вид	Способ введения	Соответствие требованиям GLP	Краткое описание результатов
Исследование острой максимальной переносимой дозы при попадании на кожу	Крысы	Трансдермальный	Да	Однократное накожное введение крысам 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозе 1000 мг/кг хорошо переносилось и приводило к незначительной кожной реакции, немного

				меньшему увеличению массы тела по сравнению с группой, получавшей низкую дозу, и покраснению подкожной области в зоне дозирования. В условиях данного исследования считалось, что МТD (максимально переносимая доза) для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата у самцов и самок крыс при однократном введении путем нанесения на кожу составляет более 1000 мг/кг.
Исследование острой максимально переносимой дозы	Собаки породы бигль	Трансдермальный	Да	Максимальная переносимая доза составляла не менее 50 мг/кг (средние значения для ибупрофена C_{max} 5875 нг/мл и AUC_{0-24hr} 88525 нг/мл) после нанесения на кожу в текущих условиях исследования.
Исследование острой максимально переносимой дозы	Собаки породы бигль	Подкожная инъекция	Да	Максимальная переносимая доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем подкожной инъекции составляла 500 мг/кг в текущих условиях исследования.
14-дневное исследование токсичности при попадании на кожу при многократном введении	Крысы	Трансдермальный	Нет	Считалось, что доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляет 250 мг/кг/день.
14-дневное исследование токсичности при попадании на кожу при многократном введении	Собаки породы бигль	Трансдермальный	Нет	Считалось, что в текущих условиях исследования доза, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляет 50 мг/кг/день.
28-дневное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с требованиями GLP	Крысы	Трансдермальный	Да	В данном исследовании считалось, что системная доза 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), составляет 100 мг/кг/день как для самцов, так и для самок крыс, а AUC_{0-24h} и C_{max} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата составляли 165000 час·нг/мл и 47400 нг/мл для самцов и 422000 час·нг/мл и 46800 нг/мл для самок на день 28, соответственно. Кроме того, считалось, что местная NOAEL составляет 25 мг/кг/день, как следует из язв в месте нанесения лекарственного

				препарата на кожу у крыс, получавших лекарственный препарат в дозе 100 мг/кг/день или более.
28-дневное исследование токсичности и токсикокинетики при попадании на кожу при многократном введении в соответствии с требованиями GLP	Собаки породы бигль	Трансдермальный	Да	Системная NOAEL (ткани, отличные от места нанесения на кожу) составляла 80→50 мг/кг/день или 24,8 мг/кг/день, как следует из отсутствия каких-либо изменений массы органов, связанных с исследуемым продуктом, или макроскопических или микроскопических результатов. В данном исследовании доза, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), не была обеспечена, как следует из язв в месте нанесения на кожу при самой низкой введенной дозе (12,4 мг/кг/день).
39-недельное исследование токсичности и токсикокинетики многократных доз при нанесении на кожу в соответствии с требованиями GLP у карликовых свиней с 4-недельным периодом восстановления	Карликовые свиньи	Трансдермальный	Да	Было проведено 39-недельное исследование токсичности и токсикокинетики многократных доз при нанесении на кожу в соответствии с требованиями GLP у карликовых свиней с 4-недельным периодом восстановления, при этом не было обнаружено никаких местных или системных нежелательных эффектов, связанных с исследуемым продуктом, при всех дозах 5, 12,5 и 25 мг/кг.

2. Клиническое исследование фазы 1

2.1. Методология

Указанное исследование представляло собой одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы с целью оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной и многократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата после повышения однократной и многократных доз, введенных путем местного применения.

Исследование проводили в шести когортах. В каждой когорте из 10 субъектов восемь субъектов рандомизировали для получения активного лекарственного препарата, и два субъекта рандомизировали для получения соответствующего плацебо. Оценивали уровни дозирования 17,5, 35, 70, 140 и 280 мг при местном применении и 70 мг при применении путем распыления.

Дизайн исследования включал поэтапное введение однократных доз с последующим

введением доз исследуемого лекарственного препарата в течение 7 дней дважды в сутки (2 р/сут) для оценки безопасности и фармакокинетики в когортах с перекрывающимися дозами. Исследование подразделяли на две части.

Для части 1 субъектов госпитализировали в отдел клинических исследований (CRU) вечером перед введением дозы и изолировали в CRU до сбора образцов крови через 24 часа после введения дозы на день 2. Субъекты возвращались в CRU для 2 амбулаторных посещений (OPVs) примерно в 09:00 ± 1 час на дни 3 и 4 для сбора образцов крови через 48 и 72 часа после введения дозы.

Для части 2 субъектов госпитализировали в CRU утром на день 5 (образцы крови собирали через 96 часов после введения дозы) и изолировали в CRU в течение 8 ночей до дня 13, примерно через 24 часа после введения последней дозы на день 12. Субъекты возвращались для 4 OPVs примерно в 08:00 ± 1 час на дни 14-17 для взятия образцов крови через 48, 72, 96 и 120 часов после введения дозы. Окончательные оценки безопасности проводили на день 17 или при досрочном прекращении исследования, при этом субъектов исключали из настоящего исследования. Все процедуры оставались одинаковыми для всех когорт.

В части 1 данного исследования каждая когорта начинала с однократного введения лекарственного препарата на день 1 и последовательного отбора образцов крови для оценки концентраций 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и его метаболита, ибупрофена, и фармакокинетического (ФК) анализа в течение 120-часового периода после введения дозы. После 5-дневного периода вымывания 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат вводили два раза в сутки в течение от 6 до 11 дней, при этом утреннюю дозу вводили только на день 12. Образцы крови собирали для ФК анализа в течение 120-часового периода после введения дозы на день 12. Кроме того, для оценки равновесного состояния собирали образцы крови перед введением дозы с дня 7 по день 11.

Анализ данных по безопасности проводили до начала многократного приема лекарственного препарата при каждом уровне дозирования и повышении дозы до следующей более высокой однократной дозы. В отсутствие как дозолимитирующих нежелательных явлений, так и лабораторной токсичности следует начинать введение однократной дозы или многократных доз на следующем уровне.

В части 2 данного исследования отдельная когорта из десяти субъектов (восемь субъектов, рандомизированных для получения активного лекарственного препарата, и два субъекта для получения плацебо) получала дозу 70 мг путем распыления (70 мг эквивалентно 16 распыленным дозам). Были проведены те же процедуры исследования, которые описано в части 1.

Для исследования ФК при однократном введении отбирали последовательные образцы крови на день 1 в следующих временных точках: 0 (до введения дозы), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после введения дозы.

Для исследования ФК при многократном введении отбирали последовательные образцы крови на день 12 в следующих временных точках: 0 (до введения дозы), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после введения дозы.

Оценки безопасности включали мониторинг нежелательных явлений (AEs), основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота пульса, частота дыхания и температура в полости рта), результатов клинико-лабораторных исследований, результатов электрокардиограмм (ЭКГ) в состоянии покоя в 12 отведениях, оценок раздражения кожи и результатов физического обследования.

Продолжительность лечения для каждого субъекта составляла примерно 6 недель, включая 21-дневный период скрининга и 17-дневный период лечения.

Схема клинического исследования фазы 1 показана на фигуре 1.

2.2. Статистические методы Статистические методы, запланированные в протоколе, и определение объема выборки

2.2.1. Планы статистического анализа и аналитического исследования

Запланированный анализ для данного исследования подробно описан в Плане статистического анализа от 28 марта 2013 года (Приложение 16.1.9), который был подготовлен Frontage и утвержден спонсором до закрытия базы данных и кратко описан ниже.

Основной задачей данного исследования была оценка безопасности и переносимости возрастающих однократной и многократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, введенных путем местного применения.

Вторичные задачи такого исследования заключались в описании фармакокинетики однократной дозы и равновесной фармакокинетики возрастающих доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена при местном применении, а также оценке относительной биодоступности при применении путем распыления по сравнению с местным применением 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.

2.2.2. Популяции

Использовали две анализируемые популяции:

Популяция для оценки безопасности: все субъекты, которые получали по меньшей

мере одну дозу исследуемого лекарственного препарата и проходили по меньшей мере одну оценку безопасности после приема дозы.

Популяция для оценки ФК: все субъекты, которые получали все запланированные дозы активного исследуемого лекарственного препарата, не имели серьезных отклонений от протокола и имели достаточные фармакокинетические данные для получения надежных оценок основных фармакокинетических переменных.

Отклонения от протокола выявляли до закрытия базы данных и могли включать, но не ограничивались ими, значительные нарушения критериев включения/исключения, несоблюдение принятого исследуемого лечения, применение запрещенных лекарственных средств и несоблюдение процедур протокола клинического исследования.

2.2.3. Фармакокинетические оценки

Фармакокинетические переменные рассчитывали для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена на основе данных о концентрации в плазме с применением стандартных некомпартментных методов, используя WinNonlin (версия 6.2.1) и фактически затраченное время забора крови.

Определенные фармакокинетические переменные приведены в таблице 4. Фармакокинетические параметры перечислены по субъектам и обобщены в зависимости от способа лечения с применением описательной статистики.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры

Параметр	Описание
$AR_{C_{max}}$	Коэффициенты накопления для максимальной концентрации в плазме (день 12 относительно дня 1), рассчитанные следующим образом: $AR_{C_{max}} = C_{max} \text{ на день 12} / C_{max} \text{ на день 1}$
$AR_{C_{max0-12hr}}$	Коэффициенты накопления для максимальной концентрации в плазме в интервале дозирования (день 12 относительно дня 6), рассчитанные следующим образом: $AR_{C_{max0-12hr}} = C_{max} \text{ в пределах 0-12 на день 12} / C_{max} \text{ в пределах 0-12 на день 6}$
$AR_{AUC_{inf}}$	Коэффициенты накопления для площади под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до бесконечности (день 12 относительно дня 1), рассчитанные следующим образом: $AR_{AUC_{inf}} = AUC_{inf} \text{ на день 12} / AUC_{inf} \text{ на день 1}$
$AR_{AUC_{0-12hr}}$	Коэффициенты накопления для площади под кривой зависимости концентрации от времени во время интервала дозирования (день 12 относительно дня 6), рассчитанные следующим образом: $AR_{AUC_{0-12hr}} = AUC_{0-12hr} \text{ на день 12} / AUC_{0-12hr} \text{ на день 6}$
AUC_{last}	Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени от нулевого времени (0) до времени последней измеряемой концентрации в плазме (T_{last}), рассчитанная с помощью линейного метода трапеций
AUC_{tau}	Площадь под кривой во время интервала дозирования. В данном исследовании значение AUC_{tau} основано

	на 12-часовом интервале.
AUC_{inf}	Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени (0) до бесконечности
C_{max}	Максимальная концентрация в плазме, полученная непосредственно на основе данных об измеренной концентрации относительно времени
C_{min}	Минимальная концентрация в плазме, полученная непосредственно на основе данных об измеренной концентрации относительно времени, связанная с концентрацией в конце интервала дозирования, значением до введения дозы или минимальным значением.
T_{max}	Время максимальной измеренной концентрации в плазме
K_{el} или λ_z	Константа скорости терминальной элиминации (абсолютное значение наклона линейной регрессии натурального логарифма концентрации относительно времени в конечной фазе кривой концентрация-время)
Период полувыведения ($t_{1/2}$)	Период полувыведения, рассчитанный следующим образом: $t_{1/2} = \ln(2) / K_{el}$

Для всех фармакокинетических анализов использовали фактически затраченное время забора крови. Номинальное время забора крови использовали для расчета средних концентраций в плазме для получения графического отображения и сводных данных по группам в форме таблиц.

Коэффициенты накопления для $C_{max0-12hr}$ и $AUCs$ (AUC_{0-12hr} и AUC_{inf}) (день 12 относительно дня 1 или день 12 относительно дня 6) рассчитывали для субъектов в каждой когорте в 1 части и для субъектов во 2 части как для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, так и для ибупрофена, и суммировали по способу лечения с применением описательной статистики.

Относительную биодоступность однократного местного применения 70 мг дозы относительно применения 70 мг распыленной дозы определяли на основании AUC_{tau} , AUC_{inf} и C_{max} . Рассчитывали 90% доверительные интервалы (ДИ) для соотношения местного применения относительно применения путем распыления.

Пропорциональность дозе после однократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оценивали путем подгонки оценок натуральных логарифмически (\log) преобразованных параметров AUC_{last} , AUC_{inf} , AUC_{tau} и C_{max} . Линейную зависимость между параметрами ФК 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и логарифмически (\ln) преобразованной дозой подбирали с применением степенной модели:

$$\ln(Y) = \beta_0 + \beta \ln(\text{доза}) + e$$

где Y представляет собой ФК параметр C_{max} , AUC_{last} , AUC_{inf} , AUC_{inf} после однократного введения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и e

представляет собой параметр ошибки. Для оценки пропорциональности дозе рассчитывали угловой коэффициент β и его 90% доверительные интервалы. Если 90% доверительные интервалы β полностью находились в пределах критической области $[1 + \ln(\theta_L)/\ln(R), 1 + \ln(\theta_H)/\ln(R)]$, где $\theta_L = 0,8$ и $\theta_H = 1,25$, и R представляет собой отношение наибольшей дозы относительно наименьшей дозы, то должна была быть декларирована пропорциональность дозе.

2.2.4. Оценки безопасности

Конечные точки безопасности включали все нежелательные явления, результаты клинико-лабораторных анализов, ЭКГ, оценок физического обследования и основных показателей жизнедеятельности, а также оценок раздражения кожи.

Сводные данные по безопасности представлены для всех субъектов в популяции для оценки безопасности. Данные субъектов в каждой когорте, получавших лечение в виде плацебо, объединяли. Данные о нежелательном явлении, результаты клинико-лабораторных анализов, ЭКГ, данные о раздражении кожи и основных показателях жизнедеятельности представлены описательно с применением сводных таблиц и перечней. Изменения относительно исходного уровня основных показателей жизнедеятельности, результатов ЭКГ и результатов клинико-лабораторных анализов представлены описательно с применением сводных таблиц и перечней. Результаты физического обследования перечислены по субъектам.

2.2.5. Определение объема выборки

Данное исследование представляло собой раннее доклиническое исследование, и поэтому при определении объема выборки статистические соображения не учитывались. Ожидалось, что объем выборки из 10 субъектов (восемь субъектов, получавших активный лекарственный препарат, и два субъекта, получавших плацебо) в каждой когорте должен быть достаточным для оценки переносимости и фармакокинетических параметров в таком исследовании воздействия однократных и многократных нарастающих доз.

2.3. Выбор исследуемой популяции

2.3.1. Критерии включения

Для включения в исследование субъекты должны были соответствовать всем следующим критериям:

1. Способны дать информированное согласие и соблюдать процедуры исследования;

2. Быть в возрасте от 18 до 45 лет включительно;

3. Субъекты женского пола имеют отрицательный результат теста мочи на беременность до включения в исследование, если они способны к деторождению, и должны дать согласие на применение приемлемой с медицинской точки зрения формы контроля рождаемости от скрининга до завершения исследования: 3 месяца назад применяли гормональные контрацептивы (например, оральные контрацептивы или контрацептивные пластыри), внутриматочное устройство, лекарственный препарат Депо-Провера® (Депо-Провера) или двойной барьерный метод (презерватив со спермицидом, противозачаточный резиновый колпачок со спермицидом) или отвечают следующим критериям, определяемым как:

a. Хирургически стерилизованы в течение не менее 3 месяцев до скрининга с применением одного из следующих способов:

- Двусторонняя перевязка маточных труб
- Сальпингэктомия (с овариэктомией или без)
- Хирургическое удаление матки
- Двусторонняя овариэктомия (с удалением матки или без)

b. Постменопауза, определяемая как:

• Последний менструальный период более 12 месяцев до скрининга и подтвержден с помощью FSH (фолликулостимулирующий гормон).

4. Признаны здоровыми главным исследователем на основании подробного медицинского анамнеза, полного физического обследования, клинико-лабораторных анализов, ЭКГ в 12 отведениях и основных показателей жизнедеятельности;

5. Некурящие, что определяется как не курившие или не употреблявшие табак в любой форме в течение более 6 месяцев до скрининга;

6. Индекс массы тела (ИМТ) от 19 до 30 кг/м² включительно, при этом масса тела не менее 50 кг;

7. Готовые и способные соблюдать ограничений, налагаемые исследованием, и находиться в клиническом исследовательском центре.

2.3.2. Критерии исключения

В качестве критерия исключения из исследования рассматривались любые из следующих критериев:

1. Клинически значимый анамнез нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых расстройств, скелетно-мышечных нарушений, эндокринных нарушений, нарушений со стороны кроветворной системы, психиатрических расстройств,

нарушений функции почек, заболеваний печени, бронхолегочных нарушений, неврологических нарушений, иммунологических нарушений, нарушений липидного обмена или лекарственной гиперчувствительности;

2. Анамнез желудочно-кишечных кровотечений или язв желудка и двенадцатиперстной кишки, гиперчувствительность к аспирину или другим НПВП или анамнез астмы или других аллергических реакций после приема аспирина или других НПВП;

3. Любое заметное кожное заболевание, повреждение или состояние в местах применения, которое, по мнению исследователя, может поставить под угрозу безопасность субъекта и/или помешать оценке реакции на месте введения исследуемого лекарственного препарата;

4. Известное или подозреваемое злокачественное новообразование;

5. Положительный анализ крови на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg) или антитела к гепатиту С;

6. Положительный результат теста на беременность, или планирование беременности в случае женщины;

7. Госпитализация или серьезная хирургическая операция в течение 30 дней до скрининга;

8. Участие в любом другом исследовании экспериментального лекарственного препарата в течение 30 дней до скрининга;

9. Анамнез злоупотребления рецептурными лекарственными препаратами или употребления запрещенных веществ в течение 6 месяцев до скрининга;

10. Анамнез злоупотребления алкоголем согласно медицинскому анамнезу в течение 6 месяцев до скрининга;

11. Положительный анализ на алкоголь, препараты, вызывающие зависимость;

12. Нежелание или неспособность соблюдать ограничения в отношении продуктов питания и напитков во время участия в исследовании;

13. Донорство или забор крови в количестве более 1 единицы (примерно 450 мл) крови (или кровепродуктов) или острая потеря крови в течение 90 дней до скрининга;

14. Применение отпускаемых по рецепту или без рецепта (ОТС) лекарственных средств и трав (в том числе зверобоя, травяных чаев, экстрактов чеснока) в течение 14 дней до введения дозы (Примечание: Применение ацетаминофена в дозе менее 3 г/день разрешено за 24 часа до введения дозы);

15. Анамнез непереносимости или гиперчувствительности к гидрохлориду

ибупрофенамина или любым вспомогательным веществам или к этанолу в качестве разбавителя;

16. Нежелание участников мужского пола использовать соответствующие противозачаточные меры при вступлении в половые сношения с партнершей женского пола, способной к деторождению. Соответствующие меры включают применение презерватива и спермицида, а для партнеров женского пола применение внутриматочного устройства (IUD), противозачаточного резинового колпачка со спермицидом, оральных контрацептивов, инъекционного прогестерона, подкожных имплантатов с прогестероном или перевязку маточных труб. Половые сношения с беременными или кормящими женщинами запрещены.

2.4. Применяемые способы лечения

Субъектов в каждой когорте рандомизировано распределяли для получения 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или соответствующего плацебо, которые вводили путем местного применения (часть 1, когорты 1-5), или 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или плацебо, которые вводили в виде распыленной дозы (часть 2, когорты 6). В каждой когорте субъектам назначали прием активного вещества или плацебо в соотношении 4:1. Способы лечения для каждой когорты представлены в таблице 5.

Таблица 5 Назначение лечения

Когорта	Однократная доза	Многократная доза	Субъекты
1	17,5 мг × 1	17,5 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)
2	35 мг × 1	35 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)
3	70 мг × 1	70 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)
4	140 мг × 1	140 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)
5	280 мг × 1	280 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)
6	70 мг × 1	70 мг 2 р/сут × 7	10 (8 субъектов, принимавших активное вещество + 2 субъекта, принимавших плацебо)

Дозы вводили на день 1 примерно в 08:00 часов ±1 час, с дня 6 по день 11 примерно в 08:00 часов ±1 час и 20:00 часов ±1 час и на день 12 примерно в 08:00 часов ±1 час. Все дозы были введены персоналом CRU в соответствии с Руководством по дозированию,

подготовленным до начала исследования и утвержденным спонсором.

2.5. Результаты исследования фармакокинетики

2.5.1. Анализ фармакокинетики

2.5.1.1. Концентрации в плазме

5 Определение концентраций 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена в плазме проводили в соответствии с действующими правилами надлежащей лабораторной практики (21 CFR 58) и отраслевым руководством FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США)) по валидации биоаналитических методов, май 2001 года

Профили зависимости средней концентрации относительно времени на день 1 и день 12 от момента времени 0 до 120 часов после введения дозы для всех групп лечения, принимавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, отображены путем обработки на линейной шкале на фигуре 2 и фигуре 3, соответственно, и на день 1 и день 12 на полулогарифмической шкале на фигуре 4 и фигуре 5, соответственно.

Чтобы лучше различать профили зависимости концентрации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата относительно времени по группам лечения, указанные данные отображены для дня 1 от момента времени 0 до 24 часов после введения на фигуре 6 и от момента времени 0 до 48 часов после введения для дня 12 на фигуре 7.

Профили зависимости средней концентрации относительно времени на день 1 и день 12 от момента времени 0 до 120 часов после введения дозы ибупрофена отображены путем обработки на линейной шкале на фигуре 8 и фигуре 9, соответственно, и на полулогарифмической шкале на фигуре 10 и фигуре 11, соответственно.

Чтобы лучше различать профили зависимости концентрации ибупрофена относительно времени по группам лечения, указанные данные отображены на фигуре 12 для дня 1 с момента времени 0 до 48 часов после введения дозы и на фигуре 13 с момента времени 0 до 48 часов после введения дозы для 12 дня.

2.5.1.2. Фармакокинетические параметры

30 Фармакокинетические параметры 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена суммированы в таблице 6 и таблице 7 (день 1) и в таблице 8 и таблице 9 (день 12).

Таблица 6 Фармакокинетические параметры 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (день 1) – популяция для оценки ФК

ФК параметр (единица измерения)	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 17,5 мг N = 3	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 35 мг N = 4	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 70 мг N = 4	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 140 мг N = 5	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 280 мг N = 7	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 70 мг распыленная доза N = 5
C _{max} (нг/мл)	0,1583, 0,0959	0,0862 (0,0428)	0,1602 (0,1047)	0,1162 (0,0768)	0,2333 (0,1960)	0,1187 (0,0825)
AUC _{last} (нг·час/мл)	1,450 (1,212)	0,8639 (0,4389)	1,993 (2,079)	1,452 (1,105)	4,479 (4,012)	0,9466 (1,207)
AUC ₀₋₁₂ (нг·час/мл)	0,8372 (0,5323)	0,3400 (0,2132)	0,8360 (0,8404)	0,4782 (0,4589)	0,6748 (0,4766)	0,5136 (0,6656)
T _{max} (час)	8,0 (8,0- 8,0)	11,0 (6,0-24,0)	10,0 (8,0-18,0)	18,0 (10,0-24,0)	18,0 (10,0-24,0)	10,0 (0,75-18,0)

Приведенные значения представляют собой среднее значение (СО), за исключением T_{max}, которое приведено как медиана (диапазон).

N/A: нет данных; NR: не сообщалось.

AUC_{inf}, t_{1/2} или K_{el} не указаны, если скорректированный R_{sq} <0,8 или t_{1/2} > половины интервала отбора образцов.

Данные AUC_{inf}, t_{1/2} и K_{el} отсутствуют для более чем одного субъекта в группе дозирования; обобщенные данные не приведены.

Таблица 7 Фармакокинетические параметры ибупрофена (день 1) – популяция для оценки ФК

ФК параметр (единица измерения)	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 17,5 мг N = 8	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 35 мг N = 8	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 70 мг N = 8	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 140 мг N = 7	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 280 мг N = 8	2-(диэтиламино) этил-2-(4- изобутилфенил) пропионат 70 мг распыленная доза N = 8
C _{max} (нг/мл)	73,18 (56,60)	50,90 (28,01)	92,41 (65,55)	133,9 (172,5)	171,5 (98,04)	70,86 (39,08)
AUC _{last} (нг·час/мл)	2122 (1255)	1526 (932,9)	3167 (2433)	4033 (4546)	6682 (2505)	2212 (986,7)
AUC ₀₋₁₂ (нг·час/мл)	391,0 (403,7)	217,1 (158,4)	515,2 (481,0)	572,8 (853,8)	615,2 (250,9)	363,0 (229,6)
AUC _{inf} (нг·час/мл)	1765 (1092)	1031 (450,7)	2578 (2010)	NR	6839 (2189)	2003 (976,3)
T _{max} (час)	21,0 (10,0-24,0)	14,0 (10,0-48,37)	18,0 (10,0-24,0)	24,0 (10,0-24,0)	24,0 (12,0-24,0)	11,0 (10,0-24,0)
t _{1/2} (час)	17,27 (5,287)	13,67 (5,245)	24,77 (7,360)	92,47 (N/A)	24,30 (7,445)	69,84 (73,26)
K _{el} (1/час)	0,0421 (0,0129)	0,0566 (0,0195)	0,0303 (0,0105)	0,0075 (N/A)	0,0310 (0,0110)	0,0250 (0,0242)

Приведенные значения представляют собой среднее значение (СО), за исключением T_{max}, которое приведено как медиана (диапазон).

AUC_{inf}, t_{1/2} или K_{el} не указаны, если скорректированный R_{sq} <0,8 или t_{1/2} > половины интервала отбора образцов.

5 Таблица 8 Фармакокинетические параметры 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (день 12) - популяция для оценки ФК

ФК параметр	2-(диэтиламино)	2-(диэтиламино)	2-(диэтиламино)	2-(диэтиламино)	2-(диэтиламино)	2-(диэтиламино)
-------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

(единица измерения)	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 17,5 мг N = 3	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 35 мг N = 4	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг N = 4	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 140 мг N = 5	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 280 мг N = 7	этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг распыленная доза N = 5
C _{max} (нг/мл)	0,0920 (0,0269)	0,1533 (0,0479)	0,1623 (0,0753)	0,3050 (0,1570)	0,5051 (0,2725)	0,1852 (0,1410)
AUC _{last} (нг·час/мл)	1,308 (0,5898)	2,290 (0,8101)	1,488 (1,030)	3,598 (1,673)	11,63 (5,337)	2,619 (2,811)
AUC ₀₋₁₂ (нг·час/мл)	0,8088 (0,1567)	1,210 (0,3715)	1,105 (0,6039)	1,818 (0,5263)	3,714 (2,515)	1,065 (0,2206)
AUC _{inf} (нг·час/мл)	NR	NR	NR	NR	18,11 (4,364)	NR
T _{max} (час)	8,0 (8,0-10,0)	5,125 (0-18,0)	3,5 (2,0-8,0)	2,5 (0-18,0)	0,25 (0-3,0)	3,0 (0-8,0)
t _{1/2} (час)	28,77 (N/A)	NR	10,57 (N/A)	17,40 (N/A)	37,80 (31,20)	NR
K _{el} (1/час)	0,0241 (N/A)	NR	0,0656 (N/A)	0,0398 (N/A)	0,0374 (0,0310)	NR

Приведенные значения представляют собой среднее значение (СО), за исключением T_{max}, которое приведено как медиана (диапазон).

N/A: нет данных; NR: не сообщалось.

AUC_{inf}, t_{1/2} или K_{el} не указаны, если скорректированный R_{sq} <0,8 или t_{1/2} > половины интервала отбора образцов.

Таблица 9 Фармакокинетические параметры ибупрофена (день 12) - популяция для оценки ФК

ФК параметр (единица измерения)	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 17,5 мг N = 8	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 35 мг N = 8	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг N = 8	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 140 мг N = 7	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 280 мг N = 8	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг распыленная доза N = 8
C _{max} (нг/мл)	63,40 (27,37)	115,9 (136,0)	61,84 (24,33)	180,2 (100,7)	304,7 (165,0)	67,69 (25,26)
AUC _{last} (нг·час/мл)	1909 (560,8)	3753 (4317)	3155 (1751)	5028 (2223)	11855 (6883)	2087 (882,6)
AUC ₀₋₁₂ (нг·час/мл)	609,1 (273,2)	625,2 (220,3)	552,0 (169,9)	1496 (826,6)	2414 (1362)	565,1 (221,0)
AUC _{inf} (нг·час/мл)	2029 (706,3)	2038 (632,0)	1989 (639,1)	5466 (2632)	9632 (5094)	2006 (833,5)
T _{max} (час)	5,0 (0-10,0)	10,0 (0-47,33)	7,0 (0-71,88)	0 (0-24,0)	0 (0-71,88)	0 (0-2,0)
t _{1/2} (час)	29,74 (7,205)	29,05 (19,96)	42,85 (38,65)	24,00 (7,914)	22,39 (5,511)	32,56 (19,88)
K _{el} (1/час)	0,0247 (0,0073)	0,0359 (0,0258)	0,0244 (0,0126)	0,0318 (0,0107)	0,0323 (0,0068)	0,0256 (0,0092)

Приведенные значения представляют собой среднее значение (СО), за исключением T_{max}, которое приведено как медиана (диапазон).

AUC_{inf}, t_{1/2} или K_{el} не указаны, если скорректированный R_{sq} <0,8 или t_{1/2} > половины интервала отбора образцов.

5 Все субъекты, получавшие исследуемый лекарственный препарат путем местного применения, имели измеримые уровни 2-(диэтиламино)этил-2-(4-

изобутилфенил)пропионата в плазме через 3 часа после введения дозы, тогда как активный метаболит, ибупрофен, демонстрировал измеримые уровни в плазме сравнительно мгновенно. Таким образом, при абсорбции пролекарство 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро превращается (более 99% абсорбированного пролекарства) в свой активный метаболит, ибупрофен.

После однократного и многократного местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата средние максимальные концентрации 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена (C_{max}) и AUC_{0-last} не возрастали пропорционально дозе при увеличении дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг.

В случае 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата было невозможно надежно рассчитать средние фармакокинетические параметры для большинства субъектов на день 1 или день 12.

После 7 последовательных дней приема 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата два раза в сутки в дозах 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг среднее значение C_{max} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата значимо не отличалось после применения доз 17,5 мг, 35 мг и 70 мг, но было примерно в два раза выше после применения доз 140 мг и 280 мг. Среднее значение C_{max} ибупрофена было переменным и было примерно в 1,5-2 раза выше на день 12 по сравнению с днем 1 после введения доз 35 мг, 140 мг и 280 мг, тогда как после введения доз 17,5 мг и 70 мг было сопоставимо. Аналогичный профиль наблюдался для AUCs.

Формы профилей зависимости средней концентрации ибупрофена в плазме относительно времени были одинаковыми для всех групп дозирования. Оценки многих из приведенных ФК параметров плазмы демонстрировали значительную изменчивость между субъектами в пределах уровня дозирования.

Среднее значение (СО) C_{max} ибупрофена после однократного местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозах 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг составляло 73,2 (56,6), 50,9 (28,1), 92,4 (65,6), 133,9 (172,5) и 171,5 (98,0) нг/мл, соответственно.

Среднее значение (СО) C_{max} ибупрофена после многократного местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в течение 7 дней в дозах 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг составляло 63,4 (27,4), 115,9 (136,0), 61,8 (24,3), 180,2 (100,7) и 304,7 (165,0) нг/мл, соответственно.

Медианное время до достижения C_{max} (T_{max}) для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена проявляло значительную изменчивость между

субъектами в каждой группе дозирования и не демонстрировало четкой связи с дозой исследуемого лекарственного препарата.

Среднее значение (СО) AUC_{last} ибупрофена после однократного местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в дозах 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг составляло 2122 (1255), 1526 (932,9), 3167 (2433), 4033 (4546) и 6682 (2505) нг·час/мл, соответственно.

Среднее значение (СО) AUC_{last} ибупрофена после многократного местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в течение 7 дней в дозах 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг составляло 1909 (560,8), 3753 (4317), 3155 (1751), 5028 (2223) и 11855 (6883) нг·час/мл, соответственно.

Форма профиля зависимости средней концентрации в плазме относительно времени для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена при получении 70 мг распыленной дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата соответствовала форме, наблюдаемой при местном применении. Оценки ФК параметров демонстрировали аналогичную большую изменчивость между субъектами.

Для определения, было ли достигнуто равновесное состояние, измеряли минимальные (до введения дозы) уровни 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена в плазме перед введением исследуемого лекарственного препарата на дни 7-12. Указанные значения суммированы по способам лечения как C_{min} в таблице 10.

Таблица 10 Среднее значение (СО) C_{min} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена на дни 7-12 – популяция для оценки ФК

C_{min} (нг/мл)	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 17,5 мг	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 35 мг	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 140 мг	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 280 мг	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат 70 мг распыленная доза
	2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат					
	N = 3	N = 4	N = 4	N = 5	N = 7	N = 5
День 7	0,0190 (0,0329)	0,0636 (0,0442)	0,0593 (0,0684)	0,0868 (0,0245)	0,1098 (0,0974)	0,0171 (0,0383)
День 8	0,0439 (0,0393)	0,0611 (0,0053)	0,0352 (0,0413)	0,1528 (0,0771)	0,1708 (0,0836)	0,0522 (0,0538)
День 9	0,0245 (0,0425)	0,1278 (0,0221)	0,0445 (0,0517)	0,1509 (0,0479)	0,2276 (0,1381)	0,0932 (0,0831)
День 10	0,0485 (0,0441)	0,1305 (0,0112)	0,0495 (0,0333)	0,1614 (0,0485)	0,2127 (0,0939)	0,0587 (0,0608)

День 11	0,0431 (0,0394)	0,1036 (0,0186)	0,0507 (0,0616)	0,1439 (0,0437)	0,2257 (0,1262)	0,0849 (0,0421)
День 12	0,0371 (0,0322)	0,1180 (0,0252)	0,0350 (0,0423)	0,2038 (0,1128)	0,3353 (0,1663)	0,0863 (0,0500)
Ибупрофен						
	<i>N</i> = 8	<i>N</i> = 8	<i>N</i> = 8	<i>N</i> = 7	<i>N</i> = 8	<i>N</i> = 8
День 7	42,03 (24,13)	43,51 (18,92)	54,40 (26,06)	109,3 (108,3)	137,6 (89,98)	44,49 (21,86)
День 8	54,08 (27,18)	49,96 (17,99)	56,06 (9,294)	143,8 (94,75)	211,4 (108,9)	46,03 (17,30)
День 9	38,43 (8,887)	74,13 (24,40)	61,78 (34,62)	160,5 (99,95)	231,0 (127,6)	81,55 (36,20)
День 10	40,48 (20,56)	72,58 (27,19)	51,53 (17,19)	159,0 (95,94)	236,6 (135,8)	54,06 (25,13)
День 11	56,80 (25,09)	64,81 (21,48)	70,63 (26,68)	140,9 (88,53)	249,1 (134,0)	63,20 (33,45)
День 12	57,81 (22,08)	62,26 (17,77)	54,90 (26,59)	175,9 (102,6)	280,3 (152,1)	66,99 (25,94)

Для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена рассчитывали коэффициенты накопления для C_{max} , $C_{max0-12hr}$ и $AUCs$ (AUC_{0-12hr} и AUC_{inf} (день 12 относительно дня 1 или день 12 относительно дня 6))

5 На основе наблюдаемой C_{min} и индекса накопления ибупрофена (примерно 3-х кратное различие, что показало значительную изменчивость между субъектами в каждой группе дозирования) можно сделать вывод, что равновесное состояние достигалось на день 10 применения (5-й день дозирования два раза в сутки). Поскольку в случае 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата было невозможно надежно рассчитать
10 **ФК** параметры, для такой оценки не использовали данные 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. Данные, полученные от субъектов в популяции для ретроспективного анализа, соответствовали данным, полученным от субъектов в популяции для оценки **ФК**.

Относительную биодоступность однократного и многократного местного
15 применения 70 мг дозы относительно применения 70 мг распыленной дозы определяли на основе средних геометрических значений AUC_{tau} , AUC_{inf} и C_{max} и рассчитывали 90% доверительные интервалы для соотношения местного применения относительно применения путем распыления. Результаты для популяции для оценки **ФК** представлены в таблице 11.

20 Относительная биодоступность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата на основе измеренных концентраций ибупрофена в плазме при введении в виде распыленной дозы была ниже по сравнению с местным применением после однократного введения, но сопоставима при равновесном состоянии. Данные, полученные от субъектов в популяции для ретроспективного анализа, соответствовали данным,
25 полученным от субъектов в популяции для оценки **ФК**.

Таблица 11 Относительная биодоступность местного применения 70 мг дозы относительно 70 мг распыленной дозы - популяция для оценки ФК

Аналит	ФК параметр (единица измерения)	Средние геометрические значения*		Соотношение Местное применение/ распыление	90% ДИ Местное применение/ распыление
		Местное применение	Распыление		
День 1					
Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата	C_{max} (нг/мл)	0,1375	0,1023	1,34	(0,63 - 2,87)
	AUC_{inf} (нг·час/мл)	ND	ND	ND	ND
	AUC_{0-12} (нг·час/мл)	0,9132	0,2786	3,28	(0,67 - 16,00)
Ибупрофен	C_{max} (нг/мл)	73,67	60,33	1,22	(0,66 - 2,25)
	AUC_{inf} (нг·час/мл)	2053	1816	1,13	(0,38 - 3,35)
	AUC_{0-12} (нг·час/мл)	340,3	277,6	1,23	(0,52 - 2,90)
День 12					
Гидрохлорид 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата	C_{max} (нг/мл)	0,1434	0,1549	0,93	(0,42 - 2,06)
	AUC_{inf} (нг·час/мл)	ND	ND	ND	ND
	AUC_{0-12} (нг·час/мл)	0,9532	1,048	0,91	(0,43 - 1,93)
Ибупрофен	C_{max} (нг/мл)	58,33	63,82	0,91	(0,67 - 1,26)
	AUC_{inf} (нг·час/мл)	1900	1827	1,04	(0,61 - 1,76)
	AUC_{0-12} (нг·час/мл)	532,1	533,1	1,00	(0,75 - 1,33)
* Средние геометрические значения представляют собой средние значения, полученные методом наименьших квадратов, рассчитанные с применением смешанных моделей.					

В целом, полученные результаты после исключения субъектов, у которых их собственная C_{max} (ретроспективный анализ) составляла более 15%, соответствовали результатам, наблюдаемым для предустановленного анализа, что позволяет предположить, что уровни циркулирующего ибупрофена до введения дозы не влияли на кинетическое поведение лекарственного препарата 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, а также не влияли на общую интерпретацию данных.

2.5.1.3. Сводные данные по результатам исследования фармакокинетики:

- В целом, средняя максимальная концентрация в плазме и экспозиция 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена увеличивались при возрастании доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг, но не пропорционально дозе.

- После однократного местного введения здоровым субъектам 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата абсорбция 2-

(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата была быстрой, при этом абсорбированный 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро превращался (> 99%) в ибупрофен.

• После местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата два раза в сутки в течение 7 последовательных дней среднее значение C_{max} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата значимо не отличалось при дозах 17,5 мг, 35 мг и 70 мг, но было примерно в два раза выше после введения доз 140 мг и 280 мг, тогда как среднее значение C_{max} ибупрофена было переменным и было примерно в 1,5-2 раза выше на день 12 по сравнению с днем 1 после введения доз 35 мг, 140 мг и 280 мг и сопоставимо после введения доз 17,5 мг и 70 мг.

• Пропорциональность дозе формально не проявлялась при увеличении местных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг.

• На основании наблюдаемых C_{min} и индекса накопления ибупрофена можно заключить, что равновесное состояние достигалось после 5 дней приема два раза в сутки.

• Относительная биодоступность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата на основе измеренных концентраций ибупрофена в плазме при введении в виде распыленной дозы была ниже по сравнению с местным применением после однократного введения, но была сопоставима при равновесном состоянии.

• Результаты ретроспективного анализа соответствовали результатам, наблюдаемым для популяции для оценки ФК, что указывает на то, что уровни ибупрофена в циркулирующей плазме до введения дозы не влияли на кинетику исследуемого лекарственного препарата или общую интерпретацию данных.

2.6. Оценка безопасности

Безопасность и переносимость возрастающих однократных и многократных нарастающих пероральных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата исследовали путем оценки нежелательных явлений, оценок основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя и результатов физического обследования и оценок раздражения кожи.

2.6.1. Степень воздействия

Восемь субъектов каждый подвергались воздействию однократной и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при местном применении и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при применении посредством распыления, и 12 субъектов

подвергались воздействию однократной и многократных доз плацебо.

2.6.2. Нежелательные явления

2.6.2.1. Краткие сводные данные по нежелательным явлениям

5 В общей сложности 1 (12,5%), 3 (37,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%) и 2 (25,0%) субъекта испытывали по меньшей мере одно возникшее в ходе лечения нежелательное явление (TEAE) после введения однократной дозы и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем
10 применения посредством распыления, соответственно, и 2 (16,7%) субъекта испытывали по меньшей мере одно TEAE после введения однократной и многократных доз плацебо.

Все нежелательные явления (AEs) расценивались исследователем как легкие или умеренные по интенсивности. Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (SAEs), и ни один из субъектов не прервал исследуемый вид лечения из-за нежелательного явления.

15 Анализ нежелательных явлений, зарегистрированных во время данного исследования, представлен по группам лечения и в целом в таблице 12.

Таблица 12 Анализ нежелательных явлений - популяция для оценки безопасности

Категория*	Лечение							Всего (N = 60)
	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 17,5 мг N = 8	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 35 мг N = 8	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 70 мг N = 8	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 140 мг N = 8	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 280 мг N = 8	2-(диэтил амино)этил- 2-(4- изобутил фенил пропионат 70 мг распыленная доза N = 8	Плацебо N = 12	
Субъекты с TEAE	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (16,7)	11 (18,3)
Субъекты с SAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Субъекты, прервавшие участие в исследовании из-за нежелательного явления	0	0	0	0	0	0	0	0

*Субъекты могут попадать в более чем одну категорию

Количество субъектов, которые испытывали по меньшей мере один случай ТЕАЕ во время данного исследования, независимо от связи с исследуемым лекарственным препаратом, приведено в таблице 13 согласно системно-органной классификации, термину предпочтительного употребления и способу лечению.

5 В общей сложности 1 (12,5%), 3 (37,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%) и 2 (25,0%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной дозы и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем применения посредством распыления, соответственно, и
10 2 (16,7%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной и многократных доз плацебо.

Большинство нежелательных явлений расценивались исследователем как легкие по интенсивности. Одно нежелательное явление, связанное с головной болью, считалось умеренным по интенсивности. Ни одно из нежелательных явлений не считалось тяжелым.
15 Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (SAEs), и ни один из субъектов не прервал исследуемый вид лечения из-за нежелательного явления.

Головная боль, о которой сообщили 2 (25,0%), 1 (12,5%) и 1 (8,3%) субъекта после приема 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 140 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и плацебо, соответственно, была
20 единственным нежелательным явлением, о котором сообщили более одного субъекта в группе дозирования. Все остальные нежелательные явления были зарегистрированы не более чем у одного субъекта в каждой группе дозирования.

Наиболее частым заявленным нежелательным явлением (о котором сообщили более двух субъектов) была головная боль, как отмечалось выше, и повышенный уровень
25 аланинаминотрансферазы (АЛТ), о котором сообщил 1 (12,5%) субъект после приема 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде распыленной дозы. Сообщалось о повышенном уровне аспаргатаминотрансферазы (ast) у 1 (12,5%) субъекта после приема 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в
30 виде распыленной дозы.

Таблица 13 Частота ТЕАЕ, которые испытывали субъекты, согласно системно-органному классу и предпочтительному термину употребления - популяция для оценки
35 безопасности

Системно-органный класс/термин предпочтительного употребления*	17,5 мг	35 мг	70 мг	140 мг	280 мг	70 г	Плацебо
	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	распыленная доза N = 8	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Субъекты с по меньшей мере одним ТЕАЕ	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (16,7)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	1 (12,5)	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (8,3)
Запор	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0
Тошнота	1 (12,5)	0	0	0	0	0	1 (8,3)
Рвота	0	0	0	0	0	0	1 (8,3)
Общие расстройства и нарушения в месте введения	0	3 (37,5)	0	0	0	0	0
Дискомфорт в грудной клетке	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0
Пирексия	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0
Парестезия в месте пункции сосуда	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0
Исследования	0	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)	1 (12,5)	0
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	0	0	1 (12,5)	0	1 (12,5)	1 (12,5)	0
Повышенный уровень аспаратаминотрансферазы	0	0	1 (12,5)	0	0	1 (12,5)	0
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	0	1 (12,5)	0	0	0	1 (12,5)	1 (8,3)
Боль в спине	0	1 (12,5)	0	0	0	0	1 (8,3)
Синдром щелкающего пальца	0	0	0	0	0	1 (12,5)	0
Нарушения со стороны нервной системы	0	2 (25,0)	0	1 (12,5)	0	0	1 (8,3)
Головокружение	0	0	0	0	0	0	1 (8,3)
Головная боль	0	2 (25,0)	0	1 (12,5)	0	0	1 (8,3)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	0	1 (12,5)	0	0	1 (12,5)	0	0
Эритема	0	1 (12,5)	0	0	0	0	0
Эритематозная сыпь	0	0	0	0	1 (12,5)	0	0

*Субъектов учитывали один раз для каждого системно-органного класса и один раз для каждого термина предпочтительного употребления

2.6.2.3. Смерти, другие серьезные нежелательные явления и другие значимые нежелательные явления

2.6.2.3.1. Смерти

5 Во время данного исследования не умер ни один из субъектов.

2.6.2.3.2. Другие серьезные нежелательные явления

Во время данного исследования ни у одного из субъектов не наблюдалось серьезных нежелательных явлений (SAE).

2.6.2.3.3. Другие значимые нежелательные явления

Во время данного исследования не наблюдалось ни одного из значимых нежелательных явлений.

2.6.2.3.4. Описания смертей, других серьезных нежелательных явлений и некоторых других значимых нежелательных явлений

Во время данного исследования не было зарегистрировано явлений, требующих описания.

2.6.2.3.5. Анализ и обсуждение смертей, других серьезных нежелательных явлений и других значимых нежелательных явлений

Во время данного исследования не было зарегистрировано смертей, других SAEs или других значимых нежелательных явлений.

2.6.2.4. Клинико-лабораторная оценка

Перечень отдельных лабораторных оценок по субъектам и каждому значению отклонения лабораторных показателей от нормы

Образцы для клинико-лабораторных тестов безопасности (биохимический анализ крови, общий анализ крови, анализ мочи) получали во время скринингового визита, на день -1, день 4, день 13 и перед выходом из исследования на день 17 или при досрочном прекращении исследования. Любые клинико-лабораторные результаты, считающиеся клинически значимыми, регистрировались как нежелательные явления.

Собранные лабораторные параметры включали:

- Биохимический анализ крови: азот мочевины в крови (АМК), креатинин, общий билирубин, глюкоза, альбумин, общий белок, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза, СО₂, фосфат, натрий, калий, хлорид, кальций, общий холестерин, мочева кислота.

- Общий анализ крови: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, количество тромбоцитов и количество лейкоцитов с лейкоцитарной формулой.

- Анализ мочи: рН, удельный вес, белок, глюкоза, кетоны, билирубин, кровь, нитриты, лейкоциты, уробилиноген и микроскопия.

Другие анализы:

- Тест мочи на беременность (только у женщин) при скрининге и госпитализации на день -1 и день 5, на день 13 и перед выходом из исследования на день 17 или при досрочном прекращении исследования.

- Скрининг на алкоголь и препараты, вызывающие зависимость (амфетамины,

барбитураты, метаболиты кокаина, бензодиазепины, каннабиноиды, опиаты, этиловый спирт) при скрининге и госпитализации на день -1 и день 5.

• Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAb) и антитела к вирусу гепатита С, антитела к ВИЧ при скрининге.

5 Все субъекты имели нормальные результаты клинико-лабораторных анализов при скрининге или результаты, которые выходили за пределы диапазонов нормальных значений, предоставленных лабораторией, но не считались клинически значимыми главным исследователем.

10 Три субъекта имели лабораторные значения, которые выходили за пределы диапазонов нормальных значений, считались главным исследователем клинически значимыми и были зарегистрированы как нежелательные явления.

15 Один субъект, 23-летний мужчина, получил первую дозу 70 мг этил-2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата 29 мая 2013 года, начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 3 июня 2013 года, после чего у него повысился уровень АЛТ и АСТ, что было зарегистрировано как нежелательное явление 10 июня 2013 года (день 13). Оба нежелательных явлений расценивались исследователем как легкие по интенсивности и, вероятно, связанные с исследуемым лекарственным препаратом. Нежелательное явление в виде повышенного уровня АСТ прекратилось 14 июня 2013 года (день 17), при этом нежелательное явление в виде повышенного уровня АЛТ продолжалось. 20 На момент прекращения исследования такое нежелательное явление в виде повышенного уровня АЛТ все еще продолжалось, и указанный субъект еще не выздоровел.

25 Один субъект, мужчина в возрасте 31 года, получил первую дозу 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата 8 июня 2013 года, начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 13 июня 2013 года, после чего у него повысился уровень АЛТ, что было зарегистрировано как нежелательное явление 20 июня 2013 года (день 13). Такое нежелательное явление считалось легким по интенсивности, вероятно связанным с исследуемым лекарственным препаратом, и продолжалось после исключения субъекта из исследования на день 17. На момент прекращения исследования такое нежелательное явление в виде повышенного уровня АЛТ все еще продолжалось, и 30 указанный субъект еще не выздоровел.

35 Один субъект, 30-летний мужчина, получил первую дозу 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде распыленной дозы 29 мая 2013 года, начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 3 июня 2013 года, после чего у него повысился уровень АЛТ и АСТ, что было зарегистрировано как нежелательное явление 10 июня 2013 года (день 13). Оба нежелательных явлений расценивались исследователем как

легкие по интенсивности, связанные с исследуемым лекарственным препаратом, при этом указанные нежелательные явления прекратились 18 июня 2013 года (АЛТ) и 14 июня 2013 года (АСТ).

В целом, не наблюдалось явных тенденций или дозозависимой связи между
5 повышенными лабораторными показателями и дозой исследуемого лекарственного препарата.

2.6.2.5. Основные показатели жизнедеятельности, результаты физического обследования и другие наблюдения, связанные с безопасностью

2.6.2.5.1. Основные показатели жизнедеятельности

Систолическое и диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.) и частоту пульса (ударов в минуту), частоту дыхания (вдохов в минуту) и температуру в полости рта (° С) измеряли через по меньшей мере 5 минут в покое в сидячем положении во время скринингового визита, при госпитализации на день -1, день 5 и день 13, а также за 1 час и
15 через 1 час после каждого введения дозы.

При скрининге регистрировали рост (см) и массу (кг) и рассчитывали ИМТ.

Ни у одного субъекта не было отмечено клинически значимых значений основных показателей жизнедеятельности. Во время данного исследования не наблюдалось клинически значимых тенденций или изменений основных показателей жизнедеятельности.

2.6.2.5.2. Физические обследования

Физическое обследование проводилось во время скринингового визита и на день 13 или при досрочном прекращении исследования и включало оценку следующих систем организма: общий внешний вид, кожу, голову, глаза, уши, нос и горло, шею, лимфатические
25 узлы, легкие, сердце, живот, неврологическую и скелетно-мышечную систему.

Большинство результатов физического обследования были нормальными для всех субъектов или наблюдались при скрининге и не считались клинически значимыми.

У одного субъекта, который получил первую дозу 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата 22 мая 2013 года и начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 27 мая 2013 года, 1 июня 2013 года (день 11) было обнаружено
30 нежелательное явление в виде эритемы (левая нога). Такое нежелательное явление считалось легким по интенсивности, вероятно связанным с исследуемым лекарственным препаратом, и прекратилось 05 июня 2013 года. Едва заметная эритема на левой ноге была отмечена в результате физического обследования такого субъекта 03 июня 2013 года (день
35 13).

У одного субъекта, который получил первую дозу 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата 8 июня 2013 года и начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 13 июня 2013 года, 18 июня 2013 года (день 11) было обнаружено нежелательное явление в виде эритематозной сыпи (оба колена). Такое нежелательное явление считалось легким по интенсивности, связанным с исследуемым лекарственным препаратом, и прекратилось 08 июля 2013 года. Папула при двусторонней эритеме была отмечена как клинически значимый результат физического обследования 20 июня 2013 года (день 13).

У одного субъекта, который получил первую дозу 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде распыленной дозы 29 мая 2013 года и начал принимать лекарственный препарат два раза в сутки 3 июня 2013 года, 3 июня 2013 года (день 6) было обнаружено нежелательное явление в виде синдрома шелкающего пальца. Такое нежелательное явление считалось легким по интенсивности, не связанным с исследуемым лекарственным препаратом, и не прекратилось на момент выхода из исследования. Эритема была отмечена как клинически значимый результат физического обследования 10 июня 2013 года (день 13).

2.6.2.5.3. Электрокардиограммы

ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя регистрировали после по меньшей мере 5 минут отдыха во время скринингового визита и на день 13 или при досрочном прекращении исследования. Зарегистрированные параметры ЭКГ включают желудочковый ритм (уд/мин), PR-интервал (мсек), продолжительность QRS (мсек), интервал QT (мс) и интервал QTc (мсек). Интервал QTc рассчитывали в клинике с помощью формулы для внутреннего пользования, предназначенной данного ЭКГ-оборудования (Mortara).

2.6.2.6. Параметры ЭКГ

Ни у одного субъекта не было отмечено клинически значимых значений параметров ЭКГ. Во время данного исследования не наблюдалось клинически значимых тенденций или изменений параметров ЭКГ.

2.6.2.7. Оценки раздражения кожи

Раздражение кожи, связанное с применением исследуемого лекарственного препарата, измеряли по показателю кожной реакции по шкале от 0 до 7, присваиваемому для каждого места нанесения исследуемого лекарственного препарата за 30 минут и через 30 минут после введения каждой дозы. Показатель 6 или 7 считался тяжелой реакцией.

Оценки до введения дозы во время многократного применения лекарственного препарата служили в качестве оценки предыдущей дозы через 12 часов после введения.

У большинства субъектов все показатели раздражения кожи были зарегистрированы как 0 (отсутствие признаков раздражения). Случайные показатели 1 (минимальная эритема, едва различаемая) или 2 (четкая эритема, хорошо заметная; минимальный отек или минимальная стандартная реакция) отмечали у одного субъекта, получавшего 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, у трех субъектов, получавших 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (местное применение), и у одного субъекта, получавшего 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде распыленной дозы. У одного субъекта, получавшего 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем местного применения, показатель раздражения кожи при единичной оценке составлял 3 (эритема и папулы). Ни один субъект не имел показатель раздражения кожи более 3.

15

2.6.2.8. Выводы в отношении безопасности

Восемь субъектов каждый подвергались воздействию однократной и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при местном применении и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при применении посредством распыления, и 12 субъектов подвергались воздействию однократной и многократных доз плацебо. Выводы в отношении безопасности для такого исследования были следующими:

- Однократные и многократные дозы 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата для местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата для применения посредством распыления были безопасными и хорошо переносились данной популяцией здоровых добровольцев мужского и женского пола.

- Во время данного исследования ни один из критериев прекращения повышения дозы не был соблюден; были выполнены все увеличения дозы от однократного до многократного применения и от одного уровня дозирования до следующих уровней дозирования.

- В общей сложности 1 (12,5%), 3 (37,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%) и 2 (25,0%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-

35

изобутилфенил)пропионата путем применения посредством распыления, соответственно, и 2 (16,7%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной и многократных доз плацебо.

• Все АЕs расценивались исследователем как легкие или умеренные по интенсивности. Ни один из субъектов не прекратил участие в исследовании из-за нежелательного явления и не сообщалось о SAEs.

• Во время такого исследования не было отмечено существенных с медицинской точки зрения тенденций, основанных на лабораторных оценках безопасности, физических обследованиях или измерениях основных показателей жизнедеятельности.

• Реакции в виде раздражения кожи были, как правило, легкими и временными по своей природе. Ни у одного субъекта в данном исследовании не наблюдалось серьезных реакций в виде раздражения кожи.

2.6.2.9. Обсуждение и общие выводы

Проведенное исследование представляло собой одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с повышением дозы с целью оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной и многократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата после повышения однократной и многократных доз, введенных путем местного применения.

Исследование проводили в шести когортах. В каждой когорте из 10 субъектов восемь субъектов рандомизировали для получения активного лекарственного препарата, и два субъекта рандомизировали для получения соответствующего плацебо. Оценивали уровни дозирования 17,5, 35, 70, 140 и 280 мг при местном применении и 70 мг при применении путем распыления.

Дизайн исследования включал поэтапное введение однократных доз с последующим введением доз исследуемого лекарственного препарата в течение 7 дней дважды в сутки (2 р/сут) для оценки безопасности и фармакокинетики в когортах с перекрывающимися дозами.

Анализ данных по безопасности проводили до начала многократного приема лекарственного препарата при каждом уровне дозирования и повышении дозы до следующей более высокой однократной дозы.

Для исследования ФК при однократном введении отбирали последовательные образцы крови на день 1 в следующих временных точках: 0 (до введения дозы), 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после введения дозы.

Для исследования ФК при многократном введении отбирали последовательные образцы крови на день 12 в следующих временных точках: 0 (до введения дозы), 0,25, 0,5,

0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 и 120 часов после введения дозы.

Оценки безопасности включали мониторинг нежелательных явлений, оценки основных показателей жизнедеятельности, ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя и результаты физического обследования, а также оценки раздражения кожи.

5

Фармакокинетика

• В целом, средняя максимальная концентрация в плазме и экспозиция 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена увеличивались при возрастании доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг, но не пропорционально дозе.

• После однократного местного введения здоровым субъектам 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата абсорбция 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата была быстрой, при этом абсорбированный 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро превращался в ибупрофен.

• После местного применения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата два раза в сутки в течение 7 последовательных дней среднее значение C_{max} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата значительно не отличалось при дозах 17,5 мг, 35 мг и 70 мг, но было примерно в два раза выше после введения доз 140 мг и 280 мг, тогда как среднее значение C_{max} ибупрофена было переменным и было примерно в 1,5-2 раза выше на день 12 по сравнению с днем 1 после введения доз 35 мг, 140 мг и 280 мг и сопоставимо после введения доз 17,5 мг и 70 мг.

• Пропорциональность дозе формально не проявлялась при увеличении местных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг.

• На основании наблюдаемых C_{min} и индекса накопления ибупрофена можно заключить, что равновесное состояние достигалось после 5 дней приема два раза в сутки.

• Относительная биодоступность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата на основе измеренных концентраций ибупрофена в плазме при введении в виде распыленной дозы была ниже по сравнению с местным применением после однократного введения, но была сопоставима при равновесном состоянии.

• Результаты ретроспективного анализа соответствовали результатам, наблюдаемым для популяции для оценки ФК, что указывает на то, что уровни ибупрофена в циркулирующей плазме до введения дозы не влияли на кинетику исследуемого лекарственного препарата или общую интерпретацию данных.

35

Безопасность

• Однократные и многократные дозы 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата для местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата для применения посредством распыления были безопасными и хорошо переносились данной популяцией здоровых добровольцев мужского и женского пола.

• Во время данного исследования ни один из критериев прекращения повышения дозы не был соблюден; были выполнены все увеличения дозы от однократного до многократного применения и от одного уровня дозирования до следующих уровней дозирования.

• В общей сложности 1 (12,5%), 3 (37,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%), 1 (12,5%) и 2 (25,0%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной и многократных доз 17,5 мг, 35 мг, 70 мг, 140 мг и 280 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем местного применения и 70 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата путем применения посредством распыления, соответственно, и 2 (16,7%) субъекта испытывали по меньшей мере одно ТЕАЕ после введения однократной и многократных доз плацебо.

• Все АЕс расценивались исследователем как легкие или умеренные по интенсивности. Ни один из субъектов не прекратил участие в исследовании из-за нежелательного явления и не сообщалось о SAEs.

• Во время такого исследования не было отмечено существенных с медицинской точки зрения тенденций, основанных на лабораторных оценках безопасности, физических обследованиях или измерениях основных показателей жизнедеятельности.

• Реакции в виде раздражения кожи были, как правило, легкими и временными по своей природе. Ни у одного субъекта в данном исследовании не наблюдалось серьезных реакций в виде раздражения кожи.

Однократная и многократные дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в диапазоне от 17,5 мг до 280 мг при местном применении и при применении в виде 70 мг распыленной дозы были безопасными и хорошо переносились данной популяцией здоровых добровольцев мужского и женского пола.

Пролекарство 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро абсорбировалось после местного применения и также быстро превращалось в свой активный метаболит ибупрофен при абсорбции. Равновесное состояние достигалось после 5 дней приема два раза в сутки. Пропорциональность дозе формально невозможно было продемонстрировать при увеличении местных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-

изобутилфенил)пропионата от 17,5 мг до 280 мг. Относительная биодоступность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата при введении в виде распыленной дозы была ниже по сравнению с местным применением после однократного введения, но была сопоставима при равновесном состоянии. На основании ФК профиля концентрация лекарственного препарата после трансдермального введения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата является в значительной степени постоянной в течение 24 часов, при этом лекарственный препарат можно обнаружить через 5 дней, что означает, что одно введение лекарственного препарата в сутки будет хорошо работать, но некоторые люди могут принимать указанный препарат дважды в день; они могут спешить утром на работу и не ждать 3-5 минут, чтобы дать раствору высохнуть, прежде чем надеть одежду, которая впитает раствор лекарственного препарата, или они могут заниматься спортом и слишком сильно потеть, что приведет к смыву лекарственного препарата, поэтому рекомендуется принимать препарат дважды (утром и далее) в сутки.

3. Клиническое исследование фазы 2

Фаза 2, многоцентровое рандомизированное двойное слепое (в пределах дозы) плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по определению диапазона доз для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики спрея гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата по сравнению с плацебо у субъектов с остеоартритом колена от легкой до умеренной степени тяжести.

3.1. Методология/дизайн исследования

Данное исследование представляло собой 2 фазу, многоцентровое рандомизированное двойное слепое (в пределах дозы) плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с проверкой обоснованности концепции и определением диапазона доз для оценки эффективности, безопасности и ФК спрея гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата у взрослых субъектов с клинически симптоматическим ОА колена от легкой до умеренной степени тяжести. Для субъектов с двусторонней болью в колене лечению подвергались оба колена, но колено с наиболее выраженными клиническими проявлениями (то есть наиболее болезненное колено согласно измерению при скрининге с применением показателя по подшкале боли на основе индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера [WOMAC® 3.1]) обозначено в качестве целевого колена для анализа эффективности. У субъектов с односторонней болью в колене лечению подвергалось только колено (целевое) с клиническими проявлениями.

Субъекты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

или другие анальгетики, могли участвовать в данном исследовании, но прекращали любое обезболивающее лечение на время проведения исследования, начиная не менее чем за 4 дня (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (т.е. в течение периода вымывания анальгетика до дня 1). Субъектам было разрешено принимать резервное лекарственное средство (до шести таблеток ацетаминофена дозировкой 325 мг [всего 1950 мг] в сутки; предоставлено спонсором) для лечения остаточной боли в колене или в других органах, начиная за 4 дня (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением периода в течение 24 часов до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8, недели 12/окончания исследования (EOS) и последующих оценок.

После периода скрининга продолжительностью до 3 недель и рентгенографической оценки суставной щели целевого колена субъекта рандомизировано распределяли в 1 из 3 групп лечения в соотношении 1:1:1, при этом соотношение субъектов, получавших активное вещество:плацебо, составляло 2:1 в каждой группе лечения (т.е. 2 субъекта получали лечение активным веществом и 1 субъект получал плацебо):

Группа А: 8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (2 распыленные дозы/колени, одну распыленную дозу на медиальную поверхность и одну распыленную дозу на латеральную поверхность колена), два раза в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (2 распыленные дозы/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки;

Группа В: 17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (4 распыленные дозы/колени, одну распыленную дозу на медиальную поверхность, и одну распыленную дозу на латеральную поверхность колена, и одну распыленную дозу на переднюю поверхность, и одну распыленную дозу на заднюю поверхность колена), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (4 распыленные дозы/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 8 распыленных доз на колени в сутки;

Группа С: 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (8 распыленных доз/колени, каждая распыленная доза должна быть нанесена на разные неперекрывающиеся участки вокруг колена, при этом указанные участки должны быть равномерно распределены вокруг колена), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (8 распыленных доз/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 16 распыленных доз на колени в сутки.

Каждый субъект получал исследуемый лекарственный препарат в течение 12 недель, начиная со дня 1. Квалифицированный персонал исследовательского центра связывался с субъектами через 1 неделю после первого введения исследуемого лекарственного средства, чтобы проверить, имеются ли какие-либо проблемы с аэрозольными баллончиками, введением исследуемого лекарственного средства или нежелательными явлениями (АЕс).
5 Субъекты возвращались в исследовательский центр после 2, 4, 8 и 12 недель лечения для оценки эффективности и безопасности, как указано в графике процедур исследования. Визит на неделе 12 был визитом окончания исследования (EOS). В последний день введения дозы (визит на неделе 12/EOS) субъекты получали 1 дозу исследуемого лекарственного средства только утром; для оценки изменений в суставной щели целевого колена были
10 сделаны рентгенограммы. Субъекты осуществляли визит последующего наблюдения примерно через 7 дней после визита на неделе 12/EOS.

Субъекты фиксировали в ежедневном дневнике следующую информацию, начиная со скрининга: степень боли в целевом колене при ходьбе во время предшествующих 24 часов (с применением визуальной аналоговой шкалы 100 мм [VAS]), время и количество
15 распыленных доз при каждом введении исследуемого лекарственного средства, время, когда субъект моет свои колени и/или принимает душ, количество таблеток резервного лекарственного средства, принятого в этот день, и время принятия, причину приема резервного лекарственного средства (например, боль в колене, головная боль, боль в
20 пояснице), любые другие сопутствующие лекарственные средства, принятые в этот день, и любые нежелательные явления, возникающие в этот день.

Версию VAS WOMAC использовали для первичных и вторичных конечных точек эффективности. Конечные точки эффективности оценивали во время скрининга и на момент
включения в исследование (день 1), а также во время визитов на неделе 2, неделе 4, неделе
25 8 и неделе 12/EOS.

Для оценки системного ФК профиля многократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена субъектов из каждой группы лечения распределяли в подгруппу по оценке ФК. Все субъекты, зарегистрированные для участия в
исследовании в специальных исследовательских центрах, способных разместить субъектов
30 в течение ночи, были включены в подгруппу по оценке ФК до тех пор, пока не были собраны образцы для оценки ФК для 12-18 субъектов на группу лечения. Образцы крови для определения минимальных уровней 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена собирали во время визита на неделе 2 и только во время визита подгруппы по
оценке ФК в течение недели 3; указанные образцы крови для оценки ФК получали до
35 утренней дозы исследуемого лекарственного средства. Во время визита на неделе 4 образцы

крови для оценки ФК собирали до введения дозы и через 1, 3, 6, 8, 10 и 12 часов после введения дозы. Во время визита на неделе 12/EOS субъекты в подгруппе по оценке ФК помещались в исследовательский центр в течение примерно 36 часов после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства, чтобы можно было собрать образцы крови для оценки ФК до введения дозы и через 1, 3, 6, 8, 10, 12, 18, 24 и 36 часов после введения дозы, а затем возвращались на следующие 2 дня для забора образцов крови для оценки ФК через 48 и 72 часа после введения дозы. Во время визита на неделе 12/EOS субъекты получали только утреннюю дозу.

Оценки безопасности проводили во время каждого визита и включали оценку нежелательных явлений, основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частоту пульса и температуру в полости рта), клинико-лабораторные анализы, физическое обследование, оценку раздражения кожи и электрокардиограммы (ЭКГ), как указано в графике процедур исследования, таблица 14.

15 Таблица 14 График процедур исследования

Визит	Период скрининга	Период лечения							Период последующего наблюдения
	Скрининг	День 1 ^a	Телефонный звонок для регистрации	Неделя 2 ^a	Неделя 3 ^{a,b}	Неделя 4 ^a	Неделя 8 ^a	Неделя 12/EOS ^a (досрочное прекращение исследования ^c)	Визит последующего наблюдения
	До 3 недель	1	7 ± 2	14 ± 2	21 ± 2	28 ± 2	56 ± 2	84 ± 2	91 ± 2
Информированное согласие	X								
Критерии включения/исключения	X	X							
Демографические данные	X								
Медицинский/хирургический анамнез	X								
Предыдущие лекарственные средства	X								
Сопутствующие лекарственные средства	X	X		X		X	X	X	X
Скрининг/оценка боли на день 1 (VAS)	X	X							
Масса тела/рост/ИМТ	X								
Физическое обследование	X							X	

Основные показатели жизнедеятельности ^d	X	X		X		X	X	X	X
Электрокардиограмма в 12 отведениях	X	X						X	
Клинический биохимический анализ крови и СВС	X	X		X		X	X	X	
FSH ^e	X								
Тест на беременность (β -hCG в сыворотке) ^f	X							X	
Тест мочи на беременность ^f		X							
Анализ мочи	X								
Анализ кала на скрытую кровь	X	X		X		X	X	X	
Скрининг на гепатит и ВИЧ	X								
Скрининг на запрещенные препараты	X								
Рандомизация		X							
WOMAC 3.1	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка субъектом стадии заболевания	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка субъектом ответа на терапию				X		X	X	X	X
Общая оценка исследователем стадии заболевания	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка исследователем ответа на терапию				X		X	X	X	X
Рентген и рентгенографическая оценка суставной щели колена ^g	X							X	
Образцы крови для оценки ФК (только для подгруппы по оценке ФК) ^h				X	X	X		X	
Обучение ведению дневника/ознокомление ⁱ	X ⁱ	X ^{j,k}		X ^{j,k}		X	X	X ⁱ	
Телефонный звонок для регистрации			X ^l						
Нежелательные явления	X	X	X	X		X	X	X	X
Оценка раздражения кожи (колена) ^m	X	XM		XM		XM	XM	XM	X

Введение лекарственного препарата ^а		XO		X ^p	X ^p	X ^p	X ^p	X ^p	
Отпуск, возврат и учет исследуемого лекарственного препарата		X				X	X	X	
Отпуск, возврат и учет резервного лекарственного средства ^д	X			X		X	X	X	

β hCG = субъединица человеческого хорионического гонадотропина β; АЕ = нежелательное явление; ИМТ = индекс массы тела; CBC = общий клинический анализ крови; досрочное прекращение = досрочное прекращение исследования; EOS = конец исследования; FSH = фолликулостимулирующий гормон; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ФК = фармакокинетика; VAS = визуальная аналоговая шкала; WOMAC = индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера

- Оценки безопасности и эффективности и/или анализ образцов крови для оценки ФК должны быть завершены до введения дозы во время каждого визита в исследовательский центр.
- Только субъекты, распределенные в подгруппу по оценке ФК, возвращались в клинику для проведения визита на неделе 3 для взятия образцов крови для оценки ФК (см. сноску «h» ниже).
- Оценки во время визита на неделе 12/EOS (за исключением анализа образцов крови для оценки ФК) следует проводить во время визитов при досрочном прекращении исследования.
- Основные показатели жизнедеятельности включают кровяное давление в сидячем положении, частоту пульса и температуру в полости рта.
- Требуется только для женщин, у которых была непрерывная аменорея в течение не менее 12 месяцев.
- Тесты сыворотки и мочи на беременность необходимы для всех женщин, способных к деторождению.
- Классификацию по шкале Келлгрена-Лоуренса проводил исследователь или местный рентгенолог.
- Для отбора образцов для оценки ФК было отобрано в общей сложности от 12 до 18 субъектов из каждой группы лечения. Образцы крови для оценки ФК во время визитов на неделе 2 и неделе 3 получали до утренней дозы исследуемого лекарственного средства. Во время визита на неделе 4 образцы для оценки ФК собирали у субъектов подгруппы по оценке ФК до введения дозы и через 1, 3, 6, 8, 10 и 12 часов после введения дозы. Во время визита на неделе 12/EOS субъекты в подгруппе по оценке ФК помещались в исследовательский центр в течение примерно 36 часов, чтобы можно было собрать образцы крови для оценки ФК до введения дозы и через 1, 3, 6, 8, 10, 12, 18, 24 и 36 часов после введения дозы, а затем возвращались на следующие 2 дня для забора образцов крови для оценки ФК через 48 и 72 часа после введения дозы.
- Во время скринингового визита обученный персонал исследовательского центра давал субъектам, соответствующим критериям участия, ежедневный дневник и обучал их регистрировать в ежедневном дневнике степень боли в целевом колене при ходьбе в течение предшествующих 24 часов, время и количество распыленных доз для каждого приема исследуемого лекарственного средства, время, когда субъект моет свои колени и/или принимает душ, количество таблеток резервного лекарственного средства, принятых в этот день, и время принятия, причину приема резервного лекарственного средства, любые другие сопутствующие лекарственные средства, принятые в этот день, и любые нежелательные явления, наблюдаемые в этот день. Каждого субъекта инструктировали, как заполнять дневник каждый день перед сном, начиная с 14 дней до визита на день 1, и просили приносить дневник на каждый визит.
- Обученный персонал исследовательского центра должен был просматривать дневник на предмет полноты и последовательности, включая количество возвращенных субъектом исследуемых и резервных лекарственных средств. Субъекта следовало спрашивать о любых отсутствующих данных, при этом причины отсутствия данных должны быть указаны в

ежедневном дневнике.

- Во время визитов на день 1 и неделю 2, неделю 4 и неделю 8 субъектам выдавали новый ежедневный дневник, и инструктировали, как заполнять дневник каждый день перед сном, и просили приносить дневник на следующий визит.
- Квалифицированный персонал исследовательского центра связывался с субъектами через 1 неделю после первого введения исследуемого лекарственного средства, чтобы проверить, имеются ли какие-либо проблемы с аэрозольными баллончиками, введением исследуемого лекарственного средства или нежелательными явлениями (AEs).
- Оценки раздражения кожи проводили за и через 30(±5) минут после утренней дозы исследуемого лекарственного средства во время визитов на день 1, на неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12/EOS.
- Субъектов рандомизировали для получения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или плацебо в группе А (2 распыленные дозы/колени), группе В (4 распыленные дозы на колено) или группе С (8 распыленных доз/колени) два раза в сутки в течение 12 недель в соответствии с графиком рандомизации. В последний день введения дозы (визит на неделе 12/EOS) субъекты получали одну дозу исследуемого лекарственного средства только утром.
- На день 1 квалифицированный персонал исследовательского центра обучал субъекта очищать колени влажным полотенцем для удаления грязи или остатков средств по уходу за кожей и тщательно высушивать их непосредственно перед введением исследуемого лекарственного средства, а также самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство в зависимости от группы лечения, в которую рандомизировано распределен субъект. Перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства на день 1 колени субъекта следовало помыть водой с мылом и тщательно высушить для удаления грязи или остатков средств по уходу за кожей.
- По утрам во время визитов на неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12/EOS (и во время визита подгруппы по оценке ФК на неделе 3 только для субъектов в подгруппе по оценке ФК) субъекты не должны были самостоятельно вводить утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства до возвращения в исследовательский центр. В эти дни субъекты самостоятельно вводили утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства только после завершения оценок безопасности и эффективности и сбора крови для оценки ФК.
- Субъекты не должны были принимать какое-либо резервное лекарственное средство в течение 24-часового периода до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8 и окончательных оценок (неделя 12/EOS).

3.2. Диагностика и основные критерии включения:

В данное исследование были включены взрослые субъекты с диагнозом первичного ОА колена. Ниже приведены основные критерии включения:

- 5 1. Субъект должен быть мужского или женского пола в возрасте в возрасте от 35 до 85 лет включительно.
2. Субъект должен иметь индекс массы тела от 18,5 до 39,9 кг/м² включительно.
3. Субъект должен иметь диагноз идиопатического ОА в соответствии с клиническими и рентгенографическими критериями Американского колледжа ревматологии (боль в колене, остеофиты и по меньшей мере одно из следующих условий:
10 более 50 лет, утренняя скованность, продолжающаяся менее 30 минут после пробуждения утром, или крепитация).
4. Субъект должен иметь показатель по шкале Келлгрена-Лоуренса 1 или 2 согласно определению исследователя или местного рентгенолога при скрининге.

5. Субъект должен иметь в анамнезе клинически симптоматический ОА колена от легкой до умеренной степени тяжести в течение 6 месяцев или более.

6. Субъект должен испытывать боль в колене во время стояния, ходьбы и/или движения в течение не менее 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу.

7. Субъект должен иметь показатель боли в колене 40 мм или более и менее 90 мм по 100 мм шкале VAS (с анальгетиками или без них) за по меньшей мере 10 из 14 дней до рандомизации.

8. Субъект должен быть согласен прекратить прием любых НПВС или других анальгетиков (например, аспирина, ацетаминофена) или потенциально искажающих результаты сопутствующих видов лечения (например, физиотерапии, иглоукалывания), начиная с 4 дней (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства до завершения участия в исследовании. (Допускается применение 325 мг или менее ацетилсалициловой кислоты в сутки в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.) Субъекту было разрешено принимать резервное лекарственное средство (ацетаминофен) от боли во время исследования, за исключением периода в течение 24 часов до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8, недели 12/окончания исследования (EOS) и последующих оценок.

9. Субъект должен быть согласен прекратить нанесение на нижние конечности любых местных лекарственных препаратов, содержащих кислоты витамина А (в том числе поли-транс-ретиноевую кислоту (третиноин), 13 цис-ретиноевую кислоту [изотретиноин], 9 цис-ретиноевую кислоту [алитретиноин], витамин А [ретинол], ретиналь и их производные), начиная с дня 1 до завершения участия в исследовании. (Препараты для местного применения, содержащие кислоты витамина А или ретинол, можно было наносить на участки кожи над талией, но не следовало наносить на участки кожи, подверженные воздействию исследуемого лекарственного средства.)

10. Субъект должен быть согласен избегать непривычной физической активности (например, начинать новую процедуру поднятия тяжестей) на время проведения исследования.

11. За исключением ОА колена у субъекта должно быть хорошее общее состояние здоровья без клинически значимых данных из медицинского анамнеза, основных показателей жизнедеятельности, физического обследования, ЭКГ и обычных лабораторных анализов, которые могли бы повлиять на безопасность субъекта или оценки боли и функциональные оценки, определяемые исследователем.

3.3. Критерии исключения

Ниже приведены основные критерии исключения:

1. Субъект с вторичным ОА колена или ОА суставов нижних конечностей, отличных от коленного, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на оценки боли и функциональные оценки, связанные с коленом;

2. Субъект с ОА колена с показателем по шкале Келлгрена-Лоуренса 3 или более согласно определению исследователя или местного рентгенолога при скрининге;

3. Субъект, имеющий в анамнезе полное или частичное эндопротезирование коленного сустава, артропластику или другую хирургическую операцию на любом колене;

4. Субъект, который, по мнению исследователя, получил значительную травму, затрагивающую целевое колено, в течение 6 месяцев до скрининга.

5. Субъект, у которого имеются поражения кожи или раны на коленях или вблизи коленей, подлежащие лечению, во время скрининга или на день 1 до первого введения исследуемого лекарственного средства;

6. Субъект, который употреблял опиаты или кортикостероиды в течение 30 дней до скрининга или которому требуется лечение с длительным применением опиатов или кортикостероидов;

7. Субъект, которому были сделаны внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты или вискозупплементов (например, Synvisc®) в колено, подлежащее лечению, в течение 3 месяцев до скрининга.

8. Субъект, имеющий в анамнезе значительную гиперчувствительность, непереносимость или аллергию на ибупрофен, любые НПВП, аспирин или ацетаминофен;

9. Субъект, у которого была активная пептическая язва за 12 месяцев до скрининга или в анамнезе желудочно-кишечное (ЖКТ) кровотечение в течение 5 лет до скрининга;

10. Субъект, который использовал антикоагулянт (за исключением аспирина до 325 мг/сутки для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний) за месяц до скрининга;

11. Субъект, который имел положительные результаты анализа кала на скрытую кровь при скрининге или на день 1 до первого введения исследуемого лекарственного средства;

12. Субъект, имеющий в анамнезе хроническое воспалительное заболевание (такое как ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагрический артрит), фибромиалгию, состояния, которые могут влиять на целевой сустав (например, остеонекроз, хондрокальциноз), или астму.

3.4. Исследуемые лекарственные средства:

Исследуемый продукт, доза, лекарственная форма и способ введения:

Исследуемый продукт представлял собой 7% раствор гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле, который вводили местно в виде распыленной дозы. 7% распыляемый раствор для местного применения
5 состоял из 700 мг гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (эквивалентно 625 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде свободного основания) в 10 мл 25% этанола (об./об.). С помощью аэрозольного баллончика на кожу наносили 70 мг распыляемого раствора и 4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде свободного основания на распыленную дозу. Субъекты
10 должны были наносить каждую распыленную дозу на разные участки кожи вокруг колена (например, на латеральную, медиальную, переднюю и заднюю поверхности колена) в зависимости от назначенного рандомизированного уровня дозирования.

Терапия сравнения, дозировка, лекарственная форма и способ введения:

15 Терапией сравнения являлось плацебо, которое вводили местно в виде распыленной дозы. С помощью аэрозольного баллончика на кожу наносили 70 мг распыляемого раствора на распыленную дозу. Субъекты должны были наносить каждую распыленную дозу на разные участки кожи вокруг колена (например, на латеральную, медиальную, переднюю и заднюю поверхности колена) в зависимости от назначенного рандомизированного уровня
20 дозирования.

Субъекты не принимали душ или не мыли колени до истечения по меньшей мере 8 часов после приема исследуемого лекарственного средства.

3.5. Доза и режим введения:

25 Субъекты получали следующие виды лечения два раза в сутки в течение 12 недель. В последний день введения дозы (во время визита на неделе 12/EOS) субъекты получали 1 дозу исследуемого лекарственного средства только утром. Рандомизировано назначали следующие виды лечения:

Группа А: 8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени
30 (2 распыленные дозы/колени, одну распыленную дозу на медиальную поверхность и одну распыленную дозу на латеральную поверхность колена), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (2 распыленные дозы/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки;

Группа В: 17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени
35 (4 распыленные дозы/колени, одну распыленную дозу на медиальную поверхность, и одну

распыленную дозу на латеральную поверхность колена, и одну распыленную дозу на переднюю поверхность, и одну распыленную дозу на заднюю поверхность колена), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (4 распыленные дозы/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 8 распыленных доз на колени в сутки;

Группа С: 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (8 распыленных доз/колени, каждая распыленная доза должна быть нанесена на разные неперекрывающиеся участки вокруг колена, при этом указанные участки должны быть равномерно распределены вокруг колена), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 50$), или плацебо (8 распыленных доз/колени), два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 25$), в общей сложности 16 распыленных доз на колени в сутки.

3.6. Количество исследователей и исследовательских центров:

20 исследовательских центров в США

3.7. Продолжительность участия субъекта в исследовании:

Период скрининга: до 3 недель

Период лечения: 12 недель

Продолжительность каждой госпитализации: через 36 часов после приема последней дозы исследуемого лекарственного средства, во время исследования были госпитализированы только субъекты из подгруппы по оценке ФК. Такие субъекты регистрировались в исследовательском центре во время визита на неделе 12/EOS и оставались в исследовательском центре до завершения забора крови для оценки ФК через 36 часов после введения дозы, а затем возвращались в следующие 2 дня для забора образцов крови для оценки ФК через 48 и 72 часа после введения дозы.

Период последующего наблюдения: 7 дней

3.8. Исследуемые популяции:

Выборка для анализа безопасности (SAS): SAS определяют как всех субъектов, которым вводили исследуемое лекарственное средство и которым была проведена по меньшей мере 1 оценка безопасности после введения дозы.

Вся анализируемая выборка (FAS): FAS определяют как всех субъектов, которым вводили исследуемое лекарственное средство и которым была проведена по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы.

Выборка для анализа фармакокинетики (PKAS): PKAS определяют как всех

субъектов, которым вводили 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и которые имели по меньшей мере 1 поддающуюся оценке концентрацию этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или ибупрофена в плазме после введения дозы.

3.9. Оценка: Эффективность

3.9.1. Первичная конечная точка эффективности:

Первичная конечная точка эффективности представляла собой изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 12 недель лечения.

3.9.2. Вторичные конечные точки эффективности:

1. Изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 2, 4 и 8 недель лечения;

2. Изменение относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена и показателей функциональной способности по подшкале WOMAC (VAS) через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

3. Изменение относительно исходного уровня общего показателя согласно WOMAC (VAS) через 2, 4, 8 и 12 недель лечения.

3.9.3. Поискные конечные точки эффективности:

1. Общая оценка субъектом стадии заболевания целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

2. Общая оценка исследователем стадии заболевания целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

3. Общая оценка субъектом ответа на терапию целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

4. Общая оценка исследователем ответа на терапию целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

5. Изменение относительно исходного уровня с течением времени показателей боли по шкале VAS для целевого колена на основе данных ежедневного дневника;

6. Количество резервного лекарственного средства (ацетаминофена), потребляемого в сутки для уменьшения боли в целевом колене.

3.10. Оценка: Безопасность

Оценки безопасности включали нежелательные явления, основные показатели

жизнедеятельности (кровяное давление, частоту пульса и температуру в полости рта), клинико-лабораторные анализы, физическое обследование, раздражение кожи и ЭКГ в различные моменты времени во время исследования, как указано в графике процедур исследования.

5 К представляющим интерес нежелательным явлениям относятся: местные кожные реакции вокруг подвергаемого лечению колена(ей), боль в верхней части желудка, желудочно-кишечное кровотечение, серьезные сердечно-сосудистые побочные эффекты (например, тромботические явления, инфаркт миокарда или инсульт), желтуха, повышенные показатели функции печени и тошнота.

10

3.11. Статистические методы:

Анализы эффективности проводили с участием FAS.

3.11.1. Первичный анализ эффективности:

15 Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 4 недели лечения, при этом указанную точку анализировали с применением анализа ковариации (ANCOVA). Лечение было включено в качестве фиксированного классового эффекта, а показатель боли на исходном уровне по подшкале WOMAC был включен в качестве ковариатов. Основными представляющими интерес сравнениями были различие
20 между активной группой А (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей комбинированное плацебо, активной группой В (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей комбинированное плацебо, и активной группой С (35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей
25 комбинированное плацебо.

3.11.2. Вторичные анализы эффективности:

Также был проведен анализ чувствительности в первичной конечной точке эффективности с применением ANCOVA с лечением в качестве фиксированного классового
30 эффекта и с применением показателя боли на исходном уровне по подшкале WOMAC в качестве ковариатов, но искомые сравнения представляли собой разницу между субъектами, получавшими активное вещество и плацебо, в каждой группе лечения.

Вторичные конечные точки эффективности, изменение относительно исходного уровня показателей боли, скованности и функциональной способности по подшкале
35 WOMAC и общий показатель согласно WOMAC после 2, 4, 8 и 12 недель лечения

анализировали с применением тех же методов, что и в случае первичной конечной точки эффективности.

3.11.3. Поисковые конечные точки эффективности:

5 Данные для поисковых конечных точек эффективности обобщали с применением описательной статистики.

3.11.4. Анализ безопасности:

10 Анализ безопасности проводили с участием SAS. Параметры безопасности перечислены и обобщены с применением стандартной описательной статистики, при необходимости. Формальных статистических анализов не планировалось.

3.12. Клинические результаты

15 Заслепленные индивидуальные клинические данные показали, что эффективность спрея 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата является превосходной. В частности, в когортах, получавших средние и высокие дозы, многие субъекты почти не испытывали боли на неделе 12 (см. цифры, выделенные курсивом и жирным шрифтом). Показатели боли по подшкале WOMAC, показатели скованности суставов по подшкале WOMAC и показатели сложности выполнения повседневных действий по подшкале
20 WOMAC показаны в таблицах 15-23.

Таблица 15 Заслепленные показатели боли по подшкале WOMAC всех пациентов, которые завершили 12-недельное лечение и нанесли визит последующего наблюдения, в когорте, получавшей низкую дозу (2 распыленные дозы/колено, 8,75 мг/колено)

№ пациента	День 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	Последующее наблюдение
1002	66,2	51,2	23,2	27,8	12	24,8
1004	26,8	19,6	19,4	10,2	14,8	15,2
1012	78,6	74,6	56,2	60,6	65,4	74
1014	32,2	5,2	10,8	9,2	3,8	5
1018	58,2	42,2	49,6	30,6	74,8	73,4
1019	35,2	43,8	17,6	26	14,8	18,4
1023	59,4	47,4	53,8	57,4	58,4	58,2
1026	58,2	42,8	52,6	44,8	48,8	32,6
1029	78,8	75,6	72,6	71,4	73,6	73,8
1036	53,6	48	23	27,8	19,4	16
1039	40,4	12,8	11,6	11	8,4	7,8
1040	53,6	35,6	40	36,2	28,4	31,4
1057	58,8	58,6	36	25,2	48,4	65
1063	27,2	29,2	22	23,4	26,2	24,6
1065	29,6	26,8	15,6	11,6	13,2	9
1068	74,8	66,6	63	14	49,4	33,2
1451	69,4	57,8	59,8	56,6	56,2	51,6
1454	83,4	63,8	9	6,6	1,6	3,4
1457	71	61	61,2	59,4	65	79,2
1460	30	31,8	12,6	6,8	15,4	23,8
1462	58	59,8	55,8	44,8	61,2	60
1467	79,4	69,8	59,6	59	55,4	50,6
1471	55,2	54,6	37,2	31	61	64,6
1475	54,4	28,4	31	26,8	12,8	26,6
1477	86,4	86,8	85,4	83,4	89,2	86
1479	79,6	74,6	63	33,8	19	15,8
1482	50,6	47,4	47,6	47,6	58,2	43
1483	81	75,4	64,4	52,2	47,6	57
1487	65,6	61,4	62,6	64,6	54	59,6
1488	50,6	58	53,2	42,6	8	16,6
1492	61,2	50	58,6	53,4	54	59,2
1499	55,4	46,8	21,6	25,8	16,8	36,2
1504	34	72,8	85,2	78,6	71,8	77,8
1516	48,6	62,6	69	69,8	66,2	65,8
1517	81,8	85,6	87,4	93,4	91,4	94,8
1521	58,2	43	34,6	40	49,8	52,4
1525	55,6	53,6	33,2	53,8	27,8	44
1528	75,2	2,2	3	6	5,8	38
1531	75,2	62,8	47,2	54,6	49,2	53,4
1533	52,8	39,6	19,6	23	29,4	22,4
1538	61,2	62,6	58,6	48,4	40	41
1544	78	67	75,8	66	74	49
1547	54,2	57,6	42,4	41	41,2	46,6
9001	67,6	44,2	17,8	10,6	5,2	4,4
9002	51	22	23,6	28	13,2	12,2
9005	40,6	7	9,6	8,2	7,2	7,8
9012	46,8	24,4	35,8	35,8	29,6	10
9014	58,2	62,8	57	50	49,2	60,8
9015	56,2	43,8	55	53,6	68,6	69
9020	68,8	23,6	52	34,2	45,4	31,8
9021	57,4	68,8	68,2	66	63	62,6

(8 распыленных доз/колени, 35 мг/колени)

№ пациента	День 1	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 12	После наблюдения юдене
1003	54,9	29,5	13,9	10,2	12,6	24,2
1005	59,2	44,8	39,6	58,4	29,8	62,1
1006	89,2	59,8	68,1	63,9	67,0	74,8
1010	64,5	64,4	68,7	46,5	61,8	62,7
1013	47,1	34,0	31,8	27,1	26,3	25,8
1015	33,5	39,9	32,2	39,4	34,1	37,6
1021	68,4	50,2	64,3	61,1	51,6	59,9
1027	36,2	30,2	11,6	8,9	12,4	23,2
1032	43,0	9,7	12,7	22,6	21,6	17,1
1033	54,4	72,5	56,9	14,6	9,9	16,5
1034	64,2	30,7	14,2	8,5	5,5	6,7
1035	64,2	49,5	26,8	36,2	13,2	12,4
1042	39,4	41,7	28,0	23,8	28,3	19,6
1044	43,9	44,0	45,7	48,1	44,1	38,4
1045	54,4	46,2	47,2	20,8	22,3	26,4
1046	42,2	43,7	33,8	43,5	49,4	41,1
1047	44,6	29,7	17,0	9,7	6,1	10,3
1054	56,2	51,4	35,5	35,1	38,8	44,6
1055	49,4	52,6	33,9	15,6	13,0	16,6
1056	39,6	28,9	24,3	25,2	18,1	11,7
1066	67,9	59,5	28,8	24,4	20,4	28,8
1067	89,0	78,0	78,9	36,9	44,4	57,5
1455	75,4	72,1	39,2	32,6	21,4	24,5
1457	58,3	61,4	64,2	66,2	68,9	64,8
1459	84,7	81,9	75,0	77,5	76,8	77,4
1464	68,4	15,0	40,5	54,9	51,5	49,7
1468	71,9	71,8	71,1	67,8	75,9	72,4
1469	60,3	63,4	64,4	65,5	20,9	7,6
1472	83,4	80,4	78,6	87,4	57,8	49,3
1478	68,9	51,5	46,6	46,4	60,3	59,6
1481	62,4	22,0	56,7	55,6	55,3	50,8
1485	54,5	49,4	51,8	54,9	59,6	61,6
1489	55,8	34,9	17,9	8,1	6,6	14,2
1491	90,2	84,2	85,6	73,2	67,2	60,2
1493	65,1	64,9	55,3	61,2	62,8	54,9
1497	24,4	29,6	45,2	13,9	28,2	25,1
1503	91,1	86,1	88,2	92,3	90,3	90,6
1506	33,1	15,9	3,2	4,2	10,7	6,2
1511	74,0	87,2	29,0	43,3	15,3	15,2
1512	48,5	48,4	43,4	44,4	42,2	25,9
1520	62,9	38,7	30,4	30,8	34,5	40,2
1524	63,1	64,2	64,1	22,3	4,8	3,4
1527	39,9	15,6	11,6	8,3	8,1	7,9
1530	76,4	67,4	60,4	54,7	48,7	56,8
1534	57,9	62,1	44,6	49,8	46,9	50,5
1537	74,5	77,5	78,7	79,5	83,5	85,6
1542	76,9	56,6	53,4	46,8	43,4	31,4
1543	54,1	43,1	33,9	37,9	33,4	32,2
9003	60,1	88,7	90,4	86,2	79,2	79,5
9006	31,2	3,5	2,6	1,6	1,8	4,2
9009	81,2	64,2	68,0	16,2	19,3	52,0
9010	48,6	26,3	33,2	30,1	24,9	12,6
9013	61,9	52,8	47,8	37,5	43,4	37,9
9017	67,6	23,1	16,6	21,4	17,5	25,0
9019	38,8	25,2	51,2	49,2	49,3	33,4
9031	2,8	1,9	3,2	3,7	5,2	3,2
9032	16,4	6,0	7,1	3,4	2,5	2,8
9033	53,9	54,5	60,2	26,7	44,7	28,1
9454	44,6	39,7	20,9	7,8	13,4	20,1
9467	84,4	67,2	63,5	67,9	72,4	70,8
9459	25,8	21,7	13,1	10,8	7,6	8,2
9462	49,9	57,9	63,2	65,4	63,3	64,8
9465	52,4	40,5	47,0	44,2	38,8	42,6
1474	73,7	64,2	80,5	62,4	45,5	49,2
Среднее	57,4	48,0	44,0	39,0	36,5	37,0

Однако после закрытия базы данных, когда авторы изобретения рассмотрели основные результаты исследования, полученные от CRO (контрактная исследовательская организация), авторы изобретения заметили ряд следующих отклонений в наборах данных:

1. ФК данные: Некоторые пациенты, которым был назначен прием плацебо, имели высокие концентрации ибупрофена в плазме, сопоставимые с концентрациями у пациентов, получавших активный лекарственный препарат; и наоборот, у некоторых пациентов, получавших активный лекарственный препарат, концентрации ибупрофена в плазме не превышали контрольный фон (см. таблицы 24 и 25).

2. Конечные точки эффективности: В случае изменения относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена, подвергаемого лечению, пациенты группы А (8,75 мг/колени), получавшие плацебо, проявляли, по-видимому, гораздо лучший ответ, чем пациенты, получавшие активный лекарственный препарат, через 2, 4, 8 и 12 (EOS) недель, соответственно (таблица 26), но в группе С (35 мг/колени) пациенты, получавшие активный лекарственный препарат, демонстрировали, по-видимому, гораздо лучший ответ, чем пациенты, получавшие плацебо, через 2, 4, 8 и 12 (EOS) недель, соответственно (таблица 27). Как правило, эффекты плацебо должны быть одинаковыми во всех группах, или группа, получавшая высокую дозу, имеет более высокие эффекты плацебо, но указанные данные показали, что группа, получавшая низкую дозу, имела гораздо более высокие эффекты плацебо (более чем в два раза за первые 4 недели).

3. Эффекты плацебо: Для исследований ОА обычно эффекты плацебо достигают максимума на 2-4 неделе, затем через 4 недели эффекты плацебо уменьшаются. Однако в данном исследовании эффекты плацебо увеличивались от недели 2 до недели 12.

Таблица 24 Концентрации ибупрофена в плазме у некоторых пациентов, получавших плацебо

Субъекты	Неделя 2 (час 0) (нг/мл)	Неделя 3 (час 0) (нг/мл)	C _{max} (неделя 4) (нг/мл)	C _{max} (неделя 12) (нг/мл)
9001	Анализ крови не брали	Анализ крови не брали	<0,500	<0,500
9002	Анализ крови не брали	Анализ крови не брали	1,47	1,65
9008	129	38,8	Исключение из исследования	Исключение из исследования
9009	1,02	0,695	1,63	0,951
9010	23,2	34,0	27,6	21,6
9012	<0,500	0,582	<0,500	<0,500

9013	5,87	5,78	8,85	9,29
9019	32,1	2,82	9,82	24,1
9021	751	34,6	10,8	68,9
9025	4,07	2,87	1,61	2,51
9028	2,42	1,37	6,4	4,99
9033	1,95	9,41	4,63	11,3
9036	<0,500	<0,500	<0,500	<0,500
9453	15,6	15,2	15,1	8,31
9455	13,9	54,0	24,5	13,7
9459	0,657	<0,500	<0,500	0,719
9461	0,621	1,59	3,12	3,42
9462	3,52	3,85	19,6	4,44

Таблица 25 Концентрации ибупрофена в плазме у некоторых пациентов, получавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат

Субъекты	Неделя 2 (час 0) (нг/мл)	Неделя 3 (час 0) (нг/мл)	C _{max} (неделя 4) (нг/мл)	C _{max} (неделя 12) (нг/мл)
9004	3,87	5,59	8,72	4,93
9014	8,78	8,42	8,42	16,1
9016	Отсутствие результата	8,63	14,3	Исключение из исследования
9018	5,91	6,34	10,4	43,8
9020	4,43	5,69	5,69	13,3
9023	4,47	1,66	11,2	9,61
9451	7,46	3,38	11,8	12,0
9460	377	3,81	3,77	6,05

5 Таблица 26 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC (группа: А)

Визит	Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (МНК) ^b (95% доверительный интервал (ДИ)) ^c				Разность рассчитанных по МНК средних значений при введении 8,75 мг-контроль	(95% ДИ) для указанной разности ^d	p-величина ^e
	n ^a	8,75 мг/колени, 2 р/сут	n ^a	плацебо, 2 р/сут			
Неделя 2 ^f	33	-7,5 (-13,3, -1,7)	20	-14,2 (-21,8, -6,6)	6,7	(-2,8, 16,2)	0,1654
Неделя 4 ^f	38	-10,6 (-17,1, -4,1)	18	-21,0 (-29,9, -12,1)	10,5	(-0,6, 21,5)	0,0635
Неделя 8 ^f	37	-15,7 (-22,5, -8,8)	19	-23,6 (-32,9, -14,3)	7,9	(-3,6, 19,5)	0,1721
Неделя 12/EOS ^f	35	-16,1 (-23,6, -8,6)	19	-24,7 (-34,8, -14,5)	8,6	(-4,0, 21,2)	0,1771

EOS = окончание исследования, 2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера
 Модель: изменение показателя относительно исходного уровня = показатель на исходном уровне + визит + лечение +

визит×лечение + субъект + случайная ошибка

^a n представляло собой количество субъектов.

^b Метод наименьших квадратов от ANCOVA.

^c 95% доверительный интервал для средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.

^d 95% доверительный интервал для разности средних значений, рассчитанных по МНК.

^e р-величина, рассчитанная на основе двустороннего t-критерия, полученного в результате анализа повторных измерений с применением смешанной модели.

^f Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм, при этом отрицательное изменение указывало на улучшение

Таблица 27 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC (группа: С)

Визит	Среднее значение, рассчитанное по МНК ^b (95% ДИ) ^c				Разность рассчитанных по МНК средних значений при введении исследуемого препарата - контроль)	(95% ДИ) для указанной разности ^d	р-величина ^e
	n ^a	35 мг/колено, 2 р/сут	n ^a	плацебо, 2 р/сут			
Неделя 2 ^f	39	-15,6 (-20,8, -10,5)	14	-4,1 (-12,6, 4,3)	-11,5	(-21,4, -1,6)	0,0238
Неделя 4 ^f	40	-21,2 (-26,9, -15,5)	13	-8,4 (-17,8, 1,1)	-12,8	(-23,8, -1,7)	0,0240
Неделя 8 ^f	39	-24,0 (-30,7, -17,4)	14	-18,1 (-28,9, -7,2)	-6,0	(-18,7, 6,7)	0,3496
Неделя 12/EOS ^f	39	-26,9 (-33,8, -20,0)	16	-22,8 (-33,7, -11,8)	-4,1	(-17,1, 5,5)	0,5274

EOS = окончание исследования, 2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера

Модель: изменение показателя относительно исходного уровня = показатель на исходном уровне + визит + лечение + визит×лечение + субъект + случайная ошибка

^a n представляло собой количество субъектов.

^b Метод наименьших квадратов от ANCOVA.

^c 95% доверительный интервал для средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов.

^d 95% доверительный интервал для разности средних значений, рассчитанных по МНК.

^e р-величина, рассчитанная на основе двустороннего t-критерия, полученного в результате анализа повторных измерений с применением смешанной модели.

^f Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм, при этом отрицательное изменение указывало на улучшение

5 Характеристики пациентов на исходном уровне приведены в таблице 28.

Таблица 28 Характеристики пациентов на исходном уровне

Характеристики	2 распыленные дозы/колено (8,75 мг/колено, 2 р/сут) (n = 62)	4 распыленные дозы/колено (17,5 мг/колено, 2 р/сут) (n = 64)	8 распыленных доз/колено (35 мг/колено, 2 р/сут) (n = 64)
----------------	---	---	--

Возраст, у, среднее значение \pm CO (стандартное отклонение)	64,2 \pm 8,7	65,2 \pm 9,3	64,9 \pm 9,5
Женщины, %	77,3%	79,1%	78,1%
Показатели боли по подшкалам WOMAC* (\pm CO)	59,8 (\pm 15,6)	61,0 (\pm 17,1)	59,2 (\pm 17,7)
Показатели скованности суставов по подшкалам WOMAC* (\pm CO)	64,2 (\pm 19,0)	68,0 (\pm 15,3)	62,1 (\pm 20,5)
Показатели сложности выполнения повседневных действий по подшкалам WOMAC* (\pm CO)	60,4 (\pm 17,5)	63,4 (\pm 14,8)	57,4 (\pm 18,6)
Среднее значение \pm SEM (стандартная ошибка среднего) изменения суммарного показателя индекса выраженности остеоартроза согласно WOMAC относительно исходного уровня* (\pm CO)	59,5 (\pm 16,3)	64,2 (\pm 14,1)	59,5 (\pm 18,0)
Общая оценка субъектом стадии заболевания* (\pm CO)	59,5 (\pm 18,8)	58,0 (\pm 20,6)	56,0 (\pm 20,5)
* Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 с более низким показателем в качестве лучшего			

Принимая во внимание упомянутые выше отклонения основных ФК данных и данных по эффективности, очень маловероятно, чтобы эффекты плацебо могли иметь такую заметную и устойчивую эффективность, даже лучшую, чем эффективность активного лекарственного препарата. Поэтому авторы изобретения подозревают, что активный лекарственный препарат (2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат) и плацебо были каким-то образом перемешаны.

Несмотря на перемешивание в данном исследовании лекарственного препарата и плацебо у некоторых пациентов, устойчивость эффективности 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата была четко продемонстрирована дозозависимым образом в таком исследовании 2 фазы у пациентов с ОА.

Для определения этого, авторы изобретения предположили, что все пациенты получали 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, лечение активным лекарственным препаратом (т.е. все пациенты, которые получали лечение с применением 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или плацебо в течение 12 недель или смешанное лечение во время 12-недельного лечения, рассматривались как подвергаемые лечению 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионатом). Исходя из этого предположения, то есть предположения рассматривать такое исследование как открытое исследование, и что все пациенты получали лечение активным веществом, авторы изобретения провели анализ эффективности с применением основных наборов данных по эффективности, подготовленных CRO, и представили результаты повторного анализа в

приведенных ниже таблицах (таблицы 29-47). Повторный анализ данных по эффективности продемонстрировал зависимость доза-ответ, при этом эффективность была лучше по сравнению с эффективностью продаваемых в настоящее время лекарственных препаратов, таких как напроксен или целекоксиб (см. таблицу 29 для данных по целекоксибу и напроксену). (William G. Bensen, Justus J. Fiechtner, James I. McMillen, *et.al.* Treatment of Osteoarthritis with Celecoxib. *Mayo Clin Proc*, November 1999. Vol 74, 1095-1105.)

Таблица 29 Влияние лечения на признаки и симптомы остеоартрита при пероральном введении плацебо, целекоксиба и напроксена через 12 недель

	Плацебо (n = 203)	Целекоксиб (50 мг 2 р/сут) (n = 203)	Целекоксиб (100 мг 2 р/сут) (n = 197)	Целекоксиб (200 мг 2 р/сут) (n = 202)	Напроксен (500 мг 2 р/сут) (n = 198)
Среднее значение ± SEM изменения суммарного показателя индекса выраженности остеоартроза согласно WOMAC относительно исходного уровня*	-6,1±1,09	-9,5±1,11	-13,3±1,17	-12,0±1,22	-11,9±1,29

*Диапазон шкалы составлял от 0 до 96, при этом отрицательное изменение указывало на улучшение.

10

Как показано в таблице 29, разница относительно плацебо для целекоксиба (50 мг 2 р/сут), целекоксиба (100 мг 2 р/сут), целекоксиба (200 мг 2 р/сут) и напроксена (500 мг 2 р/сут) составляла всего -3,4, -7,2, -5,9 и -5,8 на неделе 12, лучший результат составлял -7,2 для целекоксиба (100 мг 2 р/сут).

15

Таблица 30 Влияние лечения на признаки и симптомы остеоартрита при трансдермальном введении 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата через 12 недель

Среднее значение ± SEM изменения суммарного показателя индекса выраженности остеоартроза согласно WOMAC относительно исходного уровня*	2 распыленные дозы/колени (8,75 мг, 2 р/сут) (n = 54)	4 распыленные дозы/колени (17,5 мг, 2 р/сут) (n = 57)	8 распыленных доз/колени (35 мг, 2 р/сут) (n = 55)
Неделя 2	-11,1±2,50	-15,1±2,89	-11,7±2,88
Неделя 4	-18,0±2,50	-21,3±3,32	-17,0±2,96
Неделя 8	-18,1±2,92	-24,8±3,26	-21,7±3,28
Неделя 12	-19,5±3,18	-28,9±3,38	-23,0±3,27
Последующее наблюдение (неделя 13)	-18,4±3,20	-23,4±3,52	-22,1±3,23

*Диапазон шкалы составлял от 0 до 100, при этом отрицательное изменение указывало на улучшение.

Как показано в таблице 30, если наблюдается тот же эффект плацебо, что и при пероральном приеме целебрекса -6,1, то разница относительно плацебо для трансдермального введения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (8,75 мг, 2 р/сут), 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (17,5 мг, 2 р/сут) и 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (35 мг, 2 р/сут) составляла -13,4, -22,8 и -16,9. Наилучший результат для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата составлял -22,8 (17,5 мг 2 р/сут) и был в 3 раза выше результата целекоксиба (100 мг 2 р/сут).

В данном клиническом исследовании соотношение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат: плацебо составляло 2800:2000 = 58,3:41,7. Данные скорректировали на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата. Скорректированные данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 Влияние лечения на признаки и симптомы остеоартрита при трансдермальном введении 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата через 12 недель (скорректировано на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата)

Среднее значение \pm SEM изменения суммарного показателя индекса выраженности остеоартроза согласно WOMAC относительно исходного уровня*	2 распыленные дозы/колени (8,75 мг, 2 р/сут) ($n = 54$)	4 распыленные дозы/колени (17,5 мг, 2 р/сут) ($n = 57$)	8 распыленных доз/колени (35 мг, 2 р/сут) ($n = 55$)
Неделя 2	-19,0 \pm 4,29	-25,9 \pm 4,96	-20,1 \pm 4,94
Неделя 4	-30,9 \pm 4,29	-36,5 \pm 5,69	-29,2 \pm 5,08
Неделя 8	-31,0 \pm 5,01	-42,5 \pm 5,59	-37,2 \pm 5,63
Неделя 12	-33,4 \pm 5,45	-49,6 \pm 5,80	-39,5 \pm 5,61
Последующее наблюдение (неделя 13)	-31,6 \pm 5,49	-40,1 \pm 6,04	-37,9 \pm 5,54
* Диапазон шкалы составлял от 0 до 100, при этом отрицательное изменение указывало на улучшение.			

Наилучший результат для 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата составлял -43,5 (17,5 мг, 2 р/сут) и был в 6 раз выше результата целекоксиба (100 мг, 2 р/сут).

Изменения показателей боли по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня показаны, соответственно, на фигуре 14 и фигуре 15 и приведены в таблице 32.

Таблица 32 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC*

Характеристика	Время	8,75 мг/колени (2 р/сут*)	17,5 мг/колени (2 р/сут)	35 мг/колени (2 р/сут)
Изменение показателя боли по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)*** (мм)	Неделя 2 (день 14)	-11,2 (\pm 2,39)	-15,0 (\pm 2,18)	-12,6 (\pm 2,33)
	Неделя 4 (день 28)	-17,0 (\pm 2,79)	-20,5 (\pm 2,79)	-17,7 (\pm 2,54)
	Неделя 8 (день 56)	-21,4 (\pm 2,81)	-25,1 (\pm 2,88)	-22,2 (\pm 2,97)
	Неделя 12 (день 84)	-21,6 (\pm 3,13)	-26,5 (\pm 2,94)	-25,4 (\pm 3,04)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-20,1 (\pm 3,25)	-22,1 (\pm 3,01)	-24,0 (\pm 3,09)
Процент улучшения относительно исходного уровня	Неделя 2 (день 14)	-18,7%	-24,6%	-21,3%
	Неделя 4 (день 28)	-28,4%	-33,6%	-29,9%
	Неделя 8 (день 56)	-35,8%	-41,1%	-37,5%
	Неделя 12 (день 84)	-36,1%	-43,4%	-42,9%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-33,6%	-36,2%	-40,5%

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.
 ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего.
 ***Отрицательные цифры означают улучшение.

Изменения показателей боли по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня, которые оба скорректированы на 58,3%, показаны, соответственно, на фигуре 16 и фигуре 17 и приведены в таблице 33.

5

Таблица 33 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC* (скорректировано на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата)

Характеристика	Время	8,75 мг/колени (2 р/сут*)	17,5 мг/колени (2 р/сут)	35 мг/колени (2 р/сут)
Изменение показателя боли по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)***	Неделя 2 (день 14)	-19,2 (\pm 4,1)	-25,7 (\pm 3,7)	-21,6 (\pm 4,0)
	Неделя 4 (день 28)	-29,2 (\pm 4,8)	-35,2 (\pm 4,8)	-30,4 (\pm 4,4)
	Неделя 8 (день 56)	-36,7 (\pm 4,8)	-43,1 (\pm 4,9)	-38,1 (\pm 5,1)
	Неделя 12 (день 84)	-37,0 (\pm 5,4)	-45,5 (\pm 5,0)	-43,6 (\pm 5,2)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-34,5 (\pm 5,6)	-37,9 (\pm 5,2)	-41,2 (\pm 5,3)
Процент улучшения	Неделя 2 (день 14)	-32,1%	-42,2%	-36,5%

относительно исходного уровня	Неделя 4 (день 28)	-48,7%	-57,6%	-51,2%
	Неделя 8 (день 56)	-61,4%	-70,5%	-64,3%
	Неделя 12 (день 84)	-61,9%	-74,4%	-73,6%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-57,6%	-62,1%	-69,5%
*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера. ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. ***Отрицательные цифры означают улучшение.				

Изменения показателей скованности суставов по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня показаны, соответственно, на фигуре 18 и фигуре 19 и приведены в таблице 34.

5

Таблица 34 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей скованности суставов по подшкале WOMAC*

Характеристика	Время	8,75 мг/колено (2 р/сут*)	17,5 мг/колено (2 р/сут)	35 мг/колено (2 р/сут)
Изменение показателя скованности суставов по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)***	Неделя 2 (день 14)	-11,7 (\pm 2,5)	-18,8 (\pm 2,5)	-11,3 (\pm 2,7)
	Неделя 4 (день 28)	-18,5 (\pm 3,3)	-23,3 (\pm 3,0)	-17,6 (\pm 2,9)
	Неделя 8 (день 56)	-21,9 (\pm 3,5)	-26,5 (\pm 3,1)	-21,5 (\pm 3,4)
	Неделя 12 (день 84)	-22,4 (\pm 3,1)	-29,8 (\pm 3,4)	-24,0 (\pm 3,3)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-22,8 (\pm 3,7)	-26,1 (\pm 3,6)	-24,4 (\pm 3,1)
Процент улучшения относительно исходного уровня	Неделя 2 (день 14)	-18,2%	-27,6%	-18,2%
	Неделя 4 (день 28)	-28,8%	-34,3%	-28,3%
	Неделя 8 (день 56)	-34,1%	-39,0%	-34,6%
	Неделя 12 (день 84)	-34,8%	-43,8%	-38,6%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-35,5%	-38,4%	-39,3%
*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера. ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. ***Отрицательные цифры означают улучшение.				

10 Изменения показателей скованности суставов по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня, которые оба скорректированы на 58,3%, показаны, соответственно, на фигурах 20 и 21 и приведены в таблице 35.

Таблица 35 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей скованности суставов по подшкале WOMAC*, скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата.

Характеристика	Время	8,75 мг/колено (2 р/сут*)	17,5 мг/колено (2 р/сут)	35 мг/колено (2 р/сут)
Изменение показателя скованности суставов по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)***	Неделя 2 (день 14)	-20,1 (\pm 4,3)	-32,2 (\pm 4,3)	-19,3 (\pm 4,6)
	Неделя 4 (день 28)	-31,7 (\pm 5,7)	-40,0 (\pm 5,1)	-30,2 (\pm 5,0)
	Неделя 8 (день 56)	-37,6 (\pm 6,0)	-45,5 (\pm 5,3)	-36,9 (\pm 5,8)
	Неделя 12 (день 84)	-38,4 (\pm 5,3)	-51,1 (\pm 5,8)	-41,2 (\pm 5,7)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-39,1 (\pm 5,1)	-44,7 (\pm 6,2)	-41,9 (\pm 5,3)
Процент улучшения относительно исходного уровня	Неделя 2 (день 14)	-31,2%	-47,3%	-31,2%
	Неделя 4 (день 28)	-49,4%	-58,8%	-48,5%
	Неделя 8 (день 56)	-58,5%	-66,9%	-59,3%
	Неделя 12 (день 84)	-59,7%	-75,1%	-66,2%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-60,9%	-65,9%	-67,4%

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.
 ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего.
 ***Отрицательные цифры означают улучшение.

5

Изменения показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня показаны, соответственно, на фигуре 22 и фигуре 23 и приведены в таблице 36.

10 Таблица 36 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC*

Характеристика	Время	8,75 мг/колено (2 р/сут)	17,5 мг/колено (2 р/сут)	35 мг/колено (2 р/сут)
Изменение показателя сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)***	Неделя 2 (день 14)	-10,6 (\pm 2,6)	-15,3 (\pm 2,4)	-9,4 (\pm 1,9)
	Неделя 4 (день 28)	-16,4 (\pm 3,0)	-21,1 (\pm 2,8)	-13,4 (\pm 2,3)
	Неделя 8 (день 56)	-19,3 (\pm 3,1)	-24,1 (\pm 3,0)	-18,4 (\pm 2,6)
	Неделя 12 (день 84)	-20,6 (\pm 3,4)	-26,9 (\pm 3,2)	-20,9 (\pm 2,8)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-20,3 (\pm 3,4)	-23,1 (\pm 3,2)	-20,4 (\pm 2,6)

Процент улучшения относительно исходного уровня	Неделя 2 (день 14)	-17,5%	-24,1%	-16,4%
	Неделя 4 (день 28)	-27,2%	-33,3%	-23,3%
	Неделя 8 (день 56)	-32,0%	-38,0%	-32,1%
	Неделя 12 (день 84)	-34,1%	-42,4%	-36,4%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-33,6%	-36,4%	-35,5%
*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера. ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *** Отрицательные цифры означают улучшение.				

Изменения показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC и процент улучшения относительно исходного уровня, которые оба скорректированы на 58,3%, показаны, соответственно, на фигуре 24 и фигуре 25 и 5 приведены в таблице 37.

Таблица 37 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC*, скорректированных на 58,3% с учетом количества исследуемого лекарственного препарата.

Характеристика	Время	8,75 мг/колени (2 р/сут)	17,5 мг/колени (2 р/сут)	35 мг/колени (2 р/сут)
Изменение показателя сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC относительно исходного уровня (\pm SEM)***	Неделя 2 (день 14)	-18,2 (\pm 4,4)	-26,2 (\pm 4,1)	-16,1 (\pm 3,3)
	Неделя 4 (день 28)	-28,1 (\pm 5,1)	-36,2 (\pm 4,8)	-23,0 (\pm 3,9)
	Неделя 8 (день 56)	-33,1 (\pm 5,3)	-41,3 (\pm 5,1)	-31,6 (\pm 4,5)
	Неделя 12 (день 84)	-35,3 (\pm 5,8)	-46,1 (\pm 5,5)	-35,8 (\pm 4,8)
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-34,6 (\pm 5,8)	-39,6 (\pm 5,5)	-35,0 (\pm 4,5)
Процент улучшения относительно исходного уровня	Неделя 2 (день 14)	-30,0%	-41,3%	-28,1%
	Неделя 4 (день 28)	-46,7%	-57,1%	-40,0%
	Неделя 8 (день 56)	-54,9%	-65,2%	-55,1%
	Неделя 12 (день 84)	-58,5%	-72,7%	-62,4%
	Последующее наблюдение (неделя 13, день 91, 7 дней после прекращения лечения)	-57,6%	-62,4%	-60,9%
*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера. ** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *** Отрицательные цифры означают улучшение.				

Таблица 38: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня общей оценки стадии заболевания, сделанной врачом

		8,75 мг/колени (2 р/сут)	17,5 мг/колени (2 р/сут)	35 мг/колени (2 р/сут)
Общая оценка врача	Улучшилось*	10,5%	35,6%	30,9%
	Ухудшилось**	1,8%	1,7%	0%

Диапазон шкалы составлял от 0 (очень хорошо), 1 (хорошо), 2 (удовлетворительно), 3 (плохо) до 4 (очень плохо).

*Процент пациентов, состояние которых улучшилось на 2 и более баллов относительно исходного уровня по шкале от 2 до 4 баллов или оценка которых изменилась от 1 до 0 баллов при общей оценке пациентом.

**Процент пациентов, состояние которых ухудшилось на 2 балла или более относительно исходного уровня по шкале от 0 до 3 баллов или оценка которых изменилась от 3 до 4 баллов при общей оценке пациентом.

Как показано в таблице 38 на основе раскрытых данных клинических исследований, процент пациентов, состояние которых улучшилось на 2 или более баллов относительно исходного уровня, очень похож на процент пациентов, принимавших плацебо или активные лекарственные препараты, такие как напроксен и целекоксиб, 21% для плацебо, 33% для напроксена (500 мг, 2 р/сут), 30% для целекоксиба (50 мг, 2 р/сут), 36% для целекоксиба (100 мг, 2 р/сут) и 32% для целекоксиба (200 мг, 2 р/сут), соответственно. На основе такого исследования фазы 2 авторы изобретения обнаружили, что имела место четкая зависимость доза-ответ. Результаты для групп, получавших 17,5 мг/колени и 35 мг/колени (2 р/сут), были сопоставимы с результатами, полученными при приеме напроксена и целекоксиба, даже когда у пациентов вероятность использовать плацебо составляла 41,7%. Тем не менее, для группы, получавшей 8,75 мг/колени (2 р/сут), указанный процент составлял только 10,5%; таким образом, очень маловероятно, что это вследствие эффекта плацебо. Если это связано с эффектами плацебо, изменения во всех группах должны быть аналогичными, но полученные данные показывают, что изменения в группах, получавших среднюю и высокую дозы, в 2 раза выше, чем изменение в группе, получавшей низкую дозу.

Таблица 39: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня у субъекта и общая оценка врачом ответа на терапию

	8,75 мг/колени (2 р/сут) (%)					17,5 мг/колени (2 р/сут) (%)					35 мг/колени (2 р/сут) (%)				
	отлично	хорошо	удовлетворительно	плохо	нет	отлично	хорошо	удовлетворительно	плохо	нет	отлично	хорошо	удовлетворительно	плохо	нет
Общая оценка субъектом ответа на терапию	7,8	43,8	29,7	9,4	9,4	20,3	50,0	17,2	4,7	7,8	18,0	49,2	18,3	4,9	9,8
	51,6					70,3					67,2				
Общая оценка врачом ответа на терапию	11,1	38,1	36,5	6,3	7,9	23,2	43,5	18,8	8,7	5,8	18,8	42,2	17,2	14,1	7,8
	49,2					66,7					60,9				

Как показано в таблице 39, результаты групп, получавших 17,5 мг/колени и 35 мг/колени (2 р/сут), были лучше, чем результат группы, получавшей 8,75 мг/колени (2 р/сут). Общий процент отличных и хороших оценок был сопоставим с опубликованными результатами, даже когда у пациентов вероятность использовать плацебо составляла 41,7%.

Zeidler полагал, что парацетамол в качестве резервного лекарственного средства в почти всех исследованиях ОА может быть недостающим звеном для по меньшей мере частичного объяснения большого ответа при приеме плацебо в исследованиях ОА. (Henning Zeidler, Paracetamol and the Placebo Effect in Osteoarthritis Trials: A Missing Link? *Pain Research and Treatment*, Volume **2011**, 1-6.) Из опубликованных данных следует, что различие в применяемом количестве парацетамола очень мало между когортами, получавшими плацебо и активной лекарственной препарат. Sawitzke *et al.* сообщал, что в группе плацебо применяли 645 мг/сут/пациент парацетамола, а в группе, принимавшей целекоксиб, применяли 465 мг/сут/пациент парацетамола, что на 28% меньше. (A. D. Sawitzke, H. Shi, M. F. Finco *et al.*, «Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT.» *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, no. 8, pp. 1459–1464, **2010**.) Schnitzer *et al.* сообщал, что среднесуточное применение в группе плацебо составляло 885 мг по сравнению с от 665 мг до 715 мг в группах, принимавших напроксен и 670 мг в группе, принимавшей напроксен, что на от 19,2% до 24,9% меньше. (T. J. Schnitzer, A. Kivitz, H. Frayssinet, and B. Duquesroix, «Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study.» *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 18, no. 5, pp. 629–639, **2010**.) В данном исследовании прием НПВС или применение любого обезболивающего лечения прерывали на время проведения исследования, начиная не менее чем за 14 дней (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (т.е. в течение периода вымывания анальгетика до дня 1). Субъектам было разрешено принимать резервное лекарственное средство (до шести таблеток ацетаминофена дозировкой 325 мг [всего 1950 мг] в сутки; предоставлено спонсором) для лечения остаточной боли в колени или других органах, начиная не менее чем за 4 дня (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением периода в течение 24 часов до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8, недели 12/окончания исследования (EOS) и последующих оценок. Наблюдалось максимальное 84,9% снижение применения резервного лекарственного средства, парацетамола, результаты чего

приведены в таблице 40-42.

Таблица 40: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня при применении резервного лекарственного средства (парацетамол, мг/сутки/пациент) только для уменьшения боли в колене

	Суточное количество, мг/сутки/пациент С дня -2 по день -5	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 2	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 4	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 8,	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 12,
8,75 мг/колени (2 р/сут)	349	216 (38,1%)	167 (52,1%)	166 (52,4%)	159 (54,4%)
17,5 мг/колени (2 р/сут)	243	86 (64,6%)	67 (72,4%)	54 (77,8)	56 (77,0%)
35 мг/колени (2 р/сут)	291	98 (66,3%)	88 (69,8%)	54 (81,4%)	44 (84,9%)

* Исходным уровнем является среднесуточное применение парацетамола в период от дня -2 по день -5.

Таблица 41: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня процента пациентов, применяющих резервное лекарственное средство только для уменьшения боли в колене

	Процент пациентов, применяющих резервное лекарственное средство С дня -2 по день -5	Процент пациентов, применяющих резервное лекарственное средство Неделя 2	Процент пациентов, применяющих резервное лекарственное средство Неделя 4	Процент пациентов, применяющих резервное лекарственное средство Неделя 8	Процент пациентов, применяющих резервное лекарственное средство Неделя 12
8,75 мг/колени (2 р/сут)	35,3%	23,6%	18,4%	17,1%	16,3%
17,5 мг/колени (2 р/сут)	24,0%	11,3%	8,4%	7,2%	6,5%
35 мг/колени (2 р/сут)	34,8%	12,4%	11,0%	7,6%	5,8%

* Исходным уровнем является среднесуточное применение парацетамола в период от дня -2 по день -5.

10

В данном исследовании наблюдалась зависимость доза-ответ, при этом применение резервного лекарственного средства уменьшалось от периода, предшествующего лечению, недели 2, недели 4, недели 8 до недели 12 и составляло на до 85% меньше. В конце исследования только 17,3%, 6,5% и 5,8% пациентов использовали резервное лекарственное средство при применении 8,75 мг/колени, 17,5 мг/колени и 35 мг/колени, соответственно,

15

что было намного ниже, чем в опубликованных исследованиях.

Таблица 42: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня при применении резервного лекарственного средства (парацетамол, мг/сутки/пациент) для 5 лечения всех болевых и других состояний

	Суточное количество, мг/сутки/пациент С дня -2 по день -5	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 2	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 4	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 8	Суточное количество, мг/сутки/пациент (% снижения относительно исходного уровня*) Неделя 12
8,75 мг/колени (2 р/сут)	364	263 (27,7%)	208 (42,9%)	210 (42,3%)	209 (42,6%)
17,5 мг/колени (2 р/сут)	278	136 (51,1%)	115 (58,6%)	87 (68,7)	69 (75,2%)
35 мг/колени (2 р/сут)	310	171 (44,8%)	158 (49,0%)	111 (64,2%)	94 (69,7%)

* Исходным уровнем является среднесуточное применение парацетамола в период от дня -2 по день -5.

Как показано в таблице 43, во время лечения применение резервного лекарственного средства для лечения всех болевых и других состояний было низким (менее 100 мг/сутки/пациент в группе, принимавшей 17,5 мг/колени, и группе, принимавшей 35 мг/колени, на неделе 12), особенно в случае местно применяемого лекарственного 10 препарата. Максимальное снижение от периода, предшествующего лечению, до недели 12 составляло до 75%, при этом такое снижение было намного больше, чем опубликованные данные.

15 Таблица 43: Применение резервного лекарственного средства (парацетамол, мг/сутки/пациент) для лечения других состояний, исключаящих боль в колени

	С дня -2 по день -5 Суточное количество, мг/сутки/пациент	Неделя 2 Суточное количество, мг/сутки/пациент	Неделя 4 Суточное количество, мг/сутки/пациент	Неделя 8 Суточное количество, мг/сутки/пациент	Неделя 12 Суточное количество, мг/сутки/пациент
8,75 мг/колени (2 р/сут)	15	47	41	44	50
17,5 мг/колени (2 р/сут)	35	50	48	33	13
35 мг/колени (2 р/сут)	19	73	70	57	50

* Исходным уровнем является среднесуточное применение парацетамола в период от дня -2 по день -5.

Применение резервного лекарственного средства для лечения других состояний,

исключающих боль в колене, увеличивалось во время лечения по сравнению с периодом предшествующим лечению. Это может указывать на то, что меньшее применение резервного лекарственного средства во время лечения не было связано с эффектом плацебо. Применение резервного лекарственного средства для лечения другого состояния, 5
исключающего боль в колене, было меньше во время периода, предшествующего лечению, поскольку другие состояния улучшались за счет более частого применения резервного лекарственного средства для уменьшения боли в колене во время периода, предшествующего лечению.

В середине данного исследования возникла проблема нехватки лекарственного 10
препарата. Была получена небольшая вторая партия исследуемого лекарственного препарата, и 5 пациентов использовали такие наборы активного лекарственного препарата в течение по меньшей мере 8 недель. Показатели боли, скованности суставов и сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC для всех 5 пациентов значительно уменьшились и приведены в следующих таблицах 44-46.

15

Таблица 44: Изменение относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC*

Номер пациента	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) День 1	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 2	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 4	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 8	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 12	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Последующее наблюдение
1056	51,8	31,0	22,6	28,0	12,0	10,0
1064	32,6	21,6	1,8	1,0	0	1,6
1535	40,4	2,8	2,6	4,0	0,6	0,0
1539	63,0	47,6	48,2	1,8	9,4	5,0
9032	16,6	11,2	6,2	4,4	3,2	3,0

Снижение показателя боли согласно WOMAC от исходного уровня до недели 12 20
составляло от 81 до 98%, при этом показатели боли согласно WOMAC во время визита последующего наблюдения были почти такими же, как и показатели на неделе 12.

Таблица 45 Изменение относительно исходного уровня показателей скованности суставов по подшкале WOMAC*

Номер пациента	Показатель по подшкале	Показатель по подшкале	Показатель по подшкале	Показатель по подшкале	Показатель по подшкале	Показатель по подшкале

	WOMAC VAS (мм) День 1	WOMAC VAS (мм) Неделя 2	WOMAC VAS (мм) Неделя 4	WOMAC VAS (мм) Неделя 8	WOMAC VAS (мм) Неделя 12	WOMAC VAS (мм) Последующее наблюдение
1056	48,5	45,0	44,5	43,5	23,5	17,0
1064	66,5	20,5	12,5	0,0	1,0	1,0
1535	55,0	3,5	3,0	3,0	0,0	0,0
1539	70,0	54,5	44,0	8,0	3,0	2,0
9032	14,5	9,5	5,0	3,0	6,0	9,5

Уменьшение показателя скованности суставов согласно WOMAC от исходного уровня до недели 12 составляло от 58,6 до 100%, при этом показатели скованности суставов согласно WOMAC во время визита последующего наблюдения были почти такими же, как и показатели на неделе 12.

Таблица 46 Изменение относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC*

Номер пациента	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) День 1	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 2	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 4	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 8	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Неделя 12	Показатель по подшкале WOMAC VAS (мм) Последующее наблюдение
1056	39,6	27,1	24,4	25,2	18,1	11,6
1064	33,6	24,4	1,1	0,5	0,6	0,4
1535	51,6	3,3	2,8	3,5	0,2	0,2
1539	73,0	47,8	43	5,5	8,4	4,4
9032	16,4	6,0	7,1	3,4	2,5	2,8

Снижение показателя сложности выполнения повседневных действий согласно WOMAC от исходного уровня до недели 12 составляло от 65,1 до 100%, при этом показатели сложности выполнения повседневных действий согласно WOMAC во время визита последующего наблюдения были почти такими же, как и показатель на неделе 12.

Как видно по уменьшению выраженности боли, скованности и тяжести функциональной способности при оценке пациентом показателей боли по подшкале WOMAC (VAS), показателей скованности по подшкале WOMAC (VAS), показателей функциональной способности по подшкале WOMAC (VAS) и применению резервного лекарственного средства, по проценту пациентов, которые сообщили «хорошо» или

«отлично» при общей оценке субъектом и исследователем ответа на терапию, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может значительно уменьшать признаки и симптомы остеоартрита дозозависимым образом. Было установлено, что эффективность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата с точки зрения облегчения признаков и симптомов остеоартрита превосходит эффективность продаваемых на рынке обычных НПВП, таких как целебкоксіб и напроксен.

3.13. Сводные данные по безопасности

Все три дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оказались безопасными и в целом хорошо переносились. Как отмечалось ранее, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются основной проблемой всех НПВП, но в данном исследовании наблюдалось только 12 очень легких случаев (3 запора, 4 диареи, 1 гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, 1 дискомфорт в животе, 1 боль в животе, 1 боль в верхней части живота и 1 тошнота), и ни один из них, по-видимому, не был связан с лекарственным препаратом. Частота встречаемости в целом была одинаковой во всех трех группах лечения. Во время исследования не происходило заметного осложнения язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта (например, эпизода кровотечения, перфорации или обструкции привратника желудка). Среднее и медианное артериальное давление оставались неизменными. Даже частота случаев раздражения кожи (распространенное нежелательное явление при применении местных лекарственных препаратов) была очень низкой (всего 8 случаев) и легкой благодаря простому составу и тому факту, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат представляет собой биологически неактивное пролекарство, когда он находится вне организма.

3.14. Сводные данные по ФК:

После местного нанесения субъектам с ОА 8,75 мг, 17 мг и 35 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, абсорбция 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата была быстрой, при этом абсорбированный 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро превращался в ибупрофен. Соотношение ибупрофена и 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в целом составляло более 99:1, средняя максимальная концентрация в плазме и AUC ибупрофена и 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата увеличивались при увеличении дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 8,75 мг до 35 мг, но пропорциональность дозе формально не проявлялась при увеличении местных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 8,75 мг до 35 мг. На основании

наблюдаемых C_{\min} и индекса накопления ибупрофена можно заключить, что равновесное состояние достигалось после 5 дней приема два раза в сутки. Относительная биодоступность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата на основе измеренных концентраций ибупрофена в плазме при введении в виде распыленной дозы была ниже по сравнению с местным применением после однократного введения, но была сопоставима при равновесном состоянии.

4. Второе клиническое исследование фазы 2

Фаза 2, многоцентровое рандомизированное двойное слепое (в пределах дозы) ибупрофен- и плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах по определению диапазона доз для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики спрея 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата по сравнению с плацебо и пероральным ибупрофеном (3×400 мг/сут) у субъектов с остеоартритом колена.

4.1. Методология/дизайн исследования

Данное исследование представляло собой 2 фазу, многоцентровое рандомизированное двойное слепое (в пределах дозы) ибупрофен- и плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с определением диапазона доз для оценки эффективности, безопасности и ФК спрея 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата у взрослых субъектов с клинически симптоматическим ОА колена. Для субъектов с двусторонней болью в колене лечению подвергались оба колена, но колено с наиболее выраженными клиническими проявлениями (то есть наиболее болезненное колено согласно измерениям с применением показателя по подшкале боли на основе индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера [WOMAC[®] 3.1] при скрининге) указано в качестве целевого колена для анализа эффективности. У субъектов с односторонней болью в колене лечению подвергалось только колено (целевое) с клиническими проявлениями.

Субъекты, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или другие анальгетики, могли участвовать в данном исследовании, но прекращали любое обезболивающее лечение на время проведения исследования, начиная не менее чем за 4 дня (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства (т.е. в течение периода вымывания анальгетика до дня 1). Субъектам было разрешено принимать резервное лекарственное средство (до шести таблеток ацетаминофена дозировкой 500 мг [всего 3000 мг] в сутки; предоставлено спонсором) для лечения остаточной боли в колене или в других органах, начиная за 4 дня

(или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, за исключением периода в течение 24 часов до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8, недели 12/окончания исследования (EOS) и последующих оценок.

5 После периода скрининга продолжительностью до 3 недель субъекта рандомизировано распределяли в 1 из 3 групп лечения в соотношении 1:1:1, при этом соотношение субъектов, получавших исследуемый лекарственный препарат: плацебо: пероральный ибупрофен, составляло 3:1:1 в каждой группе лечения (т.е. 3 субъекта получали лечение исследуемым препаратом и 1 субъект получал плацебо и 1 субъект получал пероральный ибупрофен):

10 Группа А: 4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (1 распыленная доза/колени, 1 распыленная доза на медиальную поверхность или латеральную поверхность колени), два раза в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; $n = 72$), в общей сложности 2 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (1 распыленная доза /колени) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 2 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; $n = 24$) и плацебо в виде распыленной дозы (1 распыленная доза/колени) два раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 2 распыленные дозы/колени в сутки;

20 Группа В: 8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (2 распыленные дозы/колени, одна распыленная доза на медиальную поверхность и одна распыленная доза на латеральную поверхность колени), два раза в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; $n = 72$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (2 распыленные дозы/колени) 2 р/сут (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; $n = 24$), и плацебо в виде распыленной дозы (2 распыленные дозы/колени) 2 р/сут (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки;

35 Группа С: 17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (4 распыленные дозы/колени, одна распыленная доза на медиальную поверхность, и одна распыленная доза на латеральную поверхность колени, и одна распыленная доза на переднюю поверхность, и одна распыленная доза на заднюю поверхность колени), два раза

в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; n = 72), в общей сложности 4 распыленные дозы на колено в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (4 распыленные дозы/колено) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; n = 24), в общей сложности 8 распыленных доз на колено в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; n = 24), и плацебо в виде распыленной дозы (4 распыленные дозы/колено) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; n = 24), в общей сложности 8 распыленных доз на колено в сутки.

Каждый субъект получал исследуемый лекарственный препарат в течение 12 недель, начиная со дня 1. Квалифицированный персонал исследовательского центра связывался с субъектами через 1 неделю после первого введения исследуемого лекарственного средства, чтобы проверить, имеются ли какие-либо проблемы с аэрозольными баллончиками, введением исследуемого лекарственного средства или нежелательными явлениями (AEs). Субъекты возвращались в исследовательский центр после 2, 4, 8 и 12 недель лечения для оценки эффективности и безопасности, как указано в графике процедур исследования. Визит на неделе 12 был визитом окончания исследования (EOS). В последний день введения дозы (визит на неделе 12/EOS) субъекты получали 1 дозу исследуемого лекарственного средства только утром; субъекты осуществляли визит последующего наблюдения примерно через 14 дней после визита на неделе 12/EOS.

Субъекты фиксировали в ежедневном дневнике следующую информацию, начиная со скрининга: степень боли в целевом колене при ходьбе во время предшествующих 24 часов (с применением визуальной аналоговой шкалы 100 мм [VAS]), время и количество распыленных доз при каждом введении исследуемого лекарственного средства, время, когда субъект моет свои колени и/или принимает душ, количество таблеток резервного лекарственного средства, принятого в этот день, и время принятия, причину приема резервного лекарственного средства (например, боль в колене, головная боль, боль в пояснице), любые другие сопутствующие лекарственные средства, принятые в этот день, и любые нежелательные явления, возникающие в этот день.

Версию VAS WOMAC использовали для первичных и вторичных конечных точек эффективности. Конечные точки эффективности оценивали во время скрининга и на момент включения в исследование (день 1), а также во время визитов на неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12/EOS.

Для оценки системного ФК профиля многократных доз 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена субъектов из каждой группы лечения распределяли в подгруппу по оценке ФК. Все субъекты, зарегистрированные для участия в

исследовании в специальных исследовательских центрах, способных разместить субъектов в течение ночи, были включены в подгруппу по оценке ФК до тех пор, пока не были собраны образцы для оценки ФК для 40 субъектов на группу лечения. Образцы крови для определения минимальных уровней 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и ибупрофена собирали во время визита на неделе 4, образцы крови для оценки ФК собирали до введения дозы и через 1, 3 и 5 часов после введения дозы. Во время визита на неделе 12/EOS образцы крови для оценки ФК можно было собрать до введения дозы и через 2, 4 и 6 часов после введения дозы. Во время визита на неделе 12/EOS субъекты получали только утреннюю дозу.

Оценки безопасности проводили во время каждого визита и включали оценку нежелательных явлений, основных показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частоту пульса и температуру в полости рта), клинико-лабораторные анализы, физическое обследование, оценку раздражения кожи и электрокардиограммы (ЭКГ), как указано в графике процедур исследования, таблица 47.

15

Таблица 47 График процедур исследования

Визит День исследования	Период скрининга	Период лечения							Период последующего наблюдения
	Скрининг	День 1 ^a	Телефонный звонок для регистрации	Неделя 2 ^a	Неделя 3 ^{a,b}	Неделя 4 ^a	Неделя 8 ^a	Неделя 12/EOS ^a (досрочное прекращение исследования ^c)	Визит Визит
	До 3 недель	1	7 ± 2	14 ± 2	21 ± 2	28 ± 2	56 ± 2	84 ± 2	91 ± 2
Информированное согласие	X								
Критерии включения/исключения	X	X							
Демографические данные	X								
Медицинский/хирургический анамнез	X								
Предыдущие лекарственные средства	X								
Сопутствующие лекарственные средства	X	X		X		X	X	X	X
Скрининг/оценка боли на день 1 (VAS)	X	X							

Масса тела/рост/ИМТ	X								
Физическое обследование	X							X	
Основные показатели жизнедеятельности ^d	X	X		X		X	X	X	X
Электрокардиограмма в 12 отведениях	X	X						X	
Клинический биохимический анализ крови и СВС	X	X		X		X	X	X	
FSH ^e	X								
Тест на беременность (β-hCG в сыворотке) ^f	X							X	
Тест мочи на беременность ^f		X							
Анализ мочи	X								
Анализ кала на скрытую кровь	X	X		X		X	X	X	
Скрининг на гепатит и ВИЧ	X								
Скрининг на запрещенные препараты	X								
Рандомизация		X							
WOMAC 3.1	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка субъектом стадии заболевания	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка субъектом ответа на терапию				X		X	X	X	X
Общая оценка исследователем стадии заболевания	X	X		X		X	X	X	X
Общая оценка исследователем ответа на терапию				X		X	X	X	X
Образцы крови для оценки ФК (только для подгруппы по оценке ФК) ^h							X	X	
Обучение ведению дневника /ознокомление ^j	X ⁱ	X ^{i,k}		X ^{j,k}		X	X	X ^j	
Телефонный звонок для регистрации			X ^l						
Нежелательные явления	X	X	X	X		X	X	X	X
Оценка раздражения кожи (колена) ^m	X	XM		XM		XM	XM	XM	X
Введение лекарственного препарата ⁿ		XO		X ^p	X ^p	X ^p	X ^p	X ^p	

Отпуск, возврат и учет исследуемого лекарственного препарата		X				X	X	X	
Отпуск, возврат и учет резервного лекарственного средства ¹	X			X		X	X	X	

β hCG = субъединица человеческого хорионического гонадотропина β ; АЕ = нежелательное явление; ИМТ = индекс массы тела; CBC = общий клинический анализ крови; досрочное прекращение = досрочное прекращение исследования; EOS = конец исследования; FSH = фолликулостимулирующий гормон; ВИЧ = вирус иммунодефицита человека; ФК = фармакокинетика; VAS = визуальная аналоговая шкала; WOMAC = индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера

- Оценки безопасности и эффективности и/или анализ образцов крови для оценки ФК должны быть завершены до введения дозы во время каждого визита в исследовательский центр.
- Только субъекты, распределенные в подгруппу по оценке ФК, возвращались в клинику для проведения визита на неделе 3 для взятия образцов крови для оценки ФК (см. сноску «h» ниже).
- Оценки во время визита на неделе 12/EOS (за исключением анализа образцов крови для оценки ФК) следует проводить во время визитов при досрочном прекращении исследования.
- Основные показатели жизнедеятельности включают кровяное давление в сидячем положении, частоту пульса и температуру в полости рта.
- Требуется только для женщин, у которых была непрерывная аменорея в течение не менее 12 месяцев.
- Тесты сыворотки и мочи на беременность необходимы для всех женщин, способных к деторождению.
- Для отбора образцов для оценки ФК было отобрано в общей сложности 40 субъектов из каждой группы лечения. Образцы крови для оценки ФК во время визита на неделе 8, образцы для оценки ФК собирали до введения дозы и через 1, 3 и 5 часов после введения дозы у субъектов подгруппы по оценке ФК. Во время визита на неделе 12/EOS образцы крови для оценки ФК можно было собрать до введения дозы и через 2, 4 и 6 часов после введения дозы.
- Во время скринингового визита обученный персонал исследовательского центра давал субъектам, соответствующим критериям участия, ежедневный дневник и обучал их регистрировать в ежедневном дневнике степень боли в целевом колене при ходьбе в течение предшествующих 24 часов, время и количество распыленных доз для каждого приема исследуемого лекарственного средства, время, когда субъект моет свои колени и/или принимает душ, количество таблеток резервного лекарственного средства, принятых в этот день, и время принятия, причину приема резервного лекарственного средства, любые другие сопутствующие лекарственные средства, принятые в этот день, и любые нежелательные явления, наблюдаемые в этот день. Каждого субъекта инструктировали, как заполнять дневник каждый день перед сном, начиная с 14 дней до визита на день 1, и просили приносить дневник на каждый визит.
- Обученный персонал исследовательского центра должен был просматривать дневник на предмет полноты и последовательности, включая количество возвращенных субъектом исследуемых и резервных лекарственных средств. Субъекта следовало спрашивать о любых отсутствующих данных, при этом причины отсутствия данных должны быть указаны в ежедневном дневнике.
- Во время визитов на день 1 и неделю 2, неделю 4 и неделю 8 субъектам выдавали новый ежедневный дневник, и инструктировали, как заполнять дневник каждый день перед сном, и просили приносить дневник на следующий визит.
- Квалифицированный персонал исследовательского центра связывался с субъектами через 1 неделю после первого введения исследуемого лекарственного средства, чтобы проверить, имеются ли какие-либо проблемы с аэрозольными баллончиками, введением исследуемого лекарственного средства или нежелательными явлениями (АЕs).
- Оценки раздражения кожи проводили за и через 30(\pm 5) минут после утренней дозы исследуемого лекарственного

средства во время визитов на день 1, на неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12/EOS.

- Субъектов рандомизировали для получения 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или плацебо в группе А (1 распыленная доза/колени), группе В (2 распыленные дозы на колени) или группе С (4 распыленные дозы/колени) два раза в сутки в течение 12 недель в соответствии с графиком рандомизации. В последний день введения дозы (визит на неделе 12/EOS) субъекты получали одну дозу исследуемого лекарственного средства только утром.
- На день 1 квалифицированный персонал исследовательского центра обучал субъекта очищать колени влажным полотенцем для удаления грязи или остатков средств по уходу за кожей и тщательно высушивать их непосредственно перед введением исследуемого лекарственного средства, а также самостоятельно вводить исследуемое лекарственное средство в зависимости от группы лечения, в которую рандомизировано распределен субъект. Перед введением первой дозы исследуемого лекарственного средства на день 1 колени субъекта следовало помыть водой с мылом и тщательно высушить для удаления грязи или остатков средств по уходу за кожей.
- По утрам во время визитов на неделе 2, неделе 4, неделе 8 и неделе 12/EOS субъекты не должны были самостоятельно вводить утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства до возвращения в исследовательский центр. В эти дни субъекты самостоятельно вводили утреннюю дозу исследуемого лекарственного средства только после завершения оценок безопасности и эффективности и сбора крови для оценки ФК.
- Субъекты не должны были принимать какое-либо резервное лекарственное средство в течение 24-часового периода до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8 и окончательных оценок (неделя 12/EOS).

4.2. Диагностика и основные критерии включения:

В данное исследование были включены взрослые субъекты с диагнозом первичного ОА колена. Ниже приведены основные критерии включения:

- 5 1. Субъект должен быть мужского или женского пола в возрасте от 40 до 75 лет включительно.
2. Субъект должен иметь диагноз идиопатического ОА в соответствии с клиническими и рентгенографическими критериями Американского колледжа ревматологии (боль в колене, остеофиты и по меньшей мере одно из следующих условий:
10 более 50 лет, утренняя скованность, продолжающаяся менее 30 минут после пробуждения утром, или крепитация).
3. Субъект должен иметь в анамнезе клинически симптоматический ОА колена от легкой до умеренной степени тяжести в течение 6 месяцев или более.
4. Субъект должен испытывать боль в колене во время стояния, ходьбы и/или
15 движения в течение не менее 14 дней в течение месяца, предшествующего скринингу.
5. Субъект должен иметь показатель боли в колене 40 мм или более и менее 90 мм по 100 мм шкале VAS (с анальгетиками или без них) за по меньшей мере 10 из 14 дней до рандомизации.
6. Субъект должен быть согласен прекратить прием любых НПВС или других
20 анальгетиков (например, аспирин, ацетаминофен) или потенциально искажающих результаты сопутствующих видов лечения (например, физиотерапии, иглоукалывания),

начиная с 4 дней (или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что дольше) до введения первой дозы исследуемого лекарственного средства до завершения участия в исследовании. (Допускается применение 325 мг или менее ацетилсалициловой кислоты в сутки в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.) Субъекту было разрешено принимать резервное лекарственное средство (ацетаминофен) от боли во время исследования, за исключением периода в течение 24 часов до момента включения в исследование (день 1), недели 2, недели 4, недели 8, недели 12/окончания исследования (EOS) и последующих оценок.

7. Субъект должен быть согласен прекратить нанесение на нижние конечности любых местных лекарственных препаратов, содержащих кислоты витамина А (в том числе поли-транс-ретиноевую кислоту (третиноин), 13 цис-ретиноевую кислоту [изотретиноин], 9 цис-ретиноевую кислоту [алитретиноин], витамин А [ретинол], ретиналь и их производные), начиная с дня 1 до завершения участия в исследовании. (Препараты для местного применения, содержащие кислоты витамина А или ретинол, можно было наносить на участки кожи над талией, но не следовало наносить на участки кожи, подверженные воздействию исследуемого лекарственного средства.)

8. Субъект должен быть согласен избегать непривычной физической активности (например, начинать новую процедуру поднятия тяжестей) на время проведения исследования.

9. За исключением ОА колена у субъекта должно быть хорошее общее состояние здоровья без клинически значимых данных из медицинского анамнеза, основных показателей жизнедеятельности, физического обследования, ЭКГ и обычных лабораторных анализов, которые могли бы повлиять на безопасность субъекта или оценки боли и функциональные оценки, определяемые исследователем.

4.3. Критерии исключения

Ниже приведены основные критерии исключения:

1. Субъект с вторичным ОА колена или ОА суставов нижних конечностей, отличных от коленного, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на оценки боли и функциональные оценки, связанные с коленом;

2. Субъект, имеющий в анамнезе полное или частичное эндопротезирование коленного сустава, артропластику или другую хирургическую операцию на любом колене;

3. Субъект, который, по мнению исследователя, получил значительную травму, затрагивающую целевое колено, в течение 6 месяцев до скрининга.

4. Субъект, у которого имеются поражения кожи или раны на коленях или вблизи

коленей, подлежащие лечению, во время скрининга или на день 1 до первого введения исследуемого лекарственного средства;

5. Субъект, который употреблял опиаты или кортикостероиды в течение 30 дней до скрининга или которому требуется лечение с длительным применением опиатов или кортикостероидов;

6. Субъект, которому были сделаны внутрисуставные инъекции кортикостероидов, гиалуроновой кислоты или вискозуплементов (например, Synvisc®) в колено, подлежащее лечению, в течение 3 месяцев до скрининга.

7. Субъект, имеющий в анамнезе значительную гиперчувствительность, непереносимость или аллергию на ибупрофен, любые НПВП, аспирин или ацетаминофен;

8. Субъект, у которого была активная пептическая язва за 12 месяцев до скрининга или в анамнезе желудочно-кишечное (ЖКТ) кровотечение в течение 5 лет до скрининга;

9. Субъект, который использовал антикоагулянт (за исключением аспирина до 325 мг/сутки для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний) за месяц до скрининга;

10. Субъект, который имел положительные результаты анализа кала на скрытую кровь при скрининге или на день 1 до первого введения исследуемого лекарственного средства;

11. Субъект, имеющий в анамнезе хроническое воспалительное заболевание (такое как ревматоидный артрит, псориатический артрит, подагрический артрит), фибромиалгию, состояния, которые могут влиять на целевой сустав (например, остеонекроз, хондрокальциноз), или астму.

4.4. Исследуемые лекарственные средства:

Исследуемый продукт, доза, лекарственная форма и способ введения:

Исследуемый продукт представлял собой 7% раствор гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в 25% этаноле, который вводили местно в виде распыленной дозы. 7% распыляемый раствор для местного применения состоял из 700 мг гидрохлорида 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (эквивалентно 625 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в виде свободного основания) в 10 мл 25% этанола (об./об.). С помощью аэрозольного баллончика на кожу наносили 70 мг распыляемого раствора и 4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (свободное основание) на распыленную дозу. Субъекты должны были наносить каждую распыленную дозу на разные участки кожи вокруг колена (например, на латеральную, медиальную, переднюю и заднюю поверхности колена) в зависимости от назначенного рандомизированного уровня дозирования.

Терапия сравнения, дозировка, лекарственная форма и способ введения:

Терапией сравнения являлось плацебо, которое вводили местно в виде распыленной дозы. С помощью аэрозольного баллончика на кожу наносили 70 мг распыляемого раствора на распыленную дозу. Субъекты должны были наносить каждую распыленную дозу на
5 разные участки кожи вокруг колена (например, на латеральную, медиальную, переднюю и заднюю поверхности колена) в зависимости от назначенного рандомизированного уровня дозирования.

Субъекты не принимали душ или не мыли колени до истечения по меньшей мере 8 часов после приема исследуемого лекарственного средства.

10

4.5. Доза и режим введения:

Субъекты получали следующие виды лечения два раза в сутки в течение 12 недель. В последний день введения дозы (во время визита на неделе 12/EOS) субъекты получали 1 дозу исследуемого лекарственного средства только утром. Рандомизировано назначали
15 следующие виды лечения:

Группа А: 4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (1 распыленная доза/колени, 1 распыленная доза на медиальную поверхность или латеральную поверхность колена), два раза в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; $n = 72$), в общей сложности 2 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три
20 раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (1 распыленная доза /колени) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 2 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; $n = 24$) и плацебо в виде распыленной дозы (1 распыленная доза/колени) два раза в сутки
25 (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 2 распыленные дозы/колени в сутки;

Группа В: 8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колени (2 распыленные дозы/колени, одна распыленная доза на медиальную поверхность и одна распыленная доза на латеральную поверхность колена), два раза в сутки (2 р/сут, примерно
30 каждые 12 часов; $n = 72$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (2 распыленные дозы/колени) 2 р/сут (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 4 распыленные дозы на колени в сутки, и пероральное плацебо три
35 раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; $n = 24$), и плацебо в виде распыленной дозы (2 распыленные дозы/колени) 2 р/сут (примерно каждые 12 часов; $n = 24$), в общей сложности 4 распыленные

дозы на колено в сутки;

Группа С: 17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колено (4 распыленные дозы/колено, одна распыленная доза на медиальную поверхность, и одна распыленная доза на латеральную поверхность колена, и одна распыленная доза на переднюю поверхность, и одна распыленная доза на заднюю поверхность колена), два раза в сутки (2 р/сут, примерно каждые 12 часов; n = 72), в общей сложности 4 распыленные дозы на колено в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), плацебо в виде распыленной дозы (4 распыленные дозы/колено) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; n = 24), в общей сложности 8 распыленных доз на колено в сутки, и пероральное плацебо три раза в сутки (примерно каждые 8 часов), и пероральный ибупрофен три раза в сутки (примерно каждые 8 часов; n = 24), и плацебо в виде распыленной дозы (4 распыленные дозы/колено) 2 раза в сутки (примерно каждые 12 часов; n = 24), в общей сложности 8 распыленных доз на колено в сутки.

4.6. Количество исследователей и исследовательских центров:

11 исследовательских центров в Китае

4.7. Продолжительность участия субъекта в исследовании:

Период скрининга: до 3 недель

Период лечения: 12 недель.

Период последующего наблюдения: 14 дней

4.8. Исследуемые популяции:

Выборка для анализа безопасности (SAS): SAS определяют как всех субъектов, которым вводили исследуемое лекарственное средство и которым была проведена по меньшей мере 1 оценка безопасности после введения дозы.

Вся анализируемая выборка (FAS): FAS определяют как всех субъектов, которым вводили исследуемое лекарственное средство и которым была проведена по меньшей мере 1 оценка эффективности после введения дозы.

Выборка для анализа фармакокинетики (PKAS): PKAS определяют как всех субъектов, которым вводили 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат и которые имели по меньшей мере 1 поддающуюся оценке концентрацию этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата и/или ибупрофена в плазме после введения дозы.

4.9. Оценка: Эффективность

4.9.1. Первичная конечная точка эффективности:

Первичная конечная точка эффективности представляла собой изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 12 недель лечения.

4.9.2. Вторичные конечные точки эффективности:

1. Изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 2, 8 и 12 недель лечения;

2. Изменение относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена и показателей функциональной способности по подшкале WOMAC (VAS) через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

3. Изменение относительно исходного уровня общего показателя согласно WOMAC (VAS) через 2, 4, 8 и 12 недель лечения.

4. Общая оценка субъектом стадии заболевания целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

5. Общая оценка субъектом ответа на терапию целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

6. Количество резервного лекарственного средства (ацетаминофена), потребляемого в сутки для уменьшения боли в целевом колене.

4.9.3. Поисковые конечные точки эффективности:

1. Общая оценка исследователем ответа на терапию целевого колена через 2, 4, 8 и 12 недель лечения;

2. Изменение относительно исходного уровня общего показателя согласно WOMAC (VAS) для целевого колена в зависимости от времени после прекращения лечения в течение 2 недель.

4.10. Оценка: Безопасность

Оценки безопасности включали нежелательные явления, основные показатели жизнедеятельности (кровяное давление, частоту пульса и температуру в полости рта), клинико-лабораторные анализы, физическое обследование, раздражение кожи и ЭКГ в различные моменты времени во время исследования, как указано в графике процедур исследования.

К представляющим интерес нежелательным явлениям относятся: местные кожные реакции вокруг подвергаемого лечению колена(ей), боль в верхней части желудка, желудочно-кишечное кровотечение, серьезные сердечно-сосудистые побочные эффекты (например, тромботические явления, инфаркт миокарда или инсульт), желтуха,

повышенные показатели функции печени и тошнота.

4.11. Статистические методы:

Анализы эффективности проводили с участием FAS.

4.11.1. Первичный анализ эффективности:

Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение относительно исходного уровня показателя боли по подшкале WOMAC (VAS) для целевого колена через 4 недели лечения, при этом указанную точку анализировали с применением анализа ковариации (ANCOVA). Лечение было включено в качестве фиксированного классового эффекта, а показатель боли на исходном уровне по подшкале WOMAC был включен в качестве ковариатов. Основными представляющими интерес сравнениями были различие между активной группой А (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей комбинированное плацебо, активной группой В (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей комбинированное плацебо, и активной группой С (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата/колена) и группой, принимавшей комбинированное плацебо.

4.11.2. Вторичные анализы эффективности:

Также был проведен анализ чувствительности в первичной конечной точке эффективности с применением ANCOVA с лечением в качестве фиксированного классового эффекта и с применением показателя боли на исходном уровне по подшкале WOMAC в качестве ковариатов, но искомые сравнения представляли собой разницу между субъектами, получавшими активное вещество и плацебо, в каждой группе лечения.

Вторичные конечные точки эффективности, изменение относительно исходного уровня показателей боли, скованности и функциональной способности по подшкале WOMAC и общий показатель согласно WOMAC после 2, 4, 8 и 12 недель лечения анализировали с применением тех же методов, что и в случае первичной конечной точки эффективности.

4.11.3. Поисковые конечные точки эффективности:

Данные для поисковых конечных точек эффективности обобщали с применением описательной статистики.

4.11.4. Анализ безопасности:

Анализ безопасности проводили с участием SAS. Параметры безопасности перечислены и обобщены с применением стандартной описательной статистики, при необходимости. Формальных статистических анализов не планировалось.

Когда первые 130 субъектов были зарегистрированы для участия в исследовании в 11 исследовательских центрах, для ускорения набора пациентов была нанята компания по набору пациентов для клинических исследований.

В таблицах 48-61 приведены клинические данные первых 130 субъектов (рандомизационные номера от 001 до 130).

Таблица 48. Демографические данные и характеристики пациента на исходном уровне

Характеристика	4,375 мг/колесо 2 р/сут (n = 23)	8,75 мг/колесо 2 р/сут (n = 24)	17,5 мг/колесо, 2 р/сут (n = 19)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	Плацебо (n = 25)
Средний возраст (диапазон)	57,2 (43-68)	60,8 (51-70)	57,4 (43-71)	60,5 (54-72)	56,7 (46-72)
Женщины (%)	19 (82,6%)	20 (83,3%)	15 (78,9%)	15 (75,0%)	19 (76,0%)
Мужчины (%)	4 (17,4%)	4 (16,7%)	4 (21,1%)	5 (25,0%)	6 (24,0%)
Уроженцы Азии	100%	100%	100%	100%	100%
Среднее значение ± СО показателя боли согласно WOMAC	60,0 ± 11,9	60,7 ± 10,3	64,1 ± 12,0	67,0 ± 11,3	63,7 ± 14,1
Среднее значение ± СО показателя скованности суставов согласно WOMAC	50,2 ± 19,6	52,8 ± 15,4	57,6 ± 15,9	56,4 ± 21,5	53,4 ± 18,2
Среднее значение ± СО показателя сложности выполнения повседневных действий согласно WOMAC	60,2 ± 14,0	61,4 ± 9,4	63,9 ± 11,5	65,5 ± 12,6	61,0 ± 16,1
Среднее значение ± СО показателя общей оценки пациентом согласно WOMAC	64,8 ± 15,1	67,0 ± 10,2	69,3 ± 10,6	75,2 ± 11,1	66,3 ± 13,7

Таблица 49 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	63,7 (58,2, 69,2)	42,6 (35,0, 50,2)	-21,1 (-28,6, -13,6)	-33,1%	-	-0,9%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	67,0 (62,0, 72,0)	45,4 (36,8, 54,0)	-21,6 (-29,7, -13,5)	-32,2%	0,9%	-	-0,5 (-11,5, 10,5)	0,9287	-	-

4,375 мг/колено 2 р/сут (n = 23)	60,0 (55,1, 64,9)	34,3 (27,6, 41,0)	-25,7 (-31,4, -20,0)	-41,8%	-8,7%	-9,6%	-4,3 (-13,6, 5,0)	0,3644	-4,0 (-13,9, 5,9)	0,4295
8,75 мг/колено 2 р/сут (n = 24)	61,0 56,9, 65,1	33,3 27,3, 39,3	-27,7 -35,2, -20,2	-45,4%	-12,3%	-13,2%	-6,6 -17,2, 4,0	0,2304	-6,1 -17,1, 4,9	0,2867
17,5 мг/колено, 2 р/сут (n = 19)	64,1 (59,4, 68,8)	27,9 (23,0, 36,8)	-36,2 (-45,1, -27,3)	-56,5%	-23,4%	-24,3%	-15,0 (-27,7, -2,3)	0,0250	-14,5 (-27,5, -1,5)	0,0352

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 50 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	53,4 (46,3, 50,5)	39,4 (31,3, 47,5)	-14,0 (-22,4, -5,6)	-26,2%	-	10,3%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	56,4 (47,0, 65,8)	35,8 (27,3, 44,3)	-20,6 (-28,3, -12,9)	-36,5%	-10,3%	-	-6,6 (-17,7, 4,5)	0,2460	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут (n = 23)	50,2 42,2, 58,2	32,2 25,0, 39,4	-18,0 -24,4, -11,6	-35,9%	-9,7%	0,6%	-4,0 -14,5, 6,5	0,4559	-	-
8,75 мг/колено 2 р/сут (n = 24)	52,4 (46,2, 58,6)	32,0 (26,0, 37,8)	-20,4 (-27,8, -13,0)	-38,9%	-12,7%	-2,4%	-6,4 (-17,6, 4,8)	0,2667	0,2 (-10,5, 10,9)	0,9699
17,5 мг/колено, 2 р/сут (n = 19)	57,6 (50,5, 64,8)	24,6 (17,9, 31,3)	-33,1 (-42,5, -23,7)	-57,5%	-31,3%	-21,0%	-19,1 (-31,8, -6,4)	0,0051	-12,4 (-24,4, -0,4)	0,0220

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Таблица 51 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC* 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	61,0 (54,7, 67,3)	42,9 (35,5, 50,3)	-18,1 (-25,9, -10,3)	-29,7%	-	3,3%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	65,5 (60,0, 71,0)	43,9 (34,6, 53,1)	-21,6 (-29,8, -13,4)	-33,0%	-3,3%	-	-3,5 (-14,8, 7,8)	0,5457	-	-

4,375 мг/колени 2 р/сут (n = 23)	60,2 (54,5, 65,9)	33,8 (27,0, 46,6)	-26,4 (-32,4, -20,4)	-43,9%	-14,2%	-10,9%	-8,3 (-18,1, 1,5)	0,1051	-4,8 (-14,9, 6,3)	0,3619
8,75 мг/колени 2 р/сут (n = 24)	61,6 (57,9, 65,3)	33,4 (26,8, 40,0)	-28,1 (-35,4, -20,2)	-45,6%	-15,9%	-12,5%	-10,0 (-21,1, 1,1)	0,0859	-6,6 (-17,9, 4,9)	0,2737
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	63,9 (58,7, 69,1)	26,7 (18,5, 34,9)	-37,2 (-47,1, -27,3)	-58,2%	-28,5%	-25,2%	-19,1 (-31,7, -6,5)	0,0050	-15,6 (-28,2, -3)	0,0205

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. ***Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 52 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня
общих показателей согласно WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	60,9 (55,0, 66,8)	42,5 (35,1, 49,9)	-18,4 (-26,0, -10,8)	-30,2%	-	2,9%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	65,0 (60,0, 70,0)	43,5 (34,6, 52,4)	-21,5 (-29,3, -13,7)	-33,1%	-2,9%	-	-3,1 (-13,9, 7,7)	0,5845	-	-
4,375 мг/колени 2 р/сут (n = 23)	59,3 (53,9, 64,7)	33,8 (27,1, 40,5)	-25,6 (-31,2, -20,0)	-43,2%	-13,0%	-10,1%	-7,1 (-16,5, 2,3)	0,1452	-4,1 (-13,6, 5,5)	0,4069
8,75 мг/колени 2 р/сут (n = 24)	60,7 (57,1, 64,3)	33,3 (26,9, 39,7)	-27,4 (-35,0, -19,8)	-45,1%	-14,9%	-11,8%	-9,0 (-19,8, 1,8)	0,1053	-5,9 (-16,8, 5,0)	0,2934
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	63,4 (58,4, 68,4)	26,8 (18,8, 34,8)	-36,6 (-46,4, -26,8)	-57,7%	-27,5%	-24,6%	-18,2 (-30,6, -5,8)	0,0061	-15,2 (-28,2, -3,0)	0,0224

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

** Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. ***Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Таблица 53 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня
общей оценки субъектом показателей стадии заболевания

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	67,0 (61,7, 72,3)	42,6 (35,9, 49,3)	-24,4 (-31,6, -17,2)	-36,4%	-	2,0%	-	-	4,5 (-8,4, 14,0)	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	75,2 (70,3, 80,1)	46,3 (37,0, 55,6)	-28,9 (-38,3, -19,5)	-38,4%	-2,0%	-	-4,4 (-13,8, 5,0)	0,4681	-	-

4,375 мг/колено 2 р/сут (n = 23)	64,8 (58,6, 71,0)	32,0 (24,9, 39,1)	-32,8 (-40,2, -25,4)	-50,6%	-14,2%	-12,2%	-8,3 (-18,6, 2,0)	0,1191	-3,9 (-15,8, 8,0)	0,5225
8,75 мг/колено 2 р/сут (n = 24)	67,2 (63,0, 71,4)	33,1 (26,0, 40,2)	-34,1 (-41,5, -26,7)	-50,7%	-14,3%	-11,8%	-9,6 (-19,9, 0,7)	0,0733	-5,2 (-17,1, 6,7)	0,3956
17,5 мг/колено, 2 р/сут (n = 19)	69,3 (64,5, 74,1)	26,2 (17,8, 34,6)	-43,1 (-52,1, -34,1)	-62,2%	-25,8%	-23,8%	-18,6 (-30,1, -7,1)	0,0029	-14,2 (-27,2, -1,2)	0,0388

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 54: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей оценки субъектом боли на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 25)	64,8 (59,3, 70,3)	45,9 (38,1, 53,7)	-18,9 (-26,1, -11,6)	-29,2%	-	7,0%	-	-	6,9 (-5,2, 16,6)	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	71,2 (66,8, 75,6)	45,4 (35,8, 55,0)	-25,8 (-33,9, -17,7)	-36,2%	-7,0%	-	-6,9 (-17,7, 4,1)	0,2254	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут (n = 23)	59,7 (54,4, 65,0)	36,7 (30,2, 43,2)	-23,0 (-29,1, -16,9)	-38,5%	-9,3%	-2,3%	-4,0 (-14,5, 5,5)	0,4103	2,8 (-7,4, 13,0)	-
8,75 мг/колено 2 р/сут (n = 24)	63,5 (59,0, 68,0)	33,2 (26,8, 39,6)	-30,3 (-39,1, -21,5)	-47,7%	-18,5%	-10,4%	-11,4 (-22,8, 0,0)	0,0561	-3,8 (-15,6, 8,0)	0,5301
17,5 мг/колено, 2 р/сут (n = 19)	68,6 (64,1, 73,1)	28,7 (19,9, 37,5)	-39,9 (-50,6, -29,2)	-58,2%	-29,0%	-22,0%	-21,0 (-33,8, -8,0)	0,0028	-14,1 (-27,1, -0,7)	0,0461

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Как видно по уменьшению выраженности боли, скованности, тяжести функциональной способности при оценке пациентом показателей по подшкалам WOMAC (VAS), общих показателей согласно WOMAC, при общей оценки субъектом показателей стадии заболевания (SGADS) и показателей оценки субъектом боли (SPA), 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может уменьшать признаки и симптомы

10 остеоартрита дозозависимым образом. Как показано в таблицах 49-54, 17,5 мг/колено 2- (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут, обладает значительно гораздо более высокой эффективностью, чем пероральный ибупрофен (3 × 400 мг/сутки, -14,5 мм при оценке боли, -12,4 мм при оценке скованности, -15,6 при оценке функциональной способности, -15,2 мм при оценке общих показателей согласно WOMAC, -14,2 мм при

15 SGADS и -14,1 мм при SPA) и значительно более высокой, чем плацебо (-15,0 мм при оценке

боли, -19,1 мм при оценке скованности, -19,1 при оценке функциональной способности, -18,2 мм при оценке общих показателей согласно WOMAC, -18,6 мм при SGADS и -21,0 мм при SPA). Эффективность (измеренная по всем шести показателям) ибупрофена лучше, чем плацебо, но не значительно.

5

Таблица 55 Анализ эффективности согласно общему впечатлению субъекта об изменениях (SGIC), общей оценки исследователем стадии заболевания (IGADS) и оценки исследователем ответа на терапию (IART) на неделе 12

Когорта		Плацебо (n = 25)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 23)	8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 24)	17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)
SGIC	Хорошо и очень хорошо	20,0%	55,0%	39,1%	37,5%	73,7%
	Удовлетворительно	48,0%	35,0%	56,5%	45,8%	21,1%
	Плохо и очень плохо	32,0%	10,0%	4,3%	16,7%	5,3%
IGADS	Хорошо и очень хорошо	20,0%	40,0%	43,5%	41,7%	68,4%
	Удовлетворительно	60,0%	45,0%	53,2%	54,2%	31,6%
	Плохо и очень плохо	20,0%	15,0%	4,3%	4,2%	0%
IART	Хорошо и очень хорошо	24,0%	50,0%	39,1%	37,5%	57,9%
	Удовлетворительно	36,0%	25,0%	56,5%	50,0%	36,8%
	Плохо и очень плохо	40,0%	25,0%	4,3%	12,5%	5,3%

10 Интересно, как показано в таблице 55, эффективность перорального ибупрофена, измеренная с помощью показателей согласно WOMAC VAS, лучше, чем плацебо, но не
 15 значительно, однако, показатели SGIC, IGADS, IART ясно демонстрируют, что пероральный ибупрофен намного лучше, чем плацебо, 17,5 мг/колени 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата является лучшим средством и демонстрирует очень высокую
 20 степень удовлетворенности субъекта (73,7%), которая намного лучше, чем при применении перорального ибупрофена (55,0%) и плацебо (20,0%). 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат представляет собой пролекарство ибупрофена, которое может проникать в хрящ, кожу и кость с очень высокой скоростью, при этом более 99,9% 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата подвергается метаболизму с
 25 образованием ибупрофена в любой ткани человека (за исключением кожи, *in vitro* T_{1/2} 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата в коже животных составляет ~20 часов) в течение очень короткого времени (2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат очень трудно обнаружить в плазме вследствие очень короткого T_{1/2} (*in vitro*: ~4 минуты в плазме)). 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат предназначен для

минимизации воздействия на плазму для сведения к минимуму побочных эффектов и максимизации локального воздействия на ткани с целью повышения эффективности до максимума. При трансдермальном введении 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата (9 мг/кг, соответствует 6,73 мг/кг ибупрофена натрия) карликовым свиньям, воздействие на плазму (AUC_{last} 1516 час·нг/мл) составляло только ~10% относительно воздействия на плазму (AUC_{last} 15466 час·нг/мл) перорального ибупрофена натрия, при этом C_{max} (38,61 нг/мл) составляло менее 0,3% C_{max} (13110,55 нг/мл) перорального ибупрофена, однако воздействие на хрящ (AUC_{last} 23,91 час·мкг/мл) и воздействие на мышцу (AUC_{last} 35,89 час·мкг/мл) было в 8-9 раз выше, чем воздействие перорального ибупрофена (хрящ: AUC_{last} 3,10 час·мкг/мл, мышца: AUC_{last} 4,21 час·мкг/мл), ибупрофен является одним из наиболее часто применяемых НПВС, поэтому можно обоснованно ожидать высокой эффективности и безопасности 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. Как видно по уменьшению выраженности боли, скованности, тяжести функциональной способности при оценке пациентом показателей боли по подшкале WOMAC (VAS), общих показателей согласно WOMAC, при общей оценки субъектом показателей стадии заболевания (SGADS) и оценки субъектом показателей боли (SPA) во втором клиническом исследовании фазы 2, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может уменьшать признаки и симптомы остеоартрита дозозависимым образом: эффективность 17,5 мг/колени 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут > 8,75 мг/колени 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата > 4,375 мг/колени (2-диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата > 3 × 400 мг перорального ибупрофена > плацебо. 17,5 мг/колени 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут, лучше, чем пероральный ибупрофен (3 × 400 мг/сут) и значительно лучше, чем плацебо, разница относительно перорального ибупрофена: -14,5 мм при оценке боли, -12,4 мм при оценке скованности, -15,6 мм при оценке функциональной способности, -15,2 мм при оценке общего показателя согласно WOMAC, -14,2 при SGADS и -14,1 при SPA; и относительно плацебо: -15,0 мм при оценке боли, -19,1 мм при оценке скованности, -19,1 мм при оценке функциональной способности, -18,2 мм при оценке общего показателя согласно WOMAC, -18,6 мм при SGADS и -21,0 мм при SPA.

Разница между пероральным ибупрофеном (3 × 400 мг) и плацебо довольно мала: -0,5 мм при оценке боли, -6,7 мм при оценке скованности, -3,5 мм при оценке функциональной способности, -3,0 мм при оценке общего показателя согласно WOMAC, -4,2 мм при общей оценке субъектом показателей стадии заболевания и 6,1 мм при оценке субъектом показателей боли, однако при оценке «хорошо и очень хорошо» показатель

общего впечатления субъекта об изменениях составляет 55% (пероральный ибупрофен) по сравнению с 20% (плацебо) (показатель для 17,5 мг/колени, 2 р/сут (диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата составляет 73,7%), и такая разница очень заметна. Что касается небольшой разницы между пероральным ибупрофеном и плацебо первая причина может заключаться в маленьком размере выборки, вторая причина может состоять в том, что эффекты плацебо выше у субъектов-уроженцев Азии. Margaret N Essex и др. (все 4 исследователя являются сотрудниками Pfizer) сообщили о небольшом отличии от плацебо у субъектов с азиатским происхождением в 31 центре в США в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации: целекоксиб по сравнению с плацебо: -5,6 мм (0-20 мм) относительно -4,3 мм (0-20 мм), разница: -1,3 мм (0-20 мм) или -6,5 мм (0-100 мм) при оценке боли согласно WOMAC; -17,3 мм (0-68 мм) относительно -13,9 мм (0-68 мм), разница: 3,4 мм (0-68 мм) или 5,0 мм (0-100 мм) при оценке функциональной способности согласно WOMAC; -2,0 мм (0-8 мм) относительно -1,6 мм (0-8 мм), разница: 0,4 мм (0-8 мм) или 5,0 мм (0-100 мм) при оценке скованности суставов согласно WOMAC; -24,9 мм (0-96 мм) относительно -19,7 мм (0-96 мм), разница: 5,2 мм (0-96 мм) или 5,4 мм (0-100 мм) при общей оценке согласно WOMAC. При оценке пациентом боли при артрите (VAS 0-100 мм) целекоксиб ($n = 121$) по сравнению с плацебо ($n = 58$): -37,1 мм относительно -33,6 мм, p -величина = 0,2403; напроксен ($n = 107$) по сравнению с плацебо ($n = 58$): -37,5 мм относительно -33,6 мм, p -величина = 0,2027.

Основываясь на результатах оценки безопасности и эффективности в двух клинических исследованиях фазы 1 и двух клинических исследованиях фазы 2, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может представлять собой первый высокоэффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения ОА для повседневного применения, при этом субъекты в группе, получавшей высокие дозы, имели средние показатели ниже 30 мм на неделе 12 во всех шести подшкалах, что может означать, что люди с ОА будут вести нормальную жизнь при ежедневном применении 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата.

Облегчение признаков и симптомов со временем становится все лучше и лучше, и начало облегчения признаков и симптомов наступает быстро, как показано в приведенных ниже таблицах 56-61.

Таблица 56 Изменение относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо ($n = 25$)	-6,1 (8,9)	-10,4 (11,6)	-15,6 (12,6)	-21,1 (19,0)

Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	-8,8 (14,4)	-10,6 (15,9)	-16,0 (18,2)	-21,6 (18,4)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 23)	-11,9 (9,8)	-14,4 (10,9)	-20,2 (12,8)	-25,7 (14,0)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 24)	-7,9 (15,7)	-16,5 (18,0)	-21,2 (17,2)	-27,7 (18,8)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	-10,4 (9,0)	-19,6 (16,3)	-30,6 (19,3)	-36,2 (22,8)

Таблица 57 Изменение относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (n = 25)	-2,8 (9,8)	-4,6 (15,7)	-9,8 (16,4)	-14,0 (21,4)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	-8,8 (14,8)	-7,1 (21,6)	-14,1 (18,1)	-20,6 (17,6)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 23)	-5,8 (13,8)	-12,6 (14,4)	-14,6 (16,4)	-18,0 (15,6)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 24)	-5,3 (14,2)	-11,1 (18,1)	-16,0 (17,7)	-20,4 (18,5)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	-10,9 (11,3)	-16,8 (14,9)	-27,9 (19,6)	-33,1 (21,0)

5 Таблица 58 Изменение относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (n = 25)	-4,3 (9,4)	-8,6 (13,3)	-13,2 (14,7)	-18,1 (19,9)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	-8,2 (12,6)	-11,1 (13,3)	-16,0 (16,6)	-21,6 (18,7)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 23)	-12,0 (11,6)	-15,7 (12,3)	-21,4 (13,8)	-26,4 (14,6)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 24)	-7,4 (15,8)	-17,6 (18,9)	-22,3 (18,6)	-28,1 (19,9)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	-12,0 (12,6)	-19,2 (17,5)	-31,9 (19,4)	-37,2 (22,1)

Таблица 59 Изменение относительно исходного уровня общих показателей согласно WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (n = 25)	-4,5 (8,7)	-8,6 (12,6)	-13,4 (13,9)	-18,4 (19,4)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 20)	-7,8 (12,2)	-10,5 (13,3)	-15,5 (16,3)	-21,5 (17,7)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 23)	-11,5 (10,8)	-15,2 (11,5)	-20,6 (13,1)	-25,6 (13,8)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 24)	-7,4 (15,0)	-16,8 (18,1)	-21,6 (17,7)	-27,4 (19,1)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 19)	-11,6 (11,4)	-19,1 (16,5)	-31,3 (18,8)	-36,6 (21,8)

10

Таблица 60 Изменение относительно исходного уровня общей оценки субъектом показателей стадии заболевания от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
---------	--------------------	--------------------	--------------------	---------------------

Плацебо (<i>n</i> = 25)	-7,3 (9,1)	-15,1 (14,1)	-20,1 (13,8)	-24,4 (18,4)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 20)	-10,7 (11,7)	-18,5 (14,0)	-24,8 (20,5)	-28,9 (21,4)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 23)	-14,3 (17,5)	-20,9 (16,1)	-25,9 (18,3)	-32,8 (18,0)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 24)	-10,1 (11,9)	-21,0 (16,1)	-25,0 (16,9)	-34,1 (18,4)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 19)	-11,5 (11,9)	-24,7 (17,3)	-35,9 (19,1)	-43,1 (20,0)

Таблица 61 Изменение относительно исходного уровня показателей оценки субъектом боли от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (СО) в мм	Неделя 4 (СО) в мм	Неделя 8 (СО) в мм	Неделя 12 (СО) в мм
Плацебо (<i>n</i> = 25)	-5,0 (7,7)	-10,8 (10,5)	-13,6 (12,5)	-18,9 (18,5)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 20)	-9,8 (10,0)	-12,4 (12,2)	-21,2 (15,9)	-25,8 (18,5)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 23)	-10,0 (13,4)	-12,2 (10,2)	-18,1 (15,0)	-23,0 (15,0)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 24)	-9,2 (13,6)	-18,6 (18,6)	-21,3 (18,9)	-30,3 (22,0)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (<i>n</i> = 19)	-13,3 (13,7)	-23,1 (20,9)	-33,1 (20,5)	-39,9 (23,8)

5 Клинические данные всех субъектов, в том числе субъектов-добровольцев и субъектов, привлеченных третьей стороной, компанией, предоставляющей услуги по набору пациентов для клинических исследований, показаны в таблицах 62-69.

Таблица 62 Демографические данные и характеристики пациента на исходном

10 уровне

Характеристика	4,375 мг/колени, 2 р/сут, (<i>n</i> = 49)	8,75 мг/колени, 2 р/сут, (<i>n</i> = 54)	17,5 мг/колени, 2 р/сут, (<i>n</i> = 52)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 48)	Плацебо (<i>n</i> = 48)
Средний возраст (диапазон)	56,0 (43-69)	58,8 (44-71)	58,8 (43-71)	59,7 (49-72)	56,1 (44-69)
Женщины (%)	40 (81,6%)	43 (79,6%)	42 (80,8%)	38 (79,2%)	41 (85,4%)
Мужчины (%)	9 (18,4%)	11 (20,4%)	10 (19,2%)	10 (20,8%)	7 (14,6%)
Уроженцы Азии	100%	100%	100%	100%	100%
Среднее значение ± СО показателя боли согласно WOMAC	61,1 (±11,5)	62,0 (±11,2)	62,2 (±12,0)	61,6 (±11,7)	61,6 (±11,5)
Среднее значение ± СО показателя скованности суставов согласно WOMAC	48,8 (±19,2)	55,3 (±14,4)	52,3 (±15,8)	51,6 (±21,4)	50,9 (±18,0)
Среднее значение ± СО показателя сложности выполнения повседневных действий согласно WOMAC	59,3 (±14,5)	60,5 (±9,4)	59,8 (±12,4)	60,9 (±12,2)	58,9 (±14,7)
Среднее значение ± СО показателя общей	66,8 (±14,8)	69,0 (±9,3)	66,9 (±11,6)	71,4 (±12,1)	66,3 (±11,8)

оценки пациентом согласно WOMAC					
---------------------------------	--	--	--	--	--

Таблица 63 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	61,6 (58,4, 64,8)	39,0 (33,6, 44,4)	-22,6 (-27,7, -17,5)	-36,7%	-	4,5%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	61,6 (58,3, 64,9)	36,3 (31,3, 41,3)	-25,4 (-30,4, -20,4)	-41,2%	-4,5%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут, (n = 49)	61,1 (57,9, 64,3)	35,5 (30,5, 40,5)	-25,6 (-30,8, -20,5)	-41,9%	-5,2%	-0,7%	-	-	-	-
8,75 мг/колено 2 р/сут, (n = 54)	62,0 (59,0, 65,0)	33,4 (29,1, 37,7)	-28,6 (-33,2, -24,0)	-46,1%	-9,4%	-4,9%	-6,0 (-12,9, 0,9)	0,0915	-3,2 (-10,0, 3,6)	0,3582
17,5 мг/колено, 2 р/сут, (n = 52)	62,1 (58,8, 65,4)	30,5 (26,2, 34,8)	-31,7 (-36,6, -26,8)	-51,0%	-14,3%	-9,8%	-9,1 (-16,3, -1,9)	0,0152	-6,3 (-13,4, 0,8)	0,0868

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Таблица 64 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	50,9 (47,7, 54,1)	34,4 (28,7, 40,1)	-16,5 (-22,9, -10,1)	-32,4%	-	6,9%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	51,6 (45,6, 57,6)	31,3 (25,7, 36,9)	-20,3 (-25,8, -14,8)	-39,3%	-6,9%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут, (n = 49)	48,8 (43,4, 54,2)	31,9 (26,7, 37,1)	-16,9 (-22,6, -11,2)	-34,6%	-2,2%	4,7%	-	-	-	-
8,75 мг/колено 2 р/сут, (n = 54)	55,3 (51,5, 59,1)	32,0 (27,2, 36,8)	-23,3 (-28,5, -18,1)	-42,1%	-9,7%	-2,8%	-6,7 (-15,0, 1,6)	0,1157	-3,0 (-10,6, 4,6)	0,4461
17,5 мг/колено, 2 р/сут, (n = 52)	53,3 (49,0, 57,6)	28,1 (23,8, 32,4)	-25,2 (-31,2, -19,2)	-47,3%	-14,9%	-8,0%	-8,6 (-17,4, 0,2)	0,0587	-4,9 (-13,1, 3,3)	0,2460

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 65 Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC* 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	58,9 (54,7, 63,1)	36,9 (31,4, 42,4)	-21,9 (-27,4, -16,4)	-37,2%	-	4,3 %	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	60,9 (57,4, 64,3)	35,7 (30,4, 41,0)	-25,3 (-30,7, -19,9)	-41,5%	-4,3%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колени 2 р/сут, (n = 49)	59,3 (55,2, 63,4)	33,9 (29,1, 38,7)	-25,4 (-30,4, -20,4)	-42,8%	-5,6%	-1,3%	-	-	-	-
8,75 мг/колени 2 р/сут, (n = 54)	60,5 (58,0, 63,0)	32,6 (27,9, 37,3)	-27,9 (-32,9, -22,9)	-46,1%	-8,9%	-4,6%	-6,0 (-13,4, 1,4)	0,1157	-2,7 (-10,1, 4,7)	0,4781
17,5 мг/колени, 2 р/сут, (n = 52)	59,8 (56,4, 63,2)	28,3 (24,2, 32,4)	-31,4 (-36,6, -26,1)	-52,5%	-15,3%	-11,0%	-9,5 (-17,1, -1,9)	0,0164	-6,2 (-13,8, 1,4)	0,1126

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Таблица 66: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня общих показателей согласно WOMAC* на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	58,8 (55,0, 62,6)	37,5 (32,1, 42,9)	-21,3 (-26,7, -15,9)	-36,2%	-	5,1%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	60,3 (57,2, 63,4)	35,4 (30,3, 40,5)	-24,9 (-30,0, -19,8)	-41,3%	-5,1%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колени 2 р/сут, (n = 49)	59,4 (55,7, 63,1)	34,0 (29,3, 38,7)	-25,4 (-30,1, -20,7)	-42,8%	-6,6%	-1,5%	-	-	-	-
8,75 мг/колени 2 р/сут, (n = 54)	60,4 (57,9, 62,9)	32,7 (28,2, 37,2)	-27,7 (-32,5, -22,9)	-45,9%	-9,7%	-4,6%	-6,4 (-13,5, 0,7)	0,0818	-2,8 (-9,9, 4,3)	0,4297
17,5 мг/колени, 2 р/сут, (n = 52)	59,5 (56,4, 62,6)	28,6 (24,5, 32,7)	-30,9 (-36,0, -25,8)	-51,9%	-15,7%	-10,6%	-9,6 (-17,0, -2,2)	0,0123	-6,0 (-13,2, 1,2)	0,1095

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.

Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 67: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня общей оценки субъектом показателей стадии заболевания

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	66,3 (63,0, 69,6)	35,8 (30,8, 40,8)	-30,4 (-35,7, -25,1)	-45,9%	-	0,7%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	71,4 (68,0, 74,8)	38,1 (32,7, 43,5)	-33,3 (-39,1, -27,5)	-46,6%	-0,7%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут, (n = 49)	66,8 (62,7, 70,9)	32,1 (27,1, 37,1)	-34,7 (-40,6, -28,8)	-51,9%	-6,0%	-5,3%	-	-	-	-
8,75 мг/колено 2 р/сут, (n = 54)	69,0 (66,5, 71,5)	32,4 (27,5, 37,3)	-36,6 (-41,7, -31,5)	-53,0%	-7,1%	-6,4%	-6,2 (-13,6, 1,2)	0,1072	-3,4 (-11,0, 4,4)	0,3957
17,5 мг/колено, 2 р/сут, (n = 52)	67,0 (63,8, 70,1)	28,7 (24,0, 33,4)	-38,3 (-43,2, -33,2)	-57,2%	-11,3%	-10,6%	-7,9 (-15,2, -0,6)	0,0374	-5,1 (-12,8, 2,6)	0,1970

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.
 Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

5 Таблица 68: Анализ эффективности изменения относительно исходного уровня показателей оценки субъектом боли на неделе 12

Когорта	Исходный уровень (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Неделя 12 (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	Изменения относительно исходного уровня (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	% улучшения по сравнению с			Разница относительно плацебо (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина	Разница относительно перорального ибупрофена (рассчитанное по МНК среднее значение и 95% ДИ)	р-величина
				исходным уровнем	плацебо	пероральным ибупрофеном				
Плацебо (n = 48)	65,1 (61,9, 68,3)	41,0 (35,4, 46,6)	-24,1 (-29,6, -18,6)	-37,0%	-	8,4%	-	-	-	-
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	67,1 (63,7, 70,5)	36,6 (31,3, 41,9)	-30,5 (-35,7, -25,3)	-45,4%	-8,4%	-	-	-	-	-
4,375 мг/колено 2 р/сут, (n = 49)	63,2 (59,6, 66,8)	37,5 (32,3, 42,7)	-25,6 (-30,9, -20,3)	-40,5%	-3,5%	4,9%	-	-	-	-
8,75 мг/колено 2 р/сут, (n = 54)	64,9 (61,9, 67,9)	33,5 (29,0, 38,0)	-31,4 (-37,0, -25,8)	-48,4%	-11,4%	-3,0%	-7,2 (-15,1, -0,7)	0,0762	-0,8 (-8,4, 6,8)	0,8333
17,5 мг/колено, 2 р/сут, (n = 52)	64,5 (61,3, 67,5)	30,0 (25,6, 34,2)	-34,6 (-39,7, -29,5)	-53,6%	-16,6%	-8,2%	-10,5 (-18,1, -2,9)	0,0083	-4,1 (-11,4, 3,3)	0,2788

*2 р/сут = два раза в сутки; WOMAC = университеты Западного Онтарио и МакМастера.
 Диапазон шкалы составлял от 0 до 100 мм с более низким показателем в качестве лучшего. *Отрицательные цифры означают улучшение.

Таблица 69: Анализ эффективности согласно общему впечатлению субъекта об изменениях (SGIC), общей оценки исследователем стадии заболевания (IGADS) и оценки исследователем ответа на терапию (IART) на неделе 12

		Плацебо (n = 48)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 49)	8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 54)	17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 52)
SGIC	Хорошо и очень хорошо	29,2%	47,9%	32,7%	46,3%	61,5%
	Удовлетворительно	43,8%	43,8%	57,1%	37,0%	32,7%
	Плохо и очень плохо	27,1%	8,3%	10,2%	16,7%	5,8%
IGADS	Хорошо и очень хорошо	31,3%	39,6%	40,8%	48,1%	63,5%
	Удовлетворительно	54,2%	56,3%	51,0%	44,4%	34,6%
	Плохо и очень плохо	12,5%	4,1%	8,2%	7,4%	1,9%
IART	Хорошо и очень хорошо	29,2%	47,9%	40,8%	50,0%	61,5%
	Удовлетворительно	37,5%	43,8%	49,0%	37,0%	34,6%
	Плохо и очень плохо	33,3%	8,3%	10,2%	13,0%	3,8%

5 Как видно по уменьшению выраженности боли, скованности, тяжести функциональной способности при оценке пациентом показателей боли по подшкале WOMAC (VAS), общих показателей согласно WOMAC, при общей оценки субъектом показателей стадии заболевания (SGADS) и оценки субъектом показателей боли (SPA), 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может уменьшать признаки и симптомы

10 остеоартрита дозозависимым образом. 17,5 мг/колени 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут, проявляет значительно более высокую эффективность, чем плацебо, и более высокую эффективность, чем пероральный ибупрофен (3 × 400 мг/сут), но не значительно более высокую (таблица 70).

15 Таблица 70 Разница между 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионатом, 17,5 мг, 2 р/сутки, пероральным ибупрофеном (3 × 400 мг) и плацебо при оценке с применением шести подшкал

Одна когорта относительно другой когорты	Боль согласно WOMAC	Скованность суставов согласно WOMAC	Функциональная способность согласно WOMAC	Общая оценка согласно WOMAC	SGADS	SPA
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг, n = 48) относительно плацебо (n = 48)	-2,8 мм	-3,8 мм	-3,4 мм	-3,6 мм	-2,9 мм	-6,4 мм

17,5 мг/колесо, 2 р/сут 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат (n = 52) относительно плацебо (n = 48)	-9,1 мм (p-величина = 0,0152)	-8,6 мм (p-величина = 0,0587)	-9,5 мм (p-величина = 0,0164)	-9,6 мм (p-величина = 0,0152)	-7,9 мм (p-величина = 0,0374)	-10,5 мм (значение p = 0,0083)
17,5 мг/колесо, 2 р/сут 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат (n = 52) относительно перорального ибупрофена (3 × 400 мг, n = 48)	-6,3 мм	-4,9 мм	-6,1 мм	-6,0 мм	-5,0 мм	-4,1 мм

Показатели WOMAC для перорального ибупрофена продемонстрировали некоторое улучшение по сравнению с плацебо, но не значительное, однако результаты общего впечатления субъекта об изменениях (SGIC), общей оценки исследователем стадии заболевания (IGADS) и оценки исследователем ответа на терапию (IART) четко показали, что пероральный ибупрофен намного лучше, чем плацебо. В целом, согласно общему впечатлению субъекта об изменениях, общей оценке исследователем стадии заболевания и оценке исследователем ответа на терапию на неделе 12: 17,5 мг/колесо 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут > 8,75 мг/колесо 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут ~ пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) > 4,375 мг/колесо 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут > плацебо. Для пожилых субъектов система оценки VAS WOMAC может быть трудной при применении, для оценки эффективности им может быть намного легче использовать «очень хорошо, хорошо, удовлетворительно, плохо или очень плохо». Причина различия между субъектами-добровольцами и субъектами, привлеченными третьей стороной, неизвестна.

Согласно дизайну фазы 3 все субъекты получали плацебо в течение от 2 до 3 недель в период скрининга с применением метода слепого наблюдения за субъектами, при этом субъекты, ответ которых на прием плацебо превышал 25% улучшение среднего значения показателя боли по подшкале индекса выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера [WOMAC] от момента скринингового визита до дня 1, были исключены из исследования для минимизирования эффекта плацебо и получения истинной эффективности.

Основываясь на приведенных выше клинических данных, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может представлять собой первый трансдермальный НПВС с более высокой эффективностью, чем пероральные НПВС, при этом его можно использовать каждый день благодаря небольшим побочным эффектам и высокой эффективности.

Облегчение признаков и симптомов со временем становится все лучше и лучше, и

начало облегчения признаков и симптомов наступает быстро, как показано в приведенных ниже таблицах 71-76.

Таблица 71 Изменение относительно исходного уровня показателей боли по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (<i>n</i> = 48)	-6,7 (10,3)	-12,6 (12,8)	-19,8 (16,4)	-22,6 (18,1)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 48)	-9,1 (13,2)	-12,1 (15,5)	-19,2 (17,2)	-25,4 (17,8)
4,375 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 49)	-8,7 (10,7)	-13,1 (13,4)	-19,2 (14,7)	-25,6 (18,4)
8,75 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 54)	-9,5 (13,2)	-15,4 (14,4)	-21,7 (15,9)	-28,6 (17,2)
17,5 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 52)	-10,2 (11,4)	-17,3 (14,3)	-27,0 (17,5)	-31,7 (18,6)

Таблица 72 Изменение относительно исходного уровня показателей скованности по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (<i>n</i> = 48)	-4,1 (11,0)	-7,4 (16,5)	-13,8 (19,2)	-16,5 (22,8)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 48)	-9,3 (15,8)	-11,1 (17,0)	-15,9 (18,9)	-20,3 (19,4)
4,375 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 49)	-3,3 (13,0)	-8,8 (14,7)	-12,5 (18,5)	-16,9 (20,3)
8,75 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 54)	-9,2 (11,5)	-12,8 (15,4)	-18,1 (17,5)	-23,3 (19,6)
17,5 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 52)	-9,2 (15,2)	-12,5 (19,0)	-21,1 (21,7)	-25,2 (22,2)

Таблица 73 Изменение относительно исходного уровня показателей сложности выполнения повседневных действий по подшкале WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (<i>n</i> = 48)	-6,2 (10,3)	-11,0 (14,2)	-18,5 (18,4)	-21,9 (19,5)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (<i>n</i> = 48)	-10,2 (15,0)	-12,5 (16,3)	-18,8 (18,2)	-25,3 (19,2)
4,375 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 49)	-7,3 (13,8)	-13,2 (13,5)	-20,0 (15,5)	-25,4 (17,7)
8,75 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 54)	-9,0 (12,6)	-16,0 (14,7)	-22,4 (16,4)	-27,9 (18,6)
17,5 мг/колено, 2 р/сут (<i>n</i> = 52)	-9,5 (11,6)	-15,3 (15,7)	-25,2 (18,3)	-31,4 (19,3)

Таблица 74 Изменение относительно исходного уровня общих показателей согласно WOMAC* от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (<i>n</i> = 48)	-6,1 (9,8)	-11,1 (13,60)	-18,4 (17,7)	-21,3 (19,2)
Пероральный ибупрофен	-9,9 (14,0)	-12,3 (15,5)	-18,6 (17,3)	-24,9 (18,1)

(3 × 400 мг) (n = 48)				
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 49)	-7,9 (12,1)	-13,5 (12,4)	-20,0 (15,3)	-25,4 (16,9)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 54)	-9,1 (12,0)	-15,6 (14,0)	-21,8 (15,6)	-27,7 (17,8)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 52)	-9,5 (11,1)	-15,4 (15,0)	-25,1 (17,8)	-30,9 (18,7)

Таблица 75 Изменение относительно исходного уровня общей оценки субъектом показателей стадии заболевания от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (n = 48)	-9,0 (14,6)	-17,6 (17,0)	-25,3 (17,6)	-30,4 (18,8)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	-13,9 (16,3)	-20,0 (16,6)	-26,8 (19,0)	-33,3 (20,4)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 49)	-10,6 (16,3)	-19,7 (17,1)	-27,8 (19,7)	-34,7 (21,1)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 54)	-10,8 (10,8)	-19,8 (14,3)	-28,4 (17,2)	-36,6 (19,0)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 52)	-10,4 (14,2)	-22,1 (18,1)	-30,6 (18,9)	-38,3 (18,6)

5 Таблица 76 Изменение относительно исходного уровня показателей оценки субъектом боли от недели 2 до недели 12

Когорта	Неделя 2 (CO) в мм	Неделя 4 (CO) в мм	Неделя 8 (CO) в мм	Неделя 12 (CO) в мм
Плацебо (n = 48)	-9,2 (13,2)	-13,9 (15,1)	-20,2 (17,0)	-24,1 (19,7)
Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (n = 48)	-11,5 (15,2)	-14,2 (16,6)	-25,0 (16,9)	-30,5 (18,3)
4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 49)	-9,6 (13,3)	-13,8 (13,0)	-19,3 (17,5)	-25,6 (18,9)
8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 54)	-10,4 (11,8)	-15,9 (16,0)	-22,3 (16,8)	-31,4 (21,0)
17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 52)	-11,4 (12,3)	-19,6 (17,0)	-27,8 (18,9)	-34,6 (19,1)

4.12. Сводные данные по безопасности

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, приведены в таблице 77. Частота
10 нарушений со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, нарушений со
стороны нервной системы, нарушений со стороны органов дыхания, грудной клетки и
средостения, инфекционных и паразитарных заболеваний, травм, отравлений и осложнений,
вызванных проведением исследовательских процедур, исследований, нарушений со
15 стороны кожи и подкожной клетчатки, психических расстройств, нарушений со стороны
обмена веществ и питания, нарушений со стороны органов зрения, нарушений со стороны
органа слуха и равновесия, нарушений со стороны репродуктивной системы и молочных
желез, нарушений со стороны сосудов, нарушений со стороны крови и лимфатической
системы, нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, положительного анализ кала
на скрытую кровь, осложнений в месте введения препарата, нежелательных явлений,
20 возникших в ходе лечения, и умеренных нежелательных явлений показана в таблицах 78-

97. Несколько серьезных нежелательных явлений, возникших в ходе лечения, представлены в таблицах 97-100.

Таблица 77 Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (любой причинной обусловленности)

		Плацебо (n = 69)	Пероральный ибупрофен (3x400 мг) (n = 71)	4,375 мг/колени, 2 р/сут (n = 71)	8,75 мг/колени, 2 р/сут (n = 70)	17,5 мг/колени, 2 р/сут (n = 70)	Всего (n = 351)
Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения	Явления	60	87	68	71	52	338
	Субъекты	41 (59,4%)	42 (59,2%)	41 (57,7%)	39 (55,7%)	30 (42,9%)	193 (55,0%)
Тяжелые нежелательные явления, возникшие в ходе лечения	Явления	1	1	1	1	0	4
	Субъекты	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	4 (1,1%)
Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения	Явления	1	1	1	1	0	4
	Субъекты	1 (1,4%)	1 (1,4%)	1 (1,4)	1 (1,4)	0	4 (1,1%)
Временное прекращение лечения вследствие нежелательных явлений	Явления	1	0	1	1	0	3
	Субъекты	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	3 (0,9%)
Временное прекращение исследования вследствие нежелательных явлений	Явления	0	0	1	0	1	2
	Субъекты	0	0	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	2 (0,6%)
Приводит к смерти		0	0	1 (1,4%)	0	0	1 (0,3%)
Требуется госпитализация	Явления	1	1	0	1	0	3
	Субъекты	1 (1,4%)	1 (1,4%)	0	1 (1,4%)	0	3 (0,9%)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес	Явления	20	17	16	12	14	79
	Субъекты	20 (29,0%)	14 (19,7%)	11 (15,5%)	10 (14,3)	11 (15,7)	66 (18,8%)
Локальные кожные реакции вокруг подвергаемых лечению колен	Явления	2	0	1	1	5	9
	Субъекты	2 (2,9%)	0	1 (1,4%)	1 (1,4%)	4 (5,7%)	8 (2,3%)

Таблица 78 Частота нарушений со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
В целом	3 (4,3%)[3]	7 (9,9%)[9]	3 (4,2%)[3]	7 (10,0%)[7]	6 (8,6%)[8]	26 (7,4%)[29]
Боль в спине	1 (%) [1]	2 (2,8%)[2]	1 (%) [1]	2 (%) [2]	1 (%) [1]	7 (2,0%)[7]
Боль в конечности	1 (%) [1]	3 (4,2%)[5]	---	1 (%) [1]	1 (%) [1]	6 (1,7%)[8]
Артралгия	---	---	---	---	---	---
Боль в шее	1 (%) [1]	---	1 (%) [1]	3 (%) [3]	1 (%) [1]	6 (1,7%)[6]
Миалгия	---	---	---	---	---	---
Скелетно-мышечная боль	---	---	1 (%) [1]	---	1 (%) [2]	2 (0,6%)[3]
Отек сустава	---	---	---	---	---	---

Скелетно-мышечная скованность	---	---	---	---	---	---
Боль в паху	---	---	---	---	---	---
Скованность суставов	---	1 (1,4%)[1]	---	1 (%) [1]	---	2 (0,6%)[2]
Мышечные спазмы	---	1 (1,4%)[1]	---	---	2 (%) [3]	3 (0,9%)[4]
Скелетно-мышечная боль в груди	---	---	---	---	---	---
N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений						

Таблица 79 Частота нарушений со стороны нервной системы

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны нервной системы	4 (5,8%)[5]	5 (7,0%)[6]	1 (1,4%)[1]	7 (10,0%)[8]	2 (2,9%)[2]	19 (5,4%)[22]
Головная боль	2 (2,9%)[3]	4 (5,6%)[5]	1 (1,4%)[1]	4 (5,7%)[6]	1 (1,4%)[1]	12 (3,4%)[16]
Головокружение	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	6 (1,7%)[6]
Гипестезия	---	---	---	1 (1,4%)[1]	---	1 (0,3%)[1]
Ишиалгия	---	---	---	---	---	---
Мигрень	---	---	---	---	---	---
Парестезия	---	---	---	---	---	---
Синусовая головная боль	---	---	---	---	---	---
N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений						

Таблица 80 Частота нарушений со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	3 (4,3%)[3]	5 (7,9%)[5]	6 (8,5%)[6]	3 (4,3%)[3]	2 (2,9%)[2]	19 (5,4%)[19]
Боль в ротоглотке	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (1,4%)[2]	2 (1,4%)[2]	---	6 (1,7%)[6]
Застой в легких	---	---	---	---	---	---
Кашель	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,9%)[2]	5 (1,4%)[5]
Ринорея	---	---	1 (1,4%)[1]	---	---	1 (0,3%)[1]
Раздражение в горле	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (2,8%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	5 (1,4%)[5]
Хроническое обструктивное заболевание легких	---	---	---	---	---	---
Эритема глотки	---	---	---	---	---	---
Сезонный ринит	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (0,3%)[1]
Заложенность пазух	---	---	---	---	---	---
Чихание	---	---	---	---	---	---
Носовое кровотечение	---	---	---	---	---	---
Заложенность носа	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (0,3%)[1]
N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений						

Таблица 81 Частота инфекционных и паразитарных заболеваний

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Инфекционные и паразитарные заболевания	14 (20,2%)[14]	31 (43,7%)[32]	23 (32,4%)[24]	20 (28,6%)[20]	13 (18,6%)[14]	100 (28,5%)[105]
Назофарингит	---	---	---	---	---	---
Бронхит	---	---	---	---	---	---
Грипп	1 (1,4%)[1]	---	3 (4,2%)[3]	1 (1,4%)[1]	---	5 (1,4%)[5]
Синусит	---	---	---	---	---	---
Дивертикулит	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (0,3%)[1]
Ларингит	---	---	---	---	---	---
Онихомикоз	---	---	---	---	---	---
Бактериальная инфекция кожи	-----	1 (1,4%)[1]	---	1 (1,4%)[1]	---	2 (0,6%)[2]
Инфекция верхних дыхательных путей	7 (10,1%)[7]	15 (21,1%)[16]	11 (1,5%)[12]	12 (15,7%)[12]	5 (7,1%)[5]	50 (14,2%)[52]
Инфекция мочевыводящих путей	6 (8,7%)[6]	10 (14,1%)[11]	8 (11,3%)[8]	6 (8,6%)[6]	8 (11,4%)[9]	38 (10,8%)[40]
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	---	---	---	---	---	---
Инфекция, вызванная Клостридиум диффициле	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (0,3%)[1]
Пневмония	---	---	---	---	---	---
Зубная инфекция	---	3 (4,2%)[3]	---	1 (1,4%)[1]	---	4 (1,1%)[4]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 82 Частота травм, отравлений и осложнений, вызванных проведением

5 исследовательских процедур

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колесо, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропионата/ колесо, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением исследовательских процедур	2 (2,9%)[2]	3 (4,2%)[4]	3 (4,2%)[3]	---	---	8 (2,3%)[9]
Падение	1 (1,4%)[1]	---	1 (1,4%)[1]	---	---	2 (0,6%)[2]
Растяжение связок	---	1 (1,4%)[2]	---	---	---	1 (0,3%)[2]
Ушиб	1 (1,4%)[1]	2 (2,8%)[2]	2 (2,8%)[2]	---	---	5 (1,4%)[5]
Укус членистоногих	---	---	---	---	---	---
Эпикондилит	---	---	---	---	---	---
Контузия глаза	---	---	---	---	---	---
Укус животного	---	---	---	---	---	---
Растяжение мышц с эксфолиацией	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 83 Частота исследований

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропионат а/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Исследования	3 (4,3%)[3]	3 (4,2%)[3]	11 (15,5%)[11]	5 (7,1%)[5]	1 (1,4%)[1]	23 (6,6%)[23]
Повышенный уровень лактатдегидрогеназы в крови	---	---	---	1 (1,4%)[1]	---	1 (0,3%)[1]
Повышенный уровень гамма- глутамилтрансферазы	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (2,8%)[2]	---	---	4 (1,1%)[4]
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	3 (0,9%)[3]
Повышенный уровень щелочной фосфатазы в крови	---	---	1 (1,4%)[1]	---	---	1 (0,3%)[1]
Повышенный уровень калия в крови	---	---	---	---	---	---
Повышенное количество эозинофилов	---	---	---	---	---	---
Повышенный уровень трансаминаз	---	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	2 (0,6%)[1]
Пониженное количество лейкоцитов	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,8%)[2]	2 (2,9%)[2]	---	5 (1,4%)[5]
Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	3 (4,2%)[3]	---	1 (1,4%)[1]	6 (1,7%)[6]
Повышенный уровень билирубина в крови	---	---	1 (1,4%)[1]	---	---	1 (0,3%)[1]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 84 Частота нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	4 (5,8%)[4]	2 (2,8%)[2]	2 (2,8%)[2]	1 (1,4%)[1]	5 (7,1%)[6]	14 (4,0%)[15]
Раздражение кожи	3 (1,4%)[3]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	3 (1,4%)[4]	9 (2,6%)[10]
Контактный дерматит	---	---	---	---	---	---
Эритема	---	---	---	---	---	---
Псориаз	---	---	---	---	---	---
Отек лица	---	---	---	---	---	---
Сыпь	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	2 (4,2%)[2]	5 (1,4%)[5]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 85 Частота психических расстройств

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Психические расстройства	1 (1,4%) [1]	---	---	---	---	1 (0,3%)[1]
Бессонница	1 (1,4%) [1]	---	---	---	---	---
Депрессия	---	---	---	---	---	---
Эмоциональное расстройство	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 86 Частота нарушений со стороны обмена веществ и питания

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	8 (11,6%)[8]	8 (11,3%)[8]	6 (8,5%)[7]	8 (12,9%)[8]	9 (11,4%)[9]	39 (11,1%)[40]
Задержка жидкости	---	---	---	---	---	---
Подагра	---	---	---	---	1 (1,4%)[1]	1 (0,3%)[1]
Гиперхолестеринемия	4 (5,8%) [4]	5 (7,0%) [5]	1 (1,4%) [1]	5 (7,1%) [5]	2 (2,9%) [2]	17 (4,8%)[17]
Гипертриглицеридемия	4 (5,8%) [4]	3 (4,2%) [3]	5 (7,0%) [6]	3 (4,3%) [3]	6 (8,6%) [6]	21 (6,0%)[22]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 87 Частота нарушений со стороны органов зрения

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны органов зрения	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (1,4%)[1]
Боль в глазах	---	---	---	---	---	---
Деструкция стекловидного тела	---	---	---	---	---	---
Плавающие помутнения в стекловидном теле	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (1,4%)[1]
Конъюнктивит	---	---	---	---	---	---
Эритема века	---	---	---	---	---	---
Отек века	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

5

Таблица 88 Частота нарушений со стороны органа слуха и равновесия

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропионата/ колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
--	---------------------------------	--	--	---	---	--------------------

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	---	---	1 (1,4%)[1]	2 (2,9%)[2]	---	3 (0,9%)[3]
Боль в ухе	---	---	1 (%) [1]	---	---	---
Вестибулярное головокружение	---	---	---	2 (%) [2]	---	---
Серная пробка	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 89 Частота нарушений со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	---	---	---	---	---	---
Дисменорея	---	---	---	---	---	---
Предменструальная боль	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

5 Таблица 90 Частота нарушений со стороны сосудов

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны сосудов	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (2,9%)[2]	---	4 (1,1%)[4]
Гипертензия	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	3 (0,9%)[3]
Тромбоз	---	---	---	1 (1,4%)[1]	---	1 (0,3%)[1]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 91 Частота нарушений со стороны крови и лимфатической системы

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	---	---	---	---	---	---
Нейтропения	---	---	---	---	---	---

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 92 Частота нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	10 (14,5%)[10]	15 (21,1%)[17]	3 (4,2%)[3]	10 (14,3%)[11]	4 (5,7%)[5]	42 (12,0%)[46]
Зубная боль	4 (5,8%)[4]	3 (4,2%)[4]	2 (2,8%)[2]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	11 (3,1%)[12]
Запор	---	1 (1,4%)[1]	---	---	1 (1,4%)[1]	2 (0,6%)[2]
Диарея	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,9%)[2]	---	5 (1,4%)[5]
Карис зубов	---	1 (1,4%)[1]	---	---	---	1 (0,3%)[1]
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	---	2 (2,8%)[2]	---	---	---	2 (0,6%)[2]
Дискомфорт в животе	2 (2,9%)[2]	3 (4,2%)[3]	---	3 (4,3%)[4]	1 (1,4%)[1]	9 (2,6%)[10]
Боль в животе	---	---	---	---	---	---
Боль в верхней части живота	1 (2,9%)[1]	4 (5,6%)[5]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[2]	8 (2,3%)[10]
Тошнота	1 (2,9%)[1]	---	---	3 (4,3%)[3]	---	4 (1,1%)[4]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 93 Частота положительного анализа кала на скрытую кровь

	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Частота положительного анализа кала на скрытую кровь	10	9	6	6	5	36
Субъекты с положительным анализом кала на скрытую кровь	10 (14,5%)	8 (11,3%)	5 (7,0%)	5 (7,1%)	5 (7,1%)	33 (9,4%)

Таблица 94 Частота осложнений в месте введения препарата

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колени, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Осложнения в месте введения препарата	2 (2,9%)[2]	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	4 (5,7%)[4]	8 (2,3%) [8]
Боль	-	---	---	---	---	---
Сыпь на месте применения	1 (1,4%)[1]	---	---	---	3 (4,3%)[3]	4 (1,1%)[4]
Парестезия на месте применения	---	---	---	---	---	---
Анестезия на месте применения	---	---	---	---	---	---
Боль в месте применения	---	---	---	---	---	---
Зуд на месте применения	---	---	---	---	---	---
Утомляемость	---	---	---	---	---	---

Боль в месте инъекции	---	---	---	---	---	---
Раздражение на месте применения	1 (1,4%)[1]	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	4 (1,1%)[4]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 95 Частота нежелательных явлений, возникших в ходе лечения (возможно, вероятно или определенно связанных с исследуемым лекарственным препаратом)

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/коллено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/коллено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/коллено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Общее количество нежелательных явлений	33 (47,8%)[34]	33 (46,5%)[36]	24 (33,8%)[26]	29 (41,4%)[34]	25 (35,7%)[25]	144 (41,0%)[155]
Осложнения в месте введения препарата	2 (2,9%)[2]	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	4 (5,7%)[4]	8 (2,3%)[8]
Боль	-	---	---	---	---	---
Сыпь на месте применения	1 (1,4%)[1]	---	---	---	3 (4,3%)[3]	4 (1,1%)[4]
Парестезия на месте применения	---	---	---	---	---	---
Анестезия на месте применения	---	---	---	---	---	---
Боль в месте применения	---	---	---	---	---	---
Зуд на месте применения	---	---	---	---	---	---
Утомляемость	---	---	---	---	---	---
Боль в месте инъекции	---	---	---	---	---	---
Раздражение на месте применения	1 (1,4%)[1]	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	4 (1,1%)[4]
Положительный анализ кала на скрытую кровь	10 (14,5%)[10]	8 (11,3%)[9]	5 (7,0%)[6]	5 (7,1%)[6]	5 (7,1%)[5]	33 (9,4)[36]
Боль в верхней части живота	1 (2,9%)[1]	4 (5,6%)[5]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[2]	8 (2,3%)[10]
Дискомфорт в животе	2 (2,9%)[2]	3 (4,2%)[3]	---	3 (4,3%)[4]	1 (1,4%)[1]	9 (2,6%)[10]
Пониженное количество лейкоцитов	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,8%)[2]	2 (2,9%)[2]	---	5 (1,4%)[5]
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	---	2 (2,8%)[2]	---	---	---	2 (0,6%)[2]
Дискомфорт в животе	2 (2,9%)[2]	3 (4,2%)[3]	---	3 (4,3%)[4]	1 (1,4%)[1]	9 (2,6%)[10]
Гипертриглицеридемия	4 (5,8%)[4]	3 (4,2%)[3]	5 (7,0%)[6]	3 (4,3%)[3]	6 (8,6%)[6]	21 (6,0%)[22]
Повышенный уровень гамма- глутамилтрансферазы	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (2,8%)[2]	---	---	4 (1,1%)[4]
Повышенный уровень аланинаминотрансферазы	---	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	---	3 (0,9%)[3]
Повышенный уровень аспартатаминотрансферазы	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	3 (4,2%)[3]	---	1 (1,4%)[1]	6 (1,7%)[6]
Головная боль	2 (2,9%)[3]	4 (5,6%)[5]	1 (1,4%)[1]	4 (5,7%)[6]	1 (1,4%)[1]	12 (3,4%)[16]
Головокружение	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	6 (1,7%)[6]
Раздражение в горле	1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	2 (2,8%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	5 (1,4%)[5]
Диарея	2 (2,9%)[2]	1 (1,4%)[1]	---	2 (2,9%)[2]	---	5 (1,4%)[5]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 96 Частота умеренных нежелательных явлений

Системно-органный класс Предпочтительный термин употребления	Плацебо, 2 р/сут (N = 69)	Пероральный ибупрофен (3 × 400 мг) (N = 71)	4,375 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 71)	8,75 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	17,5 мг 2- (диэтиламино)этил-2-(4- изобутилфенил)пропиона та/колено, 2 р/сут (N = 70)	Всего (N = 351)
Общее количество нежелательных явлений	3 (4,3%)[3]	6 (8,4%)[6]	3 (4,2%)[3]	4 (5,7%)[4]	---	16 (4,6%)[16]
Гастроэнтерит			1 (1,4%)[1]			1 (0,3%)[1]
Инфекция верхних дыхательных путей		1 (1,4%)[1]	1 (1,4%)[1]	4 (1,4%)[4]		6 (1,7%)[6]
Раздражение кожи		1 (1,4%)[1]				1 (0,3%)[1]
Боль в левом плече		1 (1,4%)[1]				1 (0,3%)[1]
Атеросклероз		1 (1,4%)[1]				1 (0,3%)[1]
Гипергомоцистеинемия		1 (1,4%)[1]				1 (0,3%)[1]
Инфекции полости рта	1 (1,4%)[1]					1 (0,3%)[1]
Мышечные спазмы		1 (1,4%)[1]				1 (0,3%)[1]
Зубная боль	2 (1,4%)[2]					2 (0,6%)[2]
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь			1 (1,4%)[1]			1 (0,3%)[1]

N = количество исследуемых субъектов () = процент субъектов с нежелательными явлениями [] = количество нежелательных явлений

Таблица 97 Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения
(группа/лечение: 8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут)

Субъект/исследовательский центр/пол/возраст	Нежелательное явление [предпочтительный термин употребления] (системно-органный класс)	Дата начала [время начала]	Дата прекращения [время начала]	Продолжитель ность день:час:мин	Критерии тяжести/SAE ^a	Связь с исследуемым лекарственным препаратом	Действия, предпринятые в отношении исследуемого вида лечения	Другие действия, предпринятые в отношении субъекта	Результат
279/08/Муж66	Преходящая ишемическая атака [тромбоз] (нарушения со стороны сосудов)	16 мая 2019 года 06:00	26 мая 2019 года [неизвестно]	Менее 11 дней	Тяжелые/6	Возможно несвязано	Прекращено на 11 дней	Нет	Выздоровлен не без последствий

^a1 = приводит к смерти; 2 = представляет угрозу для жизни; 3 = требует госпитализации субъекта или продления существующей госпитализации; 4 = приводит стойкой или значительной утрате трудоспособности или инвалидности; 5 = приводит к врожденной аномалии или дефекту развития; 6 = приводит к важному медицинскому событию

5

Таблица 98 Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения
(группа/лечение: плацебо)

Субъект/исследовательский центр/пол/возраст	Нежелательное явление [предпочтительный термин употребления] (системно-органный класс)	Дата начала [время начала]	Дата прекращения [время начала]	Продолжит ельность день:час:ми н	Критерии тяжести/SAE ^a	Связь с исследуемым лекарственным препаратом	Действия, предпринятые в отношении исследуемого вида лечения	Другие действия, предпринятые в отношении субъекта	Результат
105/07/Жен64	Гепатотоксичность [нарушения со	11 марта 2019 года	29 марта 2019 года	17:23:10	Тяжелые	Возможно связано	Нет	Нет	Улучшение

	стороны печени и желчевыводящих путей] (система печени и желчного пузыря)	09:30	08:40						
--	---	-------	-------	--	--	--	--	--	--

^a1 = приводит к смерти; 2 = представляет угрозу для жизни; 3 = требует госпитализации субъекта или продления существующей госпитализации; 4 = приводит стойкой или значительной утрате трудоспособности или инвалидности; 5 = приводит к врожденной аномалии или дефекту развития; 6 = приводит к важному медицинскому событию

Таблица 99 Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения
(группа/лечение: пероральный ибупрофен 3 × 400 мг)

Субъект/исследовательский центр/пол/возраст	Нежелательное явление [предпочтительный термин употребления] (системно-органный класс)	Дата начала [время начала]	Дата прекращения [время начала]	Продолжительность день:час:мин	Критерии тяжести/SAE ^a	Связь с исследуемым лекарственным препаратом	Действия, предпринятые в отношении исследуемого вида лечения	Другие действия, предпринятые в отношении субъекта	Результат
128/05/Жен64	Дивертикулит [дивертикулит] (инфекционные и паразитарные заболевания)	06 января 2019 года [14:30]	15 марта 2019 года [11:10]	67:20:40	Тяжелые/6	Несвязано	Прекращено на несколько дней	Хирургическая операция	Выздоровление без последствий

^a1 = приводит к смерти; 2 = представляет угрозу для жизни; 3 = требует госпитализации субъекта или продления существующей госпитализации; 4 = приводит стойкой или значительной утрате трудоспособности или инвалидности; 5 = приводит к врожденной аномалии или дефекту развития; 6 = приводит к важному медицинскому событию

5 Таблица 100 Серьезные нежелательные явления, возникшие в ходе лечения
(группа/лечение: 4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, 2 р/сут)

Субъект/исследовательский центр/пол/возраст	Нежелательное явление [предпочтительный термин употребления] (системно-органный класс)	Дата начала [время начала]	Дата прекращения [время начала]	Продолжительность день:час:мин	Критерии тяжести/SAE ^a	Связь с исследуемым лекарственным препаратом	Действия, предпринятые в отношении исследуемого вида лечения	Другие действия, предпринятые в отношении субъекта	Результат
105/07/Жен64	аневризма брюшной аорты [аневризма аорты] (нарушения со стороны крови и лимфатической системы)	22 июля 2019 года 22:40	23 июля 2019 года 02:200	00:03:48	Тяжелые/1	Несвязано	Прекращено на несколько дней	Госпитализация	Приводит к смерти

^a1 = приводит к смерти; 2 = представляет угрозу для жизни; 3 = требует госпитализации субъекта или продления существующей госпитализации; 4 = приводит стойкой или значительной утрате трудоспособности или инвалидности; 5 = приводит к врожденной аномалии или дефекту развития; 6 = приводит к важному медицинскому событию

Все три дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оказались безопасными и в целом хорошо переносились. Как отмечалось ранее, нарушения со стороны

желудочно-кишечного тракта являются основной проблемой всех НПВП, в группах, принимавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, наблюдалось меньше нарушений со стороны ЖКТ, частота случаев: 21,1% (пероральный ибупрофен), 4,2% (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 14,3% (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 5,7% (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата) и 14,5% (плацебо), в группах, принимавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, меньше положительных анализов кала на скрытую кровь, частота случаев: 11,3% (пероральный ибупрофен), 7,0% (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 7,1% (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 7,1% (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата) и 14,5% (плацебо), в группах, принимавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, наблюдалось меньше случаев, возможно, вероятно или определенно связанных с приемом исследуемого лекарственного препарата, частота случаев: 46,5% (пероральный ибупрофен), 33,8% (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 41,4% (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 35,7% (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата) и 47,8% (плацебо). НПВС могут увеличивать частоту случаев инфекционных заболеваний. (Amy E. Bryand, Clifford R. Bayer, Michael J. Aldape, and Dennis L. Stevens. "The roles of injury and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the development and out comes of severe group A streptococcal soft tissue infections." *Curr. Opin. Infect Dis.* **2015** June: 28 (3): 231-239; Guillaume Voiriot, Quentin Philippot, Alexandre Elabbadi, Carole Elbim, Martin Chalumeau, and Muriel Fartoukh. "Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients." *J. Clin. Med.* **2019**, 8, 786-795.) Наблюдалось меньше инфекционных и паразитарных заболеваний в группах, принимавших 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат, частота случаев: 43,7% (пероральный ибупрофен), 32,4% (4,375 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 28,6% (8,75 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата), 18,6% (17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата) и 20,2% (плацебо). В группе, принимавшей высокую дозу, наблюдалось больше случаев раздражения кожи (распространенное нежелательное явление при приеме местных лекарственных препаратов), чем в другой группе, что может быть связано с 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионатом, но частота случаев была очень низкой (всего 9), и все они были легкими.

Итоговые данные по безопасности свидетельствуют, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат безопаснее, чем пероральный ибупрофен.

4.13. Сводные данные по ФК:

На основе предыдущих 1 клиническом исследовании фазы 1 и 2 клинических исследований фазы 2, абсорбция 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата была быстрой, при этом абсорбированный 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат быстро превращался в ибупрофен, и при этом 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат было невозможно обнаружить в плазме большинства субъектов, принимавших низкие дозы (ниже 35 мг/сут) 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата. Соответственно, в данном исследовании анализировали только ибупрофен. После местного применения субъектами с ОА 4,375 мг, 8,75 мг и 17,5 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата средняя максимальная концентрация ибупрофена в плазме и AUC увеличивались при увеличении дозы 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата от 4,375 мг до 17,5 мг.

Линейные графики зависимости средней концентрации (СО) ибупрофена в плазме от времени при лечении на неделе 8 и неделе 12 (линейная шкала) ($n = 18-20$) во втором клиническом исследовании фазы 2 показаны, соответственно, на фигуре 26 и фигуре 27.

Применение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата

Фармацевтическую композицию 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата, способную проникать в хрящ, можно применять для лечения остеоартрита у людей и животных.

ПРЕИМУЩЕСТВО

В определенных вариантах реализации, поскольку 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат согласно настоящему изобретению способен преодолевать один или более биологических барьеров и может быть введен локально (например, местно или трансдермально) для достижения места, в котором имеет место патологическое состояние, без необходимости систематического введения (например, перорального или парентерального введения) большого количества лекарственного препарата.

Как видно по уменьшению выраженности боли, скованности и тяжести функциональной способности при оценке пациентом показателей боли по подшкале WOMAC (VAS), показателей скованности по подшкале WOMAC (VAS), показателей функциональной способности по подшкале WOMAC (VAS) и применению резервного лекарственного средства, по проценту пациентов, которые сообщили «хорошо» или

«отлично» при общей оценке субъектом и исследователем ответа на терапию, 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат может значительно уменьшать признаки и симптомы остеоартрита дозозависимым образом. Было установлено, что эффективность 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата с точки зрения
5 облегчения признаков и симптомов остеоартрита превосходит эффективность продаваемых на рынке обычных НПВП, таких как ибупрофен, целебкоксиб и напроксен.

Все дозы 4,375 мг, 8,75 мг, 17,5 мг и 35 мг/сут 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата оказались безопасными и в целом хорошо переносились. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта являются основной проблемой всех
10 НПВП, однако в настоящих исследованиях не было выявлено нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с применением лекарственного препарата. Во время настоящих исследования не происходило заметного осложнения язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта (например, эпизода кровотечения, перфорации или обструкции привратника желудка). Среднее и медианное артериальные давления
15 оставались неизменными. Даже частота случаев раздражения кожи (распространенное нежелательное явление при применении местных лекарственных препаратов) была очень низкой и легкой благодаря простому составу.

Все публикации, упомянутые в настоящем описании заявки, включены в данную заявку посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация
20 была конкретно и отдельно указана для включения в настоящую заявку посредством ссылки.

Хотя определенные варианты реализации подробно описаны выше, они приведены только в качестве иллюстрации, а не для ограничения настоящего изобретения. Основные признаки настоящего изобретения могут быть применены в различных вариантах реализации без отступления от объема изобретения. Обычные специалисты в данной
25 области техники ясно поймут, что в формуле изобретения возможно множество модификаций без отступления от ее положений, и распознают или смогут установить, используя не более чем рутинное исследование, многочисленные эквиваленты конкретным процедурам, описанным в настоящем документе. Подразумевают, что все такие модификации и эквиваленты включены в формулу изобретения и охвачены ею.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении субъекта путем местного введения в одно или более мест введения у субъекта в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг в сутки на место введения.

2. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 1, отличающийся тем, что указанное количество составляет от примерно 2 мг до примерно 40 мг на дозу на место введения.

3. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что указанное количество составляет от примерно 30 мкг/см² до примерно 480 мкг/см² на дозу на место введения.

4. Способ лечения субъекта, включающий местное введение 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемой соли в одно или более мест введения у субъекта в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг в сутки на место введения.

5. Способ по п. 4, в котором указанное количество составляет от примерно 2 мг до примерно 40 мг на дозу на место введения.

6. Способ по п. 4 или п. 5, в котором указанное количество составляет от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см² на дозу на место введения.

7. Набор для лечения субъекта, содержащий 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль для местного введения в одно или более мест введения у субъекта в количестве от примерно 1 мг до примерно 80 мг в сутки на место введения.

8. Набор по п. 7, в котором указанное количество составляет от примерно 2 мг до примерно 40 мг на дозу на место введения.

9. Набор по п. 7 или 8, в котором указанное количество составляет от примерно 5 мкг/см² до примерно 2 мг/см² на дозу на место введения.

10. Лекарственная форма, содержащая 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль, выбранная из группы, состоящей из трансдермального пластыря, крема, пены, геля, лосьона, мази, пасты, порошка, лосьона, взбалтываемого перед применением, твердого вещества, губки, ленты, настойки, пара, капель, средств промывания, спрея и раствора, предварительно из трансдермальных капель, средств промывания и спрея.

11. Лекарственная форма по п. 10, выбранная из группы, состоящей из спиртового раствора, раствора ацетона, раствора диметилсульфоксида, водного раствора спирта, водного раствора ацетона и водного раствора диметилсульфоксида, предпочтительно водного раствора этанола, предпочтительно от 10% до 50% (об./об.) водного раствора этанола, в частности, 25% (об./об.) водного раствора этанола.

12. Лекарственная форма по п. 10 или 11, в которой концентрация 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемой соли составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 200 мг/мл или от примерно 10 мг/г до примерно 200 мг/г.

13. Устройство, выполненное с возможностью вводить субъекту, нуждающемуся в этом, стандартную дозу, составляющую от примерно 0,1 мг до примерно 32 мг, в частности, от примерно 1,5 мг до примерно 24 мг, в частности, от примерно 1,5 мг до примерно 16 мг, в частности, от примерно 1,5 мг до примерно 8 мг 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионата или его фармацевтически приемлемой соли.

14. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят в количестве от примерно 0,5 мг до примерно 64 мг, в частности, от примерно 8 мг до примерно 16 мг, или, в частности, от примерно 16 мг до примерно 32 мг, или, в частности, от примерно 32 мг до примерно 64 мг в сутки на место введения.

15. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят в количестве от примерно 8 мг до примерно 64 мг, в частности, от примерно 4 мг до примерно 8 мг, или, в частности, от примерно 8 мг до примерно 16 мг, или, в частности, от примерно 16 мг до примерно 32 мг на дозу на место введения.

16. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят в количестве от примерно 30 мкг/см² до примерно 480 мкг/см², в частности, от примерно 30 мкг/см² до примерно 60 мкг/см², в частности, от примерно 60 мкг/см² до примерно 120 мкг/см², или, в частности, от примерно 120 мкг/см² до примерно 240 мкг/см², или, в частности, от примерно 240 мкг/см² до примерно 480 мкг/см² на дозу на место введения.

17. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект представляет собой человека, в частности, взрослого человека.

18. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект представляет собой субъекта, страдающего, подверженного риску страдания или потенциально способного страдать от

болей,

в частности, боли при артрите,

боли при остеоартрите, или

боли в кости, или

боли в мышце, или

воспаления,

в частности, артрита,

постартрита, ревматоидного артрита, подагры, волчанки, фибромиалгии и/или

септического артрита,

в частности, остеоартрита.

19. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанное место введения у субъекта выбрано из группы, состоящей из коленей, голеностопов, локтей, запястий, плеч, бедер, пальцев руки, пальцев стопы, шейных отделов позвоночника, позвоночника и тканей и их комбинаций.

20. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что одним из указанных мест введения у субъекта является одно колено, один голеностоп, один локоть, одно запястье, одно плечо, одна сторона бедер, один палец руки, один палец стопы, один шейный отдел позвоночника, один спинной отдел позвоночника или один участок мягких тканей.

21. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемые соли для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно наносят на одну или более поверхностей места введения, в частности, местно наносят на медиальную поверхность, латеральную поверхность, переднюю поверхность и/или заднюю поверхность места введения.

22. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят с помощью лекарственной формы, выбранной из трансдермального пластыря, крема, пены, геля, лосьона, мази, пасты, порошка, лосьона, взбалтываемого перед применением, твердого вещества, губки, ленты, настойки, пара, капель, средств промывания, спрея и раствора, в частности, из трансдермальных капель, средств промывания или спрея, в частности, спрея.

23. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат местно вводят в лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из спиртового раствора, раствора ацетона, раствора диметилсульфоксида, водного раствора спирта, водного раствора ацетона или водного раствора диметилсульфоксида, предпочтительно водного раствора этанола, более предпочтительно от 10% до 50% (об./об.) водного раствора этанола, в частности, 25% (об./об.) водного раствора этанола.

10

24. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту в виде раствора, концентрация которого составляет от примерно 10 мг/мл до примерно 200 мг/мл, предпочтительно от примерно 30 мг/мл до примерно 100 мг/мл, более предпочтительно от примерно 50 мг/мл до примерно 80 мг/мл, в частности, примерно 70 мг/мл.

20

25. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят субъекту в стандартной дозе, составляющей от примерно 0,01 мл до примерно 1 мл, в частности, от примерно 0,03 мл до примерно 0,3 мл, в частности, от примерно 0,04 мл до примерно 0,2 мл, в частности, от примерно 0,05 мл до примерно 0,1 мл, в частности, примерно 0,07 мл.

30

26. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 8 мг, в частности, от примерно 2 мг до примерно 6 мг, в частности, от примерно 3 мг до примерно 5 мг, в частности, от примерно 4 мг до примерно 4,75 мг, в частности, примерно 4,5 мг на стандартную дозу.

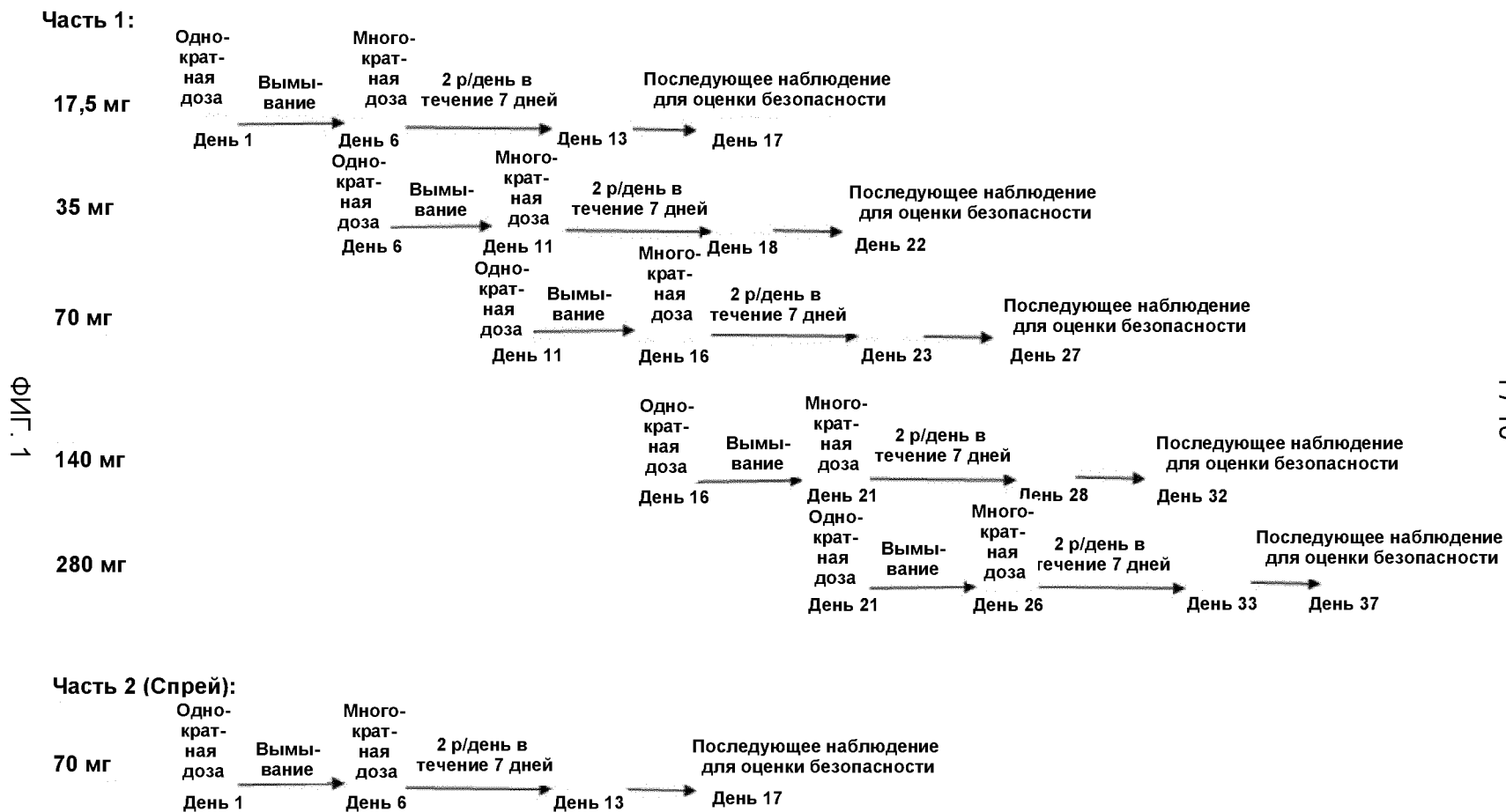
35

27. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что одна или более стандартных доз, содержащих композицию, содержащую 2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль местно вводят субъекту в однократной дозе на место введения; и при этом указанные одна или более стандартных доз представляют собой от 1 до 20 стандартных доз, в частности, от 1 до 10 стандартных доз, в частности, от 1 до 5 стандартных доз, в частности, от 2 до 4 стандартных доз, в частности, от 2 до 3 стандартных доз или, в частности, 1 стандартную дозу, или, в частности, 2 стандартные дозы, или, в частности, 4 стандартные дозы, или, в частности, 8 стандартных доз.

28. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль вводят один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь раз в сутки, предпочтительно два раза в сутки.

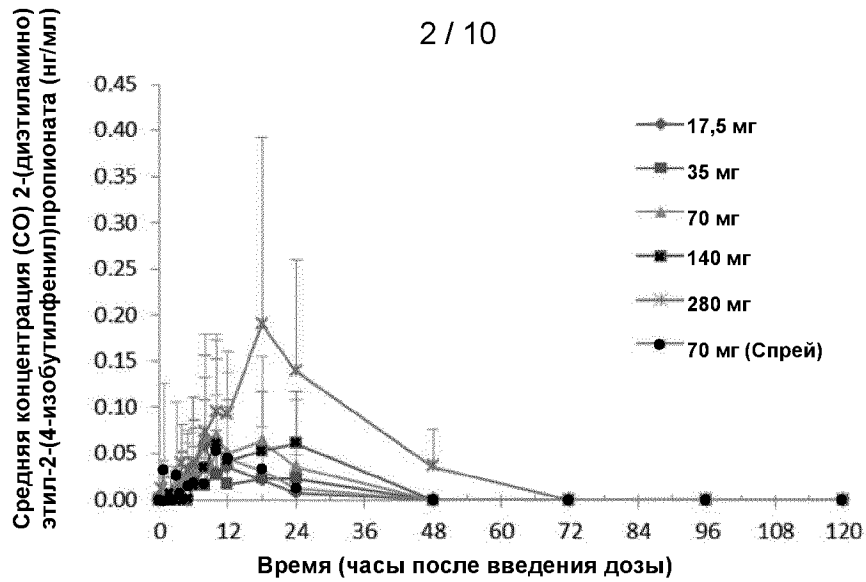
29. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 часа, предпочтительно один раз каждые 12 часов.

30. 2-(Диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемая соль для применения, способ, набор, лекарственная форма или устройство по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что 2-(диэтиламино)этил-2-(4-изобутилфенил)пропионат или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение от 1 дня до на протяжении всей жизни, в частности, от 7 до 365, от 14 до 91, от 14 до 84, от 28 до 84 или от 56 до 84 последовательных дней или дней с перерывами, в частности, последовательных дней.

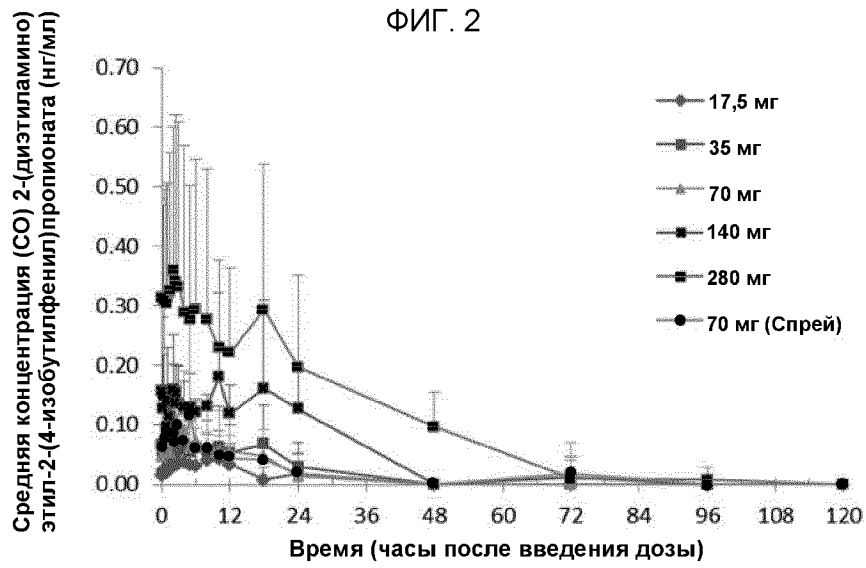


ФИГ. 1

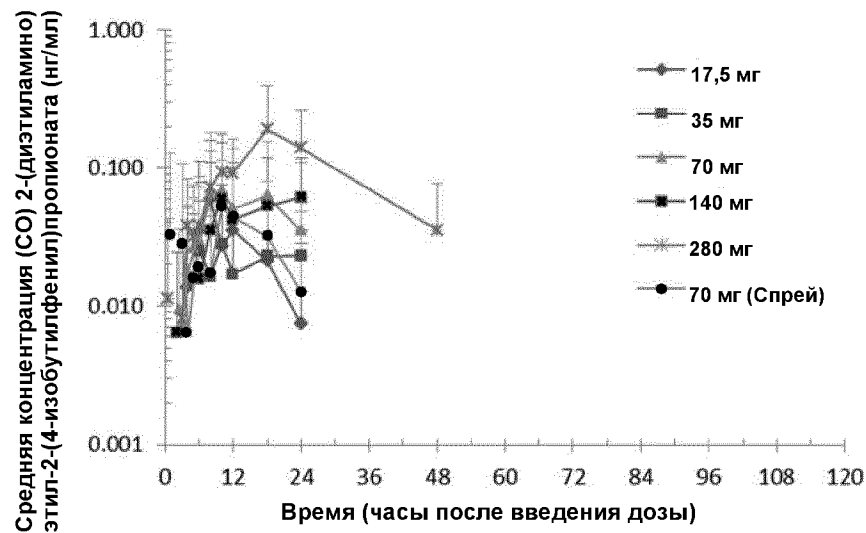
1 / 10



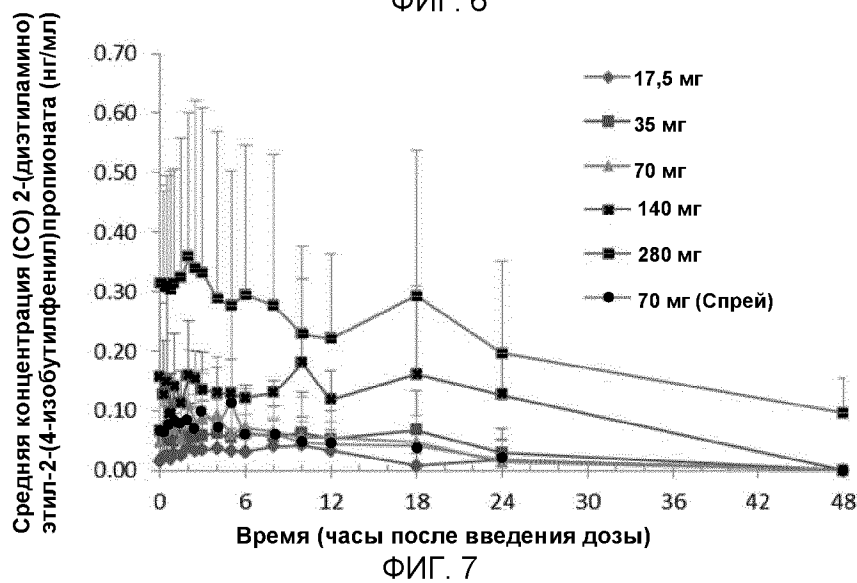
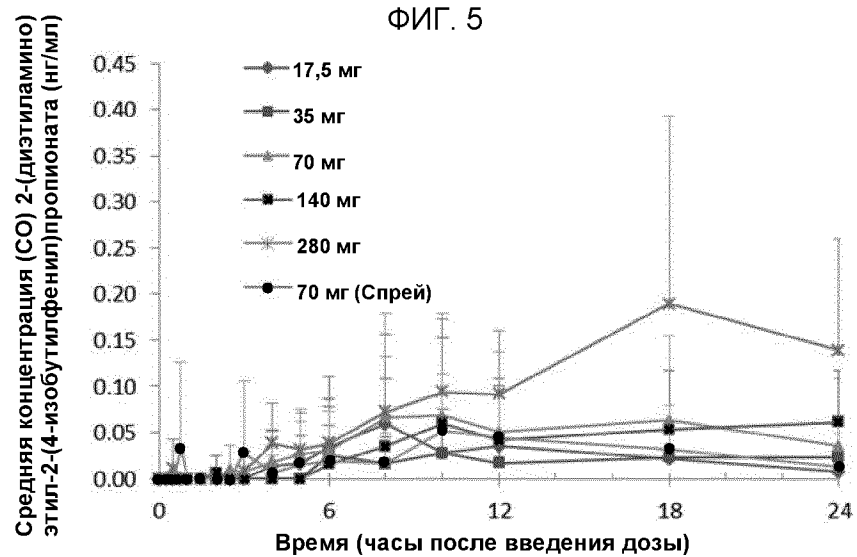
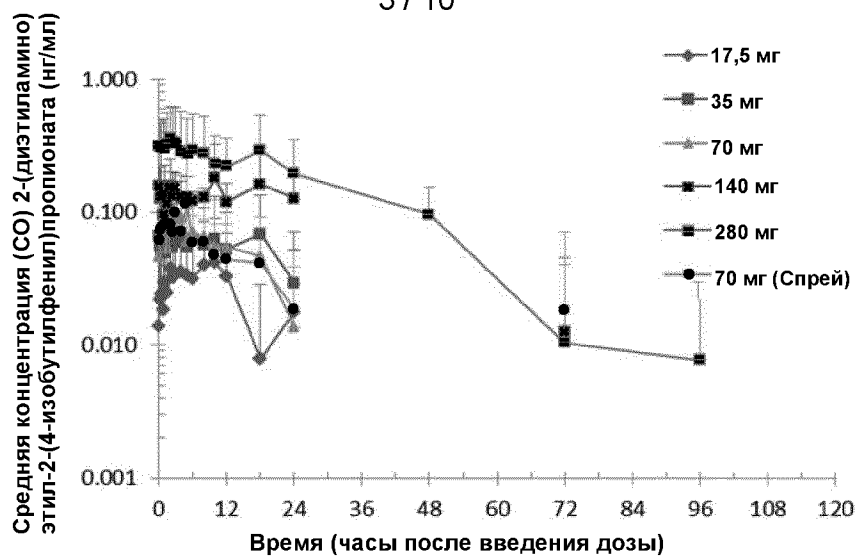
ФИГ. 2

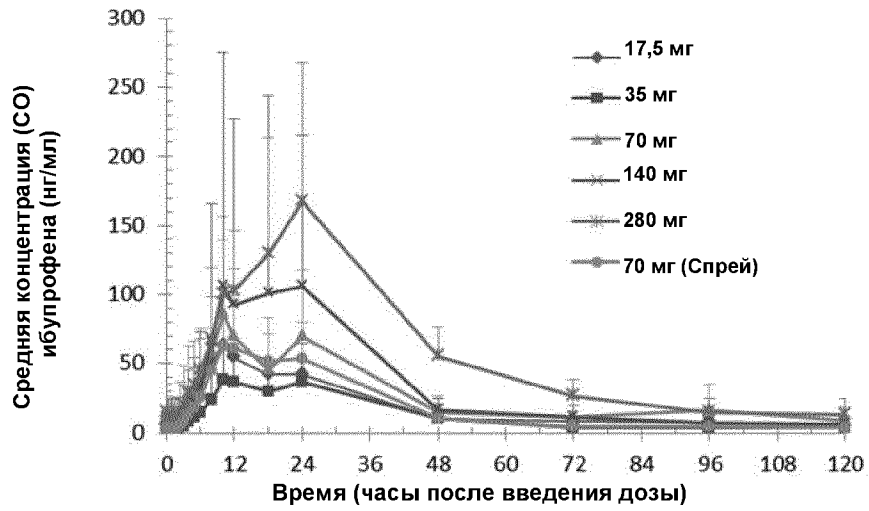


ФИГ. 3

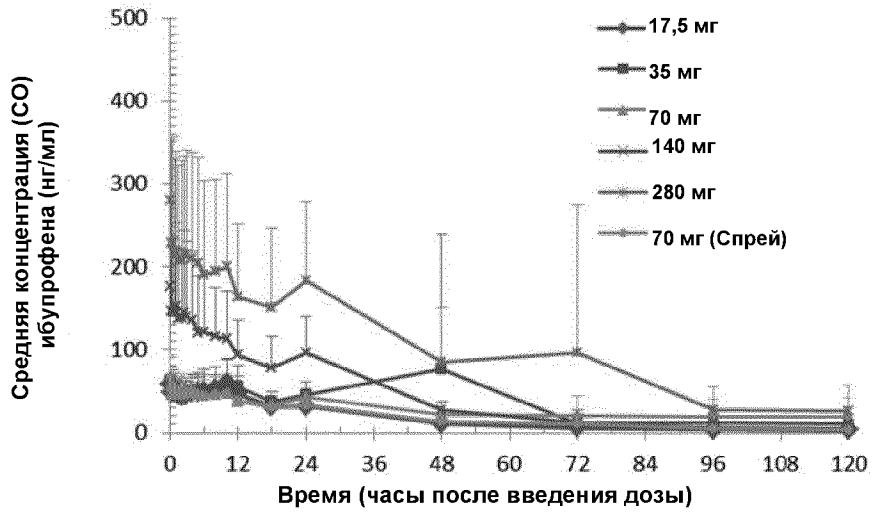


ФИГ. 4

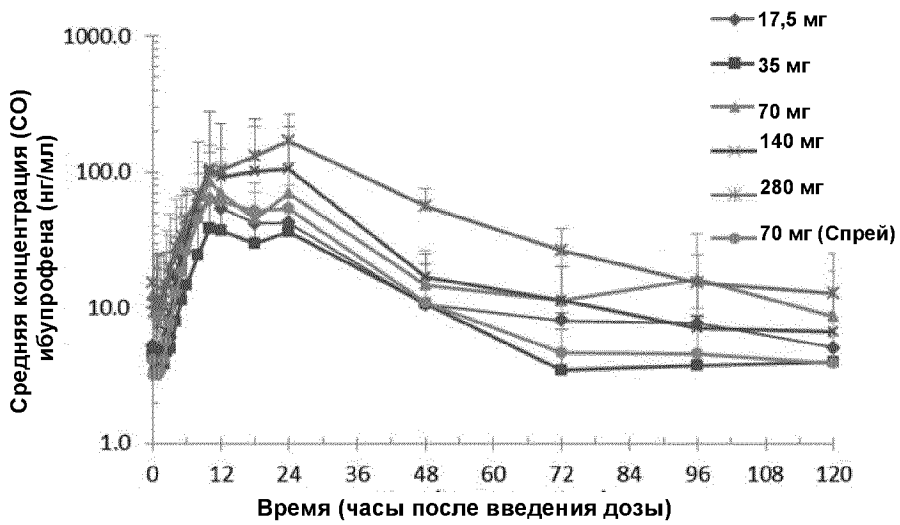




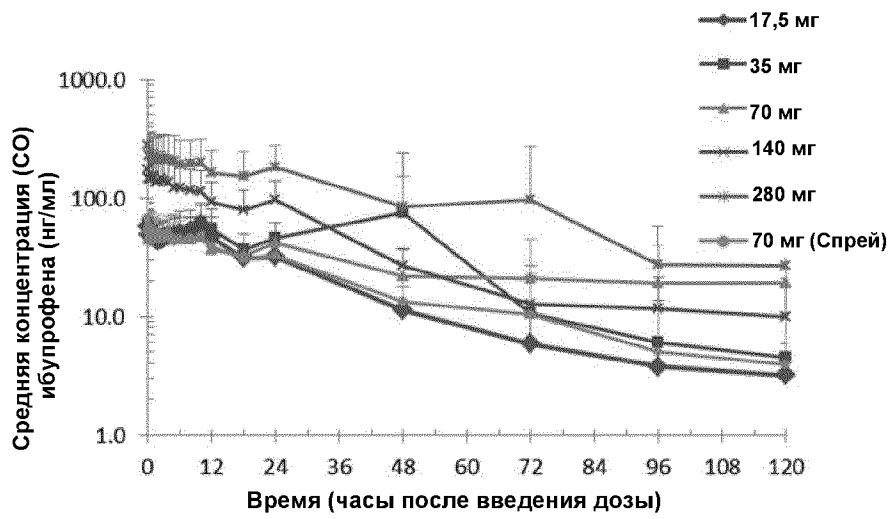
ФИГ. 8



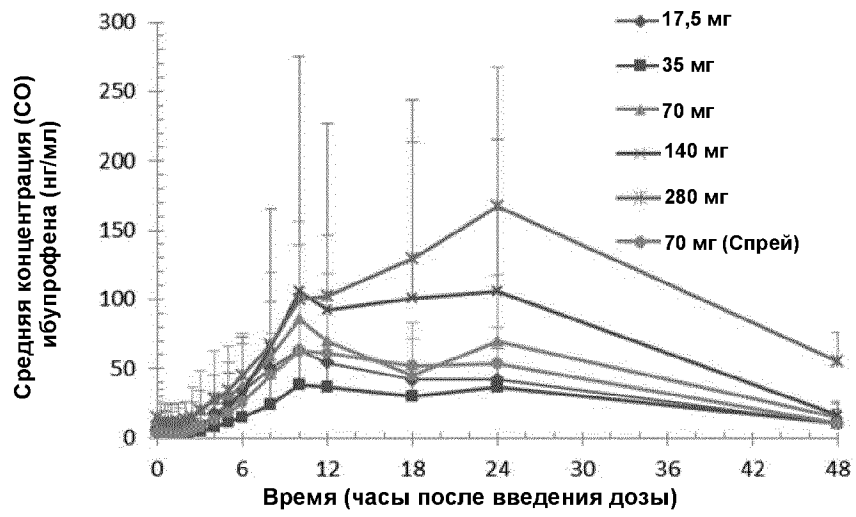
ФИГ. 9



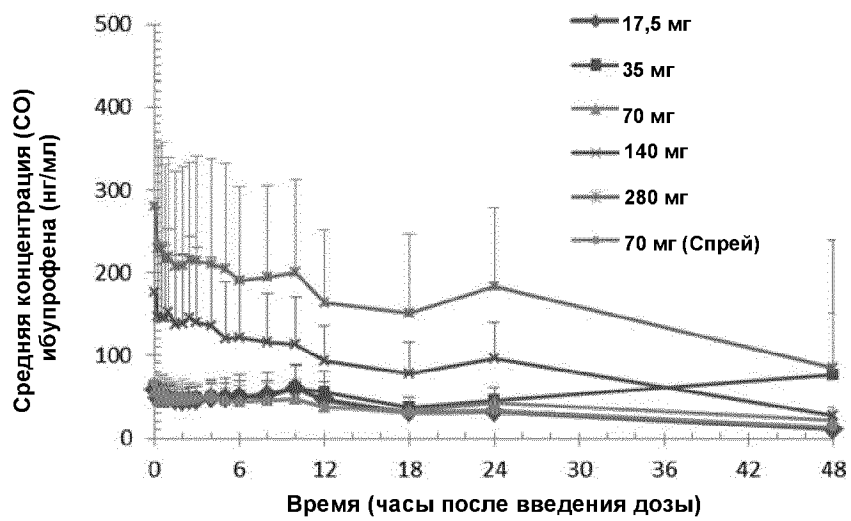
ФИГ. 10



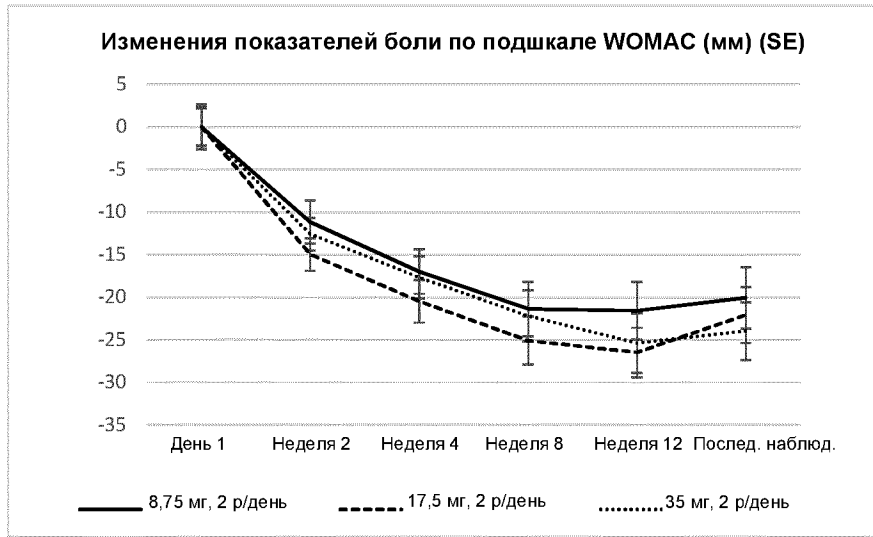
ФИГ. 11



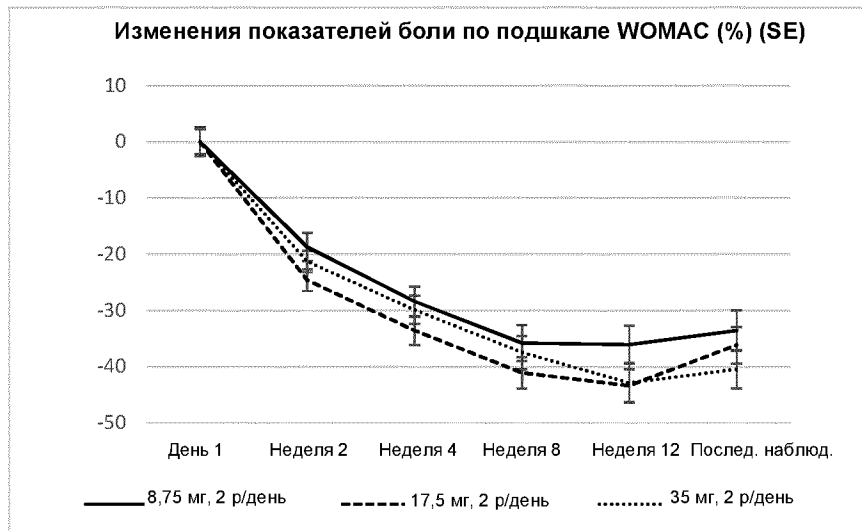
ФИГ. 12



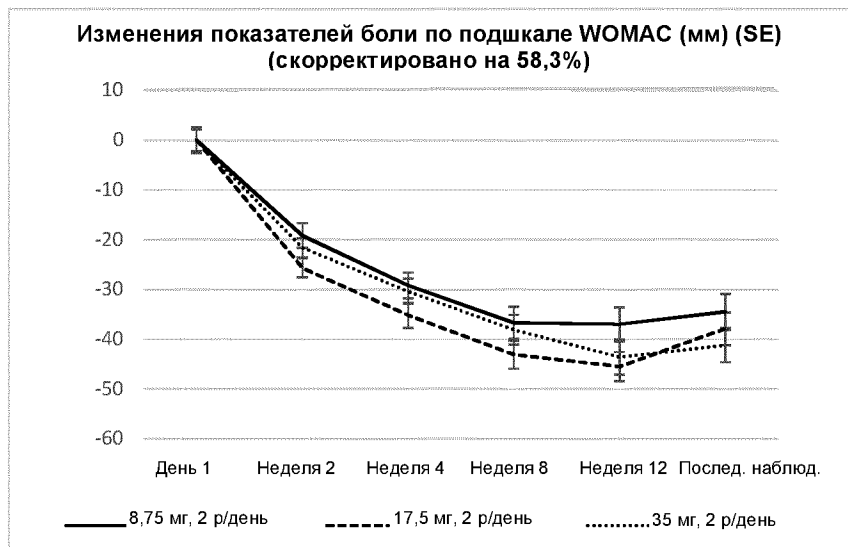
ФИГ. 13



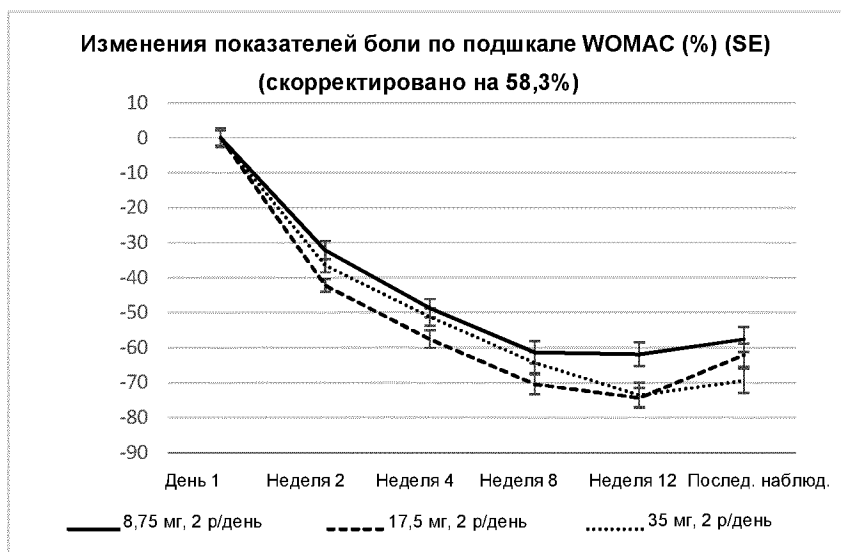
ФИГ. 14



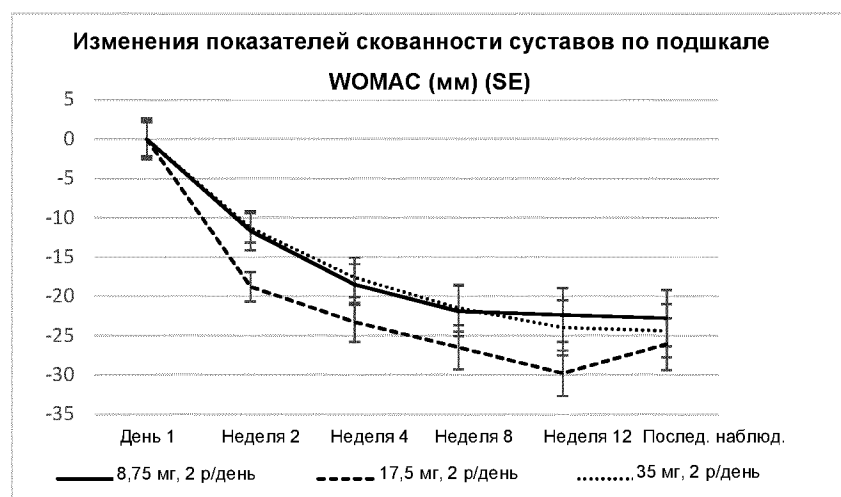
ФИГ. 15



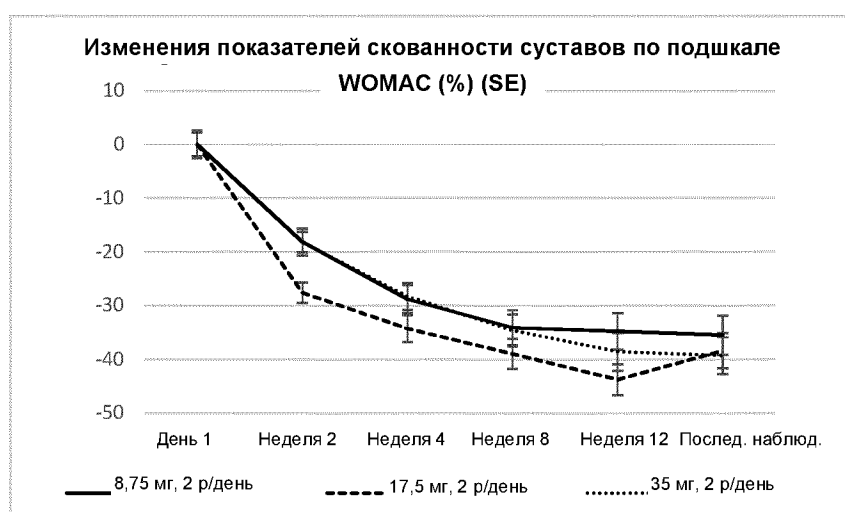
ФИГ. 16



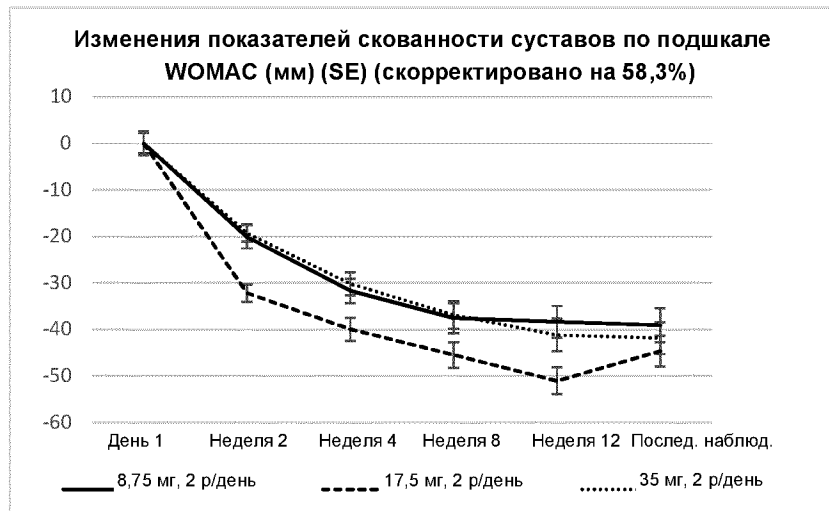
ФИГ. 17



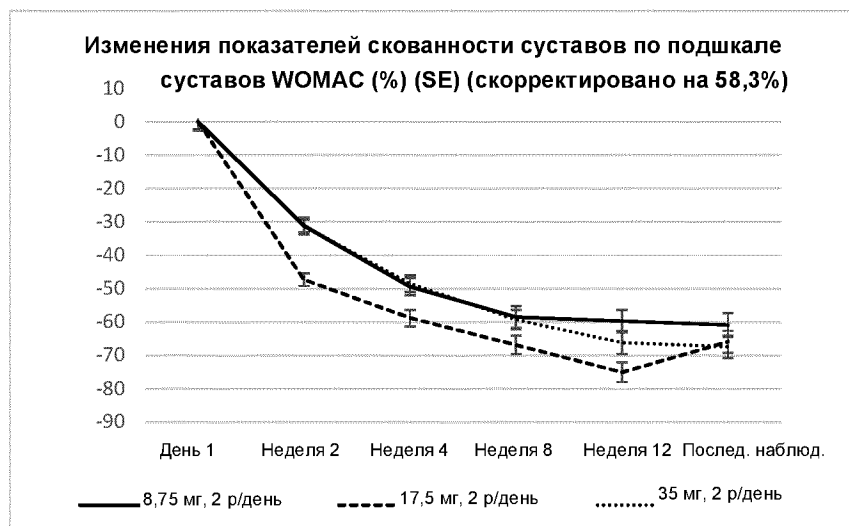
ФИГ. 18



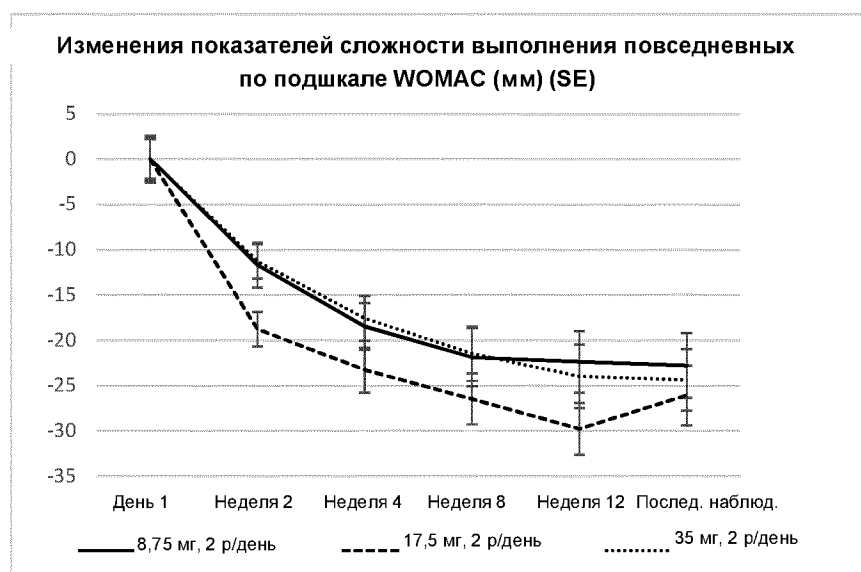
ФИГ. 19



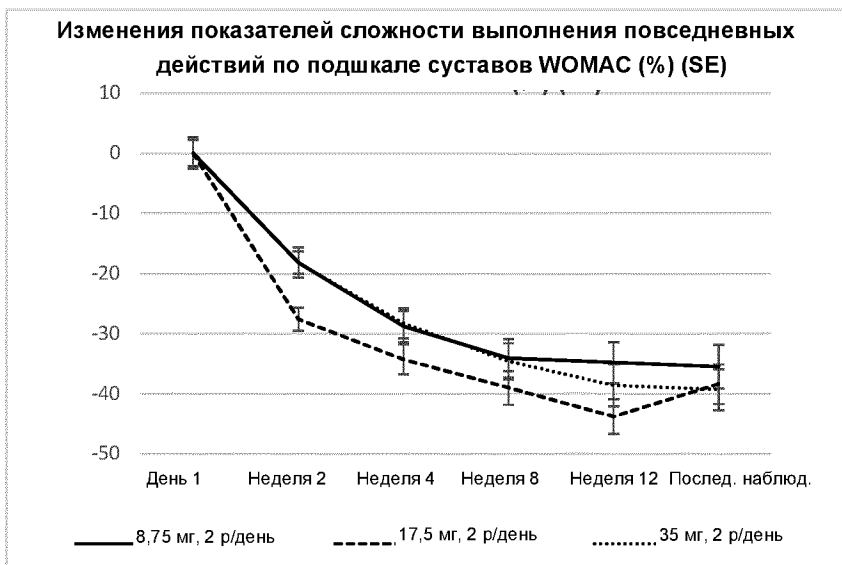
ФИГ. 20



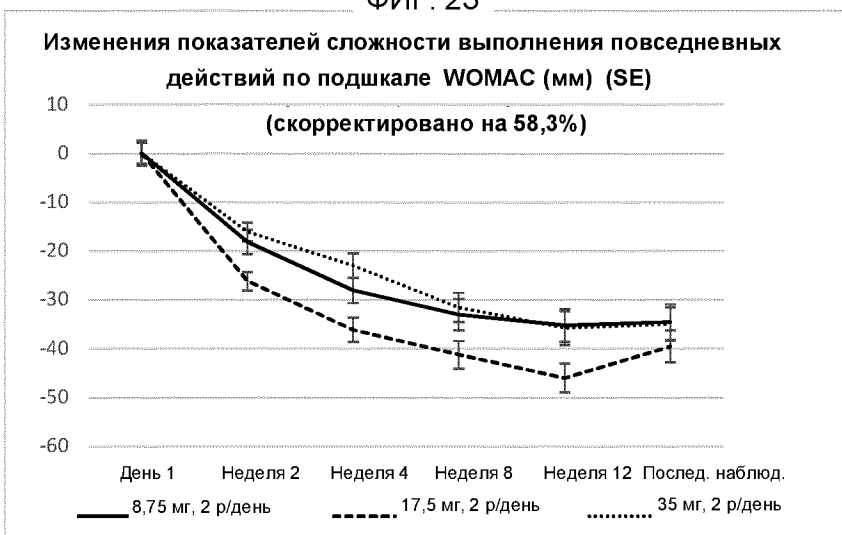
ФИГ. 21



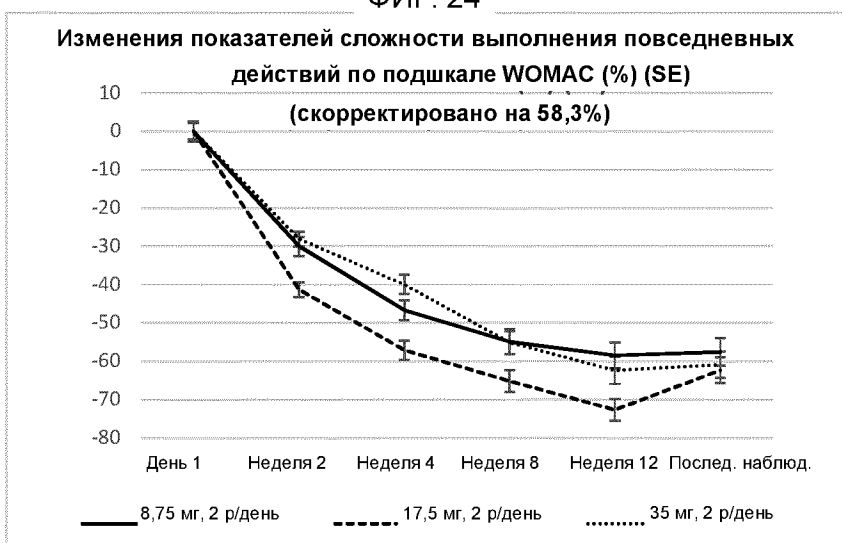
ФИГ. 22



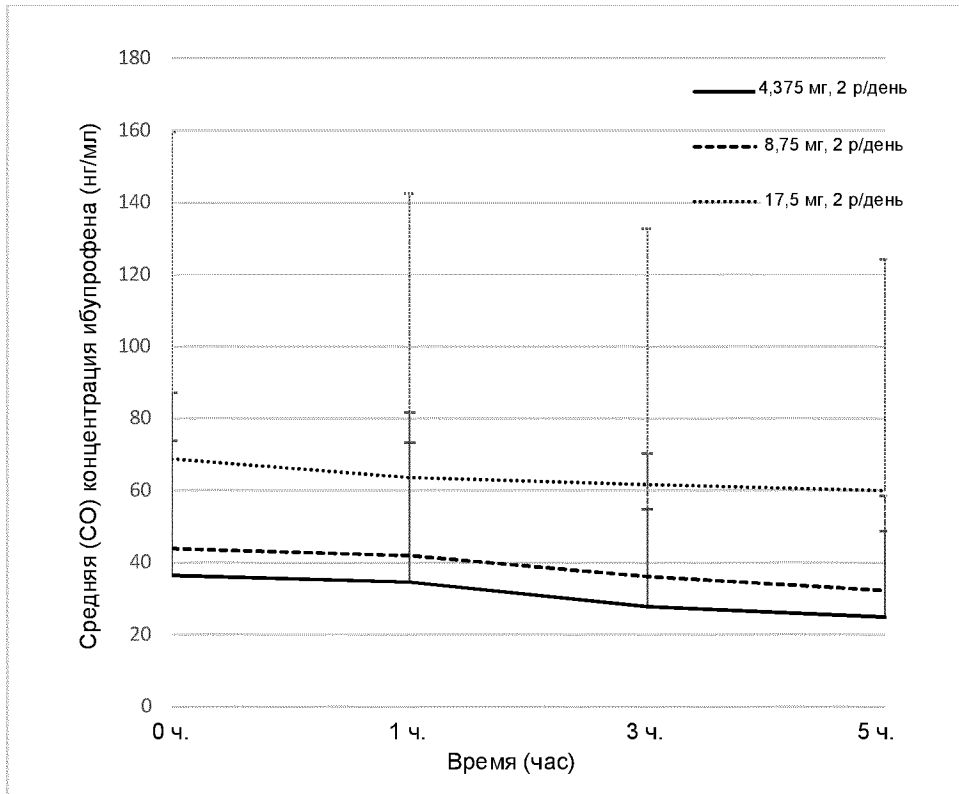
ФИГ. 23



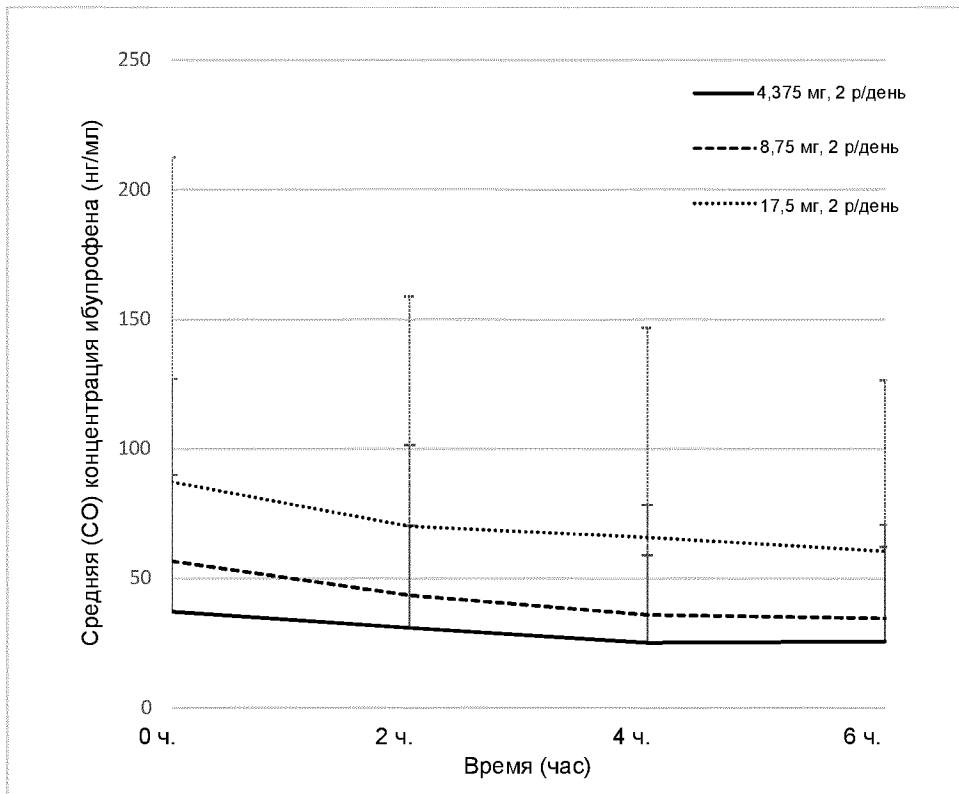
ФИГ. 24



ФИГ. 25



ФИГ. 26



ФИГ. 27