

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046106**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.02.07

(21) Номер заявки

202191812

(22) Дата подачи заявки

2020.01.28(51) Int. Cl. **A61K 31/404** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)**A61K 31/135** (2006.01)**A61K 31/137** (2006.01)**A61K 31/215** (2006.01)**A61K 31/4468** (2006.01)**A61K 31/451** (2006.01)**A61K 31/4535** (2006.01)**A61P 25/04** (2006.01)**(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНТАГОНИСТА mGluR5 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОПИОИДНЫМ АНАЛЬГЕТИКАМ**(31) **62/798,415**(32) **2019.01.29**(33) **US**(43) **2021.10.25**(86) **PCT/IB2020/050637**(87) **WO 2020/157640 2020.08.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Дольмеч Ричард Карл Эльсиарио (US), Гаспарини Фабрицио, Гомес-Манкилла Бальтазар (CH)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) CYNTHIA WEI-SHENG LEE ET AL: "Pharmacological profiles of oligomerized [mu]-opioid receptors", CELL, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 2, no. 4, 1 December 2013 (2013-12-01), pages 689-714, XP002724701, ISSN: 0092-8674, DOI: 10.3390/CELLS2040689 [retrieved on 2013-10-11] page 693, item 2.2.7 MPEP for claimed purposes

OSIKOWICZ M ET AL: "Glutamate receptor ligands attenuate allodynia and hyperalgesia and potentiate morphine effects in a mouse model of neuropathic pain", PAIN, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 139, no.

1, 30 September 2008 (2008-09-30), pages 117-126, XP025430375, ISSN: 0304-3959, DOI: 10.1016/J.PAIN.2008.03.017 [retrieved on 2008-04-28] under "4. Discussion"

KOZELA EWA ET AL: "Inhibitory effects of MPEP, an mGluR5 antagonist, and memantine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, on morphine antinociceptive tolerance in mice.", PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 165, no. 3, January 2003 (2003-01), pages 245-251, XP002798765, ISSN: 0033-3158 (experiment 1 and page 248 under the heading "Discussion")

XU ET AL: "Role of spinal metabotropic glutamate receptor subtype 5 in the development of tolerance to morphine-induced antinociception in rat", NEUROSCIENCE LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 420, no. 2, 30 May 2007 (2007-05-30), pages 155-159, XP022098660, ISSN: 0304-3940, DOI: 10.1016/J.NEULET.2007.04.065 (page 158, left-hand column)

SMITH FORREST L ET AL: "Effects of mGluR5 metabotropic glutamate antagonists to reverse morphine tolerance in mice", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 492, no. 2, 18 May 2004 (2004-05-18), pages 137-142, XP085054250, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2004.03.055 (page 138 under item 2.5)

WO-A1-2010018154

WO-A1-03047581

WO-A1-2019025931

(57) Настоящее изобретение относится к применению антагониста mGluR5 для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

B1**046106****046106****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к применению антагониста mGluR5 для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Предпосылки изобретения

Лечение боли представляет собой основную задачу здравоохранения, которая требует тщательного соблюдения баланса между обезболиванием и ассоциированными с этим нежелательными явлениями. В Европе одна пятая часть популяции страдает от хронической боли. Кроме того, увеличивается количество случаев заболеваний, ассоциированных с болью, и, более того, степень купирования боли, составляющая более 50%, отмечается только в диапазоне от одной трети до двух третей популяции пациентов с хронической болью (Trends in Neurosciences, 2014, Vol. 37, No. 3, 146).

Опиоидные средства, такие как морфин, представляют собой сильнодействующие анальгетики, применяемые для лечения хронической боли в диапазоне от умеренной до высокой интенсивности, обусловленной незлокачественным или злокачественным (т.е. онкологическим) источником. Однако, несмотря на то, что в медицинских руководствах рекомендуется использование терапии с применением опиоидных средств для ведения пациентов с болью, связанной с онкологическими заболеваниями, их применение для долговременного лечения боли незлокачественного происхождения является спорным, в частности, по причине многочисленных нежелательных явлений, ассоциированных с этим (например, тошноты, рвоты, зуда, сонливости, нарушения когнитивных функций или сухости полости рта), развития толерантности к анальгетикам и, более того, рисков передозировки или развития нарушения, связанного с употреблением опиоидных средств. Как указано в руководствах по назначению опиоидных средств при хронической боли CDC (Центров по контролю и профилактике заболеваний министерства здравоохранения и социального обеспечения США) от 2016 года, за период с 1999 года по 2014 год в Соединенных Штатах Америки более 165000 человек умерло от передозировки, связанной с приемом опиоидных обезболивающих средств.

Толерантность к опиоидным анальгетикам представляет собой широко известное фармакологическое явление, ассоциированное с терапией с применением опиоидных средств, основной биологический механизм действия которых все еще мало изучен (International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2004, Vol. 42, No. 4, 191). Данное явление характеризуется снижением эффективности анальгетика с течением времени и, таким образом, необходимостью в повышении дозы опиоидного средства с целью сохранения обезболивающего эффекта. По мере повышения дозы опиоидного средства также повышается возможность развития побочных эффектов (например, угнетения дыхательной функции, седативного эффекта, головокружения, зуда, тошноты, рвоты, запора, иммунологической и гормональной дисфункции), а также риск передозировки. Согласно докладу CDC 1) прием доз, равных 50 ММЕ/сутки или больше, повышает риск передозировки в по меньшей мере два раза по сравнению с риском при приеме дозы менее 20 ММЕ/сутки; 2) согласно национальной репрезентативной выборке пациентов с хронической болью Администрации по охране здоровья ветеранов, получавших опиоидные средства в период 2004-2009 гг., пациентам, которые умерли от передозировки, были назначены дозы, составлявшие в среднем 98 ММЕ/сутки. В настоящее время не существует средства для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли. Поиск видов фармакотерапии для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, таким образом, представляет собой острую потребность в области медицины и основную клиническую задачу. Лечение толерантности к морфину осуществляли, например, с применением ибупрофена, миноциклина, фторцитрата, пропентофиллина, однако, применение данных лекарственных средств было ассоциировано с развитием значимых нежелательных явлений. Соответственно, существует потребность в определении новых терапевтических средств, которые можно использовать для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, в частности, лекарственных средств, обладающих способностью устранять установленную толерантность, более конкретно, без повышения частоты развития нежелательных явлений.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к применению антагониста mGluR5, например, как определено в данном документе,

при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли;

при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам;

при лечении, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли;

при лечении, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли;

при лечении хронической боли, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли;

при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли;

при лечении, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства; например, доза, составляющая более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентная суточная доза другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, составляющая от 60 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентная суточная доза другого опиоидного средства (например, гидрокодона или оксикодона), до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентная суточная доза другого опиоидного средства (например, гидрокодона или оксикодона)], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. эффект, достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано: влияние соединения (III) на латентный период до облизывания задней лапы.

На фиг. 2 показано: влияние соединения (I) на латентный период до облизывания задней лапы.

На фиг. 3 показано: влияние соединения (II) на латентный период до облизывания задней лапы.

Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что мавоглурант может являться идеальным кандидатом для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом он характеризуется терапевтическими преимуществами, такими как одно или несколько из следующего:

i) он устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам, ассоциированную с длительным применением опиоидного средства, например, по сравнению с плацебо: например, по сравнению с плацебо он снижает потребление опиоидных средств [например, приводит к снижению, составляющему 50% или больше от исходного потребления опиоидных средств в сутки или в неделю, например, снижению, составляющему 70% или больше, например, снижению, составляющему 90% или больше; например, согласно оценке с помощью биомаркеров метаболитов опиоидных средств или согласно оценке с применением информации о приеме опиоидного средства от самого пациента (например, с применением Дневника приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы; например, Sobell LC, et al., в *The reliability of the timeline followback method applied to drug, cigarette, and cannabis use*. Статья представлена на 30^{ом} ежегодном собрании Ассоциации развития поведенческой терапии, Нью-Йорк, Нью-Йорк, ноябрь 1996 года), с сохранением обезболивающего эффекта;

ii) он снижает потребление опиоидных средств с сохранением обезболивающего эффекта, при этом устраняется или снижается выраженность (например, одного или нескольких) симптомов синдрома отмены, ассоциированных с расстройством, связанным с употреблением опиоидных средств, например, по сравнению с плацебо, например, согласно оценке с применением Клинической шкалы оценки синдрома отмены опиатов (COWS; например, в Wesson DR, et al., в *Journal of Psychoactive Drugs*, 2003, Apr-Jun; 35(2): 253-9);

iii) он снижает потребление опиоидных средств с сохранением обезболивающего эффекта, при этом устраняется или снижается выраженность (например, одного или нескольких) симптомов патологического влечения, ассоциированных с применением опиоидных средств, например, по сравнению с плацебо, например, согласно оценке с применением Шкалы оценки патологического влечения к опиоидным средствам (OCS; например, в McHugh RK et al., *Drug and Alcohol Dependency*, 2014, Dec 1; 145: 121-6);

iv) он снижает потребление опиоидных средств с сохранением обезболивающего эффекта, при этом устраняется или снижается выраженность (например, одного или нескольких) побочных эффектов, ассоциированных с применением опиоидных средств, например, по сравнению с плацебо, например, согласно оценке с применением инструмента для оценки побочных эффектов при применении опиоидных средств (NOSE; например, в Smith H.S., et al., *Med Clin North Am.*, 2007, 91(2):213-228);

v) он устраняет или снижает (например, снижение составляет 10% или больше, например, снижение составляет 30% или больше) интенсивность, продолжительность или частоту одного или нескольких из нежелательных явлений, ассоциированных с длительным применением опиоидных средств (например, угнетения дыхательной функции, седативного эффекта, головокружения, зуда, тошноты, рвоты, запора), например, по сравнению с плацебо;

vi) он снижает риск передозировки опиоидными средствами, ассоциированный с длительным применением опиоидных средств, например, согласно оценке с применением Шкалы оценки седативного

эффекта, индуцированного опиоидными средствами, Пазеро (POSS; например, в Pasero C, McCaffery M. Pain Assessment and Pharmacologic Management. Сент-Луис: Mosby/Elsevier; 2011. Section IV, Opioid Analgesics; p.277-622), например, по сравнению с плацебо;

vii) он улучшает общее функциональное состояние, например, согласно оценке с применением Шкалы общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I) (Psychiatry, 2007, 4(7): 28-37), например, по сравнению с плацебо;

viii) он характеризуется благоприятным терапевтическим профилем, таким как благоприятный профиль безопасности или метаболический профиль, например, благоприятный профиль в отношении нецелевых эффектов, психиатрических нежелательных явлений, токсичности (например, генотоксичности) или нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (например, показателей кровяного давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографии).

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе ниже.

Варианты осуществления (a).

Вариант осуществления 1a. Антагонист mGluR5 для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 2a. Антагонист mGluR5 для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

Вариант осуществления 3a. Антагонист mGluR5 для применения в устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 4a. Антагонист mGluR5 для применения в лечении, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 5a. Антагонист mGluR5 для применения при лечении хронической боли, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 6a. Антагонист mGluR5 для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 7a. Антагонист mGluR5 для применения при снижении потребления опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 8a. Антагонист mGluR5 для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9a. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10a. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11a. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12a. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 11a, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13a. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14a. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15а. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16а. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 17а. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 18а. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 19а. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 18а, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20а. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 19а, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d до 200 мг/b.i.d, в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 21а. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 18а, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 22а. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 21а, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 23а. Антагонист mGluR5 для применения по варианту осуществления 18а, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 24а. Комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и опиоидное средство.

Вариант осуществления 25а. Комбинация по варианту осуществления 24а, где опиоидное средство выбрано из группы, состоящей из альфаметилфентанила, альфентанила, бупренорфина, буторфанола, кодеина, диацетилморфина, дигидрокодеина, дигидроэторфина, дигидроморфина, этилморфина, эторфина, фентанила, гидрокодона, гидроморфона, L-ацетилметадола, леворфанола, метадола, меперидина, морфина, никоморфина, норметадола, нороксикодона, норморфина, норлеворфанола, оксикодона, оксиморфона, феназоцина, пропоксифена, ремифентанила, грамадола, тебаина, тапентадола, леворфанола, суфентанила, пентазоцина, карфентанила, охмфентанила, нокаина, кетобемидона, аллилпродина, продина, декстропропоксифена, декстроморамида, безитрамида, пиритрамида, дипипанона, лоперамида, дифеноксилата, налбуфина, левометорфы, дезоцина, лефетамина и тилдина; в частности, опиоидное средство выбрано из группы, состоящей из гидрокодона и оксикодона.

Вариант осуществления 26а. Комбинация по варианту осуществления 24а или варианту осуществления 25а, содержащая по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из антидепрессанта (например, трициклического антидепрессанта, такого как amitриптилин, нортриптилин, докседин, дезипрамин, имипрамин, протриптилин, тримипрамин, кломипрамин), ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина (например, дулоксетина, венлафаксина, десвенлафаксина, милнаципра, левомилнаципра), ингибитора обратного захвата серотонина (например, флуоксетина, сертралина, пароксетина, флувоксамина, циталопрама, эсциталопрама, вилазодона, вортиоксетина), противосудорожного средства (например, габапентина, прегабалина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина, ламотриджина, тиагабина, лакосамида, топирамата, леветирацетама, окскарбазепина, зонисамида), нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID; такого как напроксен, ибупрофен, мелоксикам, диклофенак, фенпрофен, флурбипрофен, дифлунисал, этодолак, набуметон, кетопрофен, пироксикам, сулиндак, толметин, кеторолак, мефенамовая кислота, оксапрозин), ингибитора протонной помпы (например, омепразола, пантопразола, лансопразола, декслансопразола, эзомепразола, рабепразола), антагониста H₂-рецептора (например, фамотидина, низатидина, ранитидина, циметидина), ингибитора NMDA (например, кетамина, амантадина, мематина), NO-NSAID, селективного ингибитора COX-2, агониста каннабиноидного рецептора, донора оксида азота, агониста бета-адренергического рецептора, агониста альфа-2-рецептора, селективного антагониста простаноидного рецептора, местного анестетика (например, капсаицина, лидокаина), антагониста пуринергического P₂-рецептора, агониста нейронного никотинового рецептора, антагониста кальциевых каналов, блокатора натриевых каналов (например, мексилетина, флекаинида), миметика супероксиддисмутазы, ингибитора p38 MAP-киназы, агониста TRPV1, антагониста глицинового рецептора, кортикостероида и ацетаминофена.

Вариант осуществления 27а. Комбинация по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 28а. Комбинация по варианту осуществления 27а, где антагонист mGluR5

представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 29а. Комбинация по варианту осуществления 27а, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 30а. Комбинация по варианту осуществления 27а, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (b).

Вариант осуществления 1b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 2b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

Вариант осуществления 3b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 4b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 5b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении хронической боли, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств.

Вариант осуществления 6b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 7b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при снижении потребления опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 8b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 11b, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет

собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 17b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 18b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 17b, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 19b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 18b, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d. до 200 мг/b.i.d., в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d. или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 20b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 17b, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 21b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 20b, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 22b. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения по варианту осуществления 17b, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (с).

Вариант осуществления 1с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 2с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения в лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

Вариант осуществления 3с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 4с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при лечении, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 5с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по

меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при лечении хронической боли, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств.

Вариант осуществления 6с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при лечении толерантности к опиоидным анальгетикам, направленном на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 7с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при снижении потребления опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 8с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 11b, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 17с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 16с, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 18с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по

меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 17с, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d. до 200 мг/b.i.d., в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d. или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 19с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 16с, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 19с, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 21с. Фармацевтическая комбинация, содержащая антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для применения по варианту осуществления 16с, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (d).

Вариант осуществления 1d. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 2d. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 3d. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 4d. Способ лечения, направленный на снижения риска передозировки опиоидными анальгетиками, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 5d. Способ лечения хронической боли, направленный на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 6d. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленный на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 7d. Способ лечения для снижения потребления опиоидных средств при хронической боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5.

Вариант осуществления 8d. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества антагониста mGluR5, посредством чего доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12d. Способ по варианту осуществления 11d, где хроническая боль

незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 17d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 18d. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 19d. Способ по варианту осуществления 18d, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20d. Способ по варианту осуществления 19d, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d до 200 мг/b.i.d, в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 21d. Способ по варианту осуществления 18d, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 22d. Способ по варианту осуществления 21d, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 23d. Способ по варианту осуществления 18d, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (e).

Вариант осуществления 1e. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 2e. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 3e. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 4e. Способ лечения, направленный на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 5e. Способ лечения хронической боли, направленный на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 6e. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленный на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное

количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 7е. Способ лечения для снижения потребления опиоидных средств при хронической боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 8е. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, посредством чего доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12е. Способ по варианту осуществления 11е, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13е. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 17е. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 18е. Способ по варианту осуществления 17е, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 19е. Способ по варианту осуществления 18е, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d. до 200 мг/b.i.d., в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d. или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 20е. Способ по варианту осуществления 17е, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 21е. Способ по варианту осуществления 20е, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 22е. Способ по варианту осуществления 17е, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (f).

Вариант осуществления 1f. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 2f. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам,

ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 3f. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 4f. Способ, направленный на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 5f. Способ лечения хронической боли, направленный на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 6f. Способ лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленный на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 7f. Способ лечения для снижения потребления опиоидных средств при хронической боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент.

Вариант осуществления 8f. Способ лечения для устранения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту фармацевтической комбинации, содержащей эффективное количество антагониста mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, посредством чего доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12f. Способ по варианту осуществления 11f, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13f. Антагонист mGluR5 для применения по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16f. Способ по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 17f. Способ по варианту осуществления 16f, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 18f. Способ по варианту осуществления 17f, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d до 200 мг/b.i.d, в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 19f. Способ по варианту осуществления 16f, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20f. Способ по варианту осуществления 19f, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 21f. Способ по варианту осуществления 16f, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (g).

Вариант осуществления 1g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 2g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

Вариант осуществления 3g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 4g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 5g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения хронической боли, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств.

Вариант осуществления 6g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 7g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на снижение потребления опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 8g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводится пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 11g, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины,

например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 17g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 18g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 19g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 18g, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 19g, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d до 200 мг/b.i.d, в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 21g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 18g, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 22g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 21g, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 23g. Применение антагониста mGluR5 для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 18g, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты осуществления (h).

Вариант осуществления 1h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 2h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

Вариант осуществления 3h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 4h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 5h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения хронической боли, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных

средств.

Вариант осуществления 6h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 7h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на снижение потребления опиоидных средств при хронической боли.

Вариант осуществления 8h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т.е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводится пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 11h, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими активными ингредиентами.

Вариант осуществления 17h. Применение фармацевтической композиции, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для

хронической боли, где доза опиоидного средства [например, суточная доза опиоидного средства], которую вводят пациенту, снижается (например, на 50% или больше, например, на 70% или больше, например, на 90% или больше), и обезболивающий эффект опиоидного средства (т. е. достигнутый ранее с применением более высокой дозы опиоидного средства) сохраняется.

Вариант осуществления 9j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводится пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

Вариант осуществления 10j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль ассоциирована с травмой (например, раной, ожогом или переломом) или заболеванием (например, диабетом, рассеянным склерозом, артритом, аутоиммунным заболеванием или инфекцией).

Вариант осуществления 11j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

Вариант осуществления 12j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 11j, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

Вариант осуществления 13j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят пожилому пациенту.

Вариант осуществления 14j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

Вариант осуществления 15j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 вводят в форме с немедленным высвобождением или в форме с модифицированным высвобождением; в частности, в форме с модифицированным высвобождением.

Вариант осуществления 16j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по любому из предыдущих вариантов осуществления, где антагонист mGluR5 выбран из группы, состоящей из соединения (I), соединения (II) и соединения (III); или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 17j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 16j, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 18j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 17j, где антагонист mGluR5 вводят в количестве, составляющем от 50 мг/b.i.d до 200 мг/b.i.d, в частности, 50 мг/b.i.d., 100 мг/b.i.d или 200 мг/b.i.d., например, 200 мг/b.i.d.

Вариант осуществления 19j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 16j, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления 20j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 19j, где антагонист mGluR5 вводят в

количестве, составляющем от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки.

Вариант осуществления 21j. Применение фармацевтической комбинации, содержащей антагонист mGluR5 и по меньшей мере один дополнительный фармацевтический активный ингредиент, для изготовления лекарственного препарата по варианту осуществления 16j, где антагонист mGluR5 представляет собой соединение (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

Общие термины.

Термин "опиоидное средство" или "опиоидный анальгетик", используемый в данном документе, относится как к природным (опиаты), так и к синтетическим (опиоидные средства) формам, а также природным или синтетическим смешанным агонистам/антагонистам опиоидных рецепторов, и включает без ограничения альфаметилфентанил, альфентанил, бупренорфин, буторфанол, кодеин, диацетилморфин, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дигидроморфин, этилморфин, эторфин, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, L-ацетилметадол, леворфанол, метадон, меперидин, морфин, никоморфин, норметадон, нороксиодон, норморфин, норлеворфанол, оксикодон, оксиморфон, феназоцин, пропоксифен, ремифентанил, трамадол, тебаин, тапентадол, леворфанол, суфентанил, пентазоцин, карфентанил, охмфентанил, нокаин, кетобемидон, аллилпродин, продин, декстропропоксифен, декстроморамид, безитрамид, пиритрамид, дипипанон, лоперамид, дифеноксилат, налбуфин, левометорфа, дезоцин, лефетамин и тилдин. В одном варианте осуществления "опиоидное средство" выбрано из группы, состоящей из морфина, гидрокодона, оксикодона и кодеина; в частности, опиоидное средство выбрано из группы, состоящей из гидрокодона и оксикодона. В одном варианте осуществления опиоидное средство представляет собой гидрокодон. В другом варианте осуществления опиоидное средство представляет собой оксикодон.

Термин "длительное применение опиоидных средств" или "длительное применение опиоидного средства", используемый в данном документе, относится к лечению/терапии с применением опиоидных средств (например, ежедневно), продолжающимся более 6 месяцев, где опиоидное средство является таким, например, как определено в данном документе. В одном варианте осуществления "длительное применение опиоидных средств" относится к длительному применению альфаметилфентанила, длительному применению альфентанила, длительному применению бупренорфина, длительному применению буторфанола, длительному применению кодеина, длительному применению диацетилморфина, длительному применению дигидрокодеина, длительному применению дигидроэторфина, длительному применению дигидроморфина, длительному применению этилморфина, длительному применению эторфина, длительному применению фентанила, длительному применению гидрокодона, длительному применению гидроморфона, длительному применению L-ацетилметадола, длительному применению леворфанола, длительному применению метадола, длительному применению меперидина, длительному применению морфина, длительному применению никоморфина, длительному применению норметадола, длительному применению нороксиодона, длительному применению норморфина, длительному применению норлеворфанола, длительному применению оксикодона, длительному применению оксиморфона, длительному применению феназоцина, длительному применению пропоксифена, длительному применению ремифентанила, длительному применению трамадола, длительному применению тебаина, длительному применению тапентадола, длительному применению леворфанола, длительному применению суфентанила, длительному применению пентазоцина, длительному применению карфентанила, длительному применению охмфентанила, длительному применению нокаина, длительному применению кетобемидона, длительному применению аллилпродина, длительному применению продина, длительному применению декстропропоксифена, длительному применению декстроморамиды, длительному применению безитрамида, длительному применению пиритрамида, длительному применению дипипанона, длительному применению лоперамида, длительному применению дифеноксилата, длительному применению налбуфина, длительному применению левометорфы, длительному применению дезоцина, длительному применению лефетамина и длительному применению тилдина; где термин "длительный" в каждом случае относится к применению (например, ежедневно), продолжающемуся более 6 месяцев. В другом варианте осуществления "длительное применение опиоидных средств" относится к длительному применению морфина, длительному применению гидрокодона, длительному применению оксикодона или длительному применению кодеина, в одном варианте осуществления - длительному применению гидрокодона, в другом варианте осуществления - длительному применению оксикодона; где термин "длительный" в каждом случае относится к применению (например, ежедневно), продолжающемуся более 6 месяцев.

Термин "длительное применение опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает "длительное применение опиоидных средств", как определено в данном документе, пациентом с хронической болью. Термин "лицо, длительно применяющее опиоидные средства" относится к пациенту с хронической болью, получающему опиоидные средства (например, ежедневно), как определено в данном документе, в течение более 6 месяцев.

Термин "лечение с применением опиоидных средств" или "терапия с применением опиоидных средств", используемый в данном документе, относится к лечению, направленному на лечение

хронической боли с применением опиоидного средства, например, как определено в данном документе [см., например, Межведомственное руководство по назначению опиоидных средств при боли, 3^{-е} издание, опубликованное в июне 2015 года, или Руководство по назначению опиоидных средств при хронической боли Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), опубликованное в 2016 году, или в *The Journal of Pain*, 2009, 10(2), 113-130; полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки].

Термин "толерантность", используемый в данном документе, следует понимать, например, в соответствии с определением, представленным Национальным институтом по вопросам злоупотребления наркотиками (NIDA), а именно как состояние, при котором организм пациента больше не реагирует на лекарственное средство, и для достижения эффекта необходима более высокая доза (например, более высокая суточная доза). Толерантность, таким образом, представляет собой явление в организме, развивающееся с течением времени, при котором один или несколько эффектов лекарственного средства снижаются при повторяющемся применении в той же дозе, и для достижения результатов требуется более высокая доза (например, присутствует необходимость повышения дозировки для сохранения обезболивающего эффекта).

Термин "толерантность к опиоидным средствам" или "толерантность к опиоидным анальгетикам", используемый в данном документе, относится к длительному применению опиоидного средства, которое приводит к постепенному повышению дозы (например, повышению суточной дозы) опиоидного средства для сохранения обезболивающего эффекта. Оценка наличия толерантности может быть осуществлена, например, согласно шкале оценки PEG [т.е. оценка интенсивности боли (P), получения удовольствия от жизни (E), общей активности (G)]; шкала PEG продемонстрировала чувствительность в отношении изменения и различия между пациентами с улучшением в отношении боли и без него; например, в <http://mytopcare.org/wp-content/uploads/2013/06/PEG-Pain-Screening-Tool1.pdf>, Krebs EE, et. al. in *J. Gen. Intern. Med.*, 2009, 24, 733-8]. В одном варианте осуществления "толерантность к опиоидным анальгетикам" выбрана из группы, состоящей из толерантности к анальгетику альфаметилфентанилу, толерантности к анальгетику альфентанилу, толерантности к анальгетику бупренорфину, толерантности к анальгетику буторфанолу, толерантности к анальгетику кодеину, толерантности к анальгетику диацетилморфину, толерантности к анальгетику дигидрокодеину, толерантности к анальгетику дигидроэторфину, толерантности к анальгетику дигидроморфину, толерантности к анальгетику этилморфину, толерантности к анальгетику эторфину, толерантности к анальгетику фентанилу, толерантности к анальгетику гидрокодону, толерантности к анальгетику гидроморфону, толерантности к анальгетику L-ацетилметадолу, толерантности к анальгетику леворфанолу, толерантности к анальгетику метадону, толерантности к анальгетику меперидину, толерантности к анальгетику морфину, толерантности к анальгетику никоморфину, толерантности к анальгетику норметадону, толерантности к анальгетику норноксикодону, толерантности к анальгетику норморфину, толерантности к анальгетику норлеворфанолу, толерантности к анальгетику оксикодону, толерантности к анальгетику оксиморфону, толерантности к анальгетику феназоцину, толерантности к анальгетику пропоксифену, толерантности к анальгетику ремифентанилу, толерантности к анальгетику трамадолу, толерантности к анальгетику тебаину, толерантности к анальгетику тапентадолу, толерантности к анальгетику леворфанолу, толерантности к анальгетику суфентанилу, толерантности к анальгетику пентазоцину, толерантности к анальгетику карфентанилу, толерантности к анальгетику охмфентанилу, толерантности к анальгетику нокаину, толерантности к анальгетику кетобемидону, толерантности к анальгетику аллилпродину, толерантности к анальгетику продину, толерантности к анальгетику декстропропоксифену, толерантности к анальгетику декстроморамиду, толерантности к анальгетику бензитрамиду, толерантности к анальгетику пиритрамиду, толерантности к анальгетику дипипанону, толерантности к анальгетику лоперамиду, толерантности к анальгетику дифеноксилату, толерантности к анальгетику налбуфину, толерантности к анальгетику левометорфе, толерантности к анальгетику дезоцину, толерантности к анальгетику лефетамину и толерантности к анальгетику тилдину. В другом варианте осуществления "толерантность к опиоидным анальгетикам" выбрана из группы, состоящей из толерантности к анальгетику морфину, толерантности к анальгетику гидрокодону, толерантности к анальгетику оксикодону и толерантности к анальгетику кодеину; в частности, выбрана из группы, состоящей из толерантности к анальгетику гидрокодону и толерантности к анальгетику оксикодону; в одном варианте осуществления - толерантности к анальгетику гидрокодону; в другом варианте осуществления - толерантности к анальгетику оксикодону.

Термин "устранять толерантность к опиоидным анальгетикам, ассоциированную с длительным применением опиоидных средств при хронической боли", "устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам, ассоциированную с длительным применением опиоидных средств при хронической боли" или "устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает устранение существующей (т.е. установленной) толерантности к опиоидным анальгетикам, как определено в данном документе, у пациента с хронической болью, который является лицом, длительно применяющим опиоидные средства, как определено в данном документе. В частности,

это относится к способности активного ингредиента, такого как антагонист mGluR5, например, как определено в данном документе, снижать дозу опиоидного средства [например, суточную дозу опиоидного средства, например, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки)], которую вводят пациенту с хронической болью [например, приводить к снижению, составляющему 50% или больше от исходного потребления опиоидных средств в сутки или в неделю, например, снижению, составляющему 70% или больше, например, снижению, составляющему 90% или больше; например, согласно оценке с помощью биомаркеров метаболитов опиоидных средств или согласно оценке с применением информации о приеме опиоидного средства от самого пациента (например, с применением Дневника приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы)] и сохранять обезболивающий эффект (т.е. сохранять обезболивающий эффект, достигнутый ранее с применением более высокой дозы, например, более высокой суточной дозы, указанного опиоидного средства). Оценка снижения потребления опиоидных средств может осуществляться, например, с помощью биомаркеров метаболитов опиоидных средств или с применением информации о приеме опиоидного средства от самого пациента.

Термин "шкала оценки PEG", используемый в данном документе, относится к трехкомпонентной шкале оценки PEG (т.е., как определено, например, в <http://mytopcare.org/wp-content/uploads/2013/06/PEG-Pain-Screening-Tool1.pdf>, Krebs EE, et. al. in J. Gen. Intern. Med, 2009, 24, 733-8, включенной в данный документ посредством ссылки). Указанная шкала представляет собой клиническое интервью, состоящее из 3 компонентов, в ходе которого осуществляют i) оценку "усредненной интенсивности боли" (P) по шкале от 1 до 10, ii) оценку "влияния на получение удовольствия от жизни" (E) по шкале от 1 до 10 и iii) оценку "влияния на общую активность" по шкале от 1 до 10. Указанная шкала демонстрирует чувствительность в отношении изменения и помогает находить различия между субъектами с улучшением в отношении боли и без него.

В частности, термин "для применения при устранении толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает "для применения при лечении, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли" или "для применения в способе лечения, направленном на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли".

Термин "эквивалентная доза другого опиоидного средства", используемый в данном документе, подразумевает число миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки, согласно расчету, например, в соответствии с руководством Центров по контролю и профилактике заболеваний министерства здравоохранения и социального обеспечения США (например, см. https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/calculating_total_daily_dose-a.pdf; полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки), посредством чего дозу, эквивалентную дозе морфина, рассчитывают с применением следующих коэффициентов преобразования.

ОПИОИДНОЕ СРЕДСТВО (дозы в мг/сутки, если не указано иное)	КОЭФФИЦИЕНТ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ
Кодеин	0,15
Фентанил для трансдермального применения (в мкг/час)	2,4
Гидрокодон	1
Гидроморфон	4
Метадон	
1-20 мг/сутки	4
21-40 мг/сутки	8
41-60 мг/сутки	10
≥61-80 мг/сутки	12
Оксикодон	1,5
Оксиморфон	3
Морфин	1

Таким образом, 50 ММЕ/сутки соответствует, например, 50 мг гидрокодона, 33 мг оксикодона или 12 мг метадона в сутки; и 90 ММЕ/сутки соответствует, например, 90 мг гидрокодона, 60 мг оксикодона или приблизительно 20 мг метадона в сутки.

Термин ММЕ относится к дозе, эквивалентной дозе морфина, в миллиграммах.

Термин "снижать риск передозировки опиоидными средствами, ассоциированный с длительным применением опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает снижение риска передозировки, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств, у пациента с хронической болью. Оценка риска передозировки может быть

осуществлена, например, согласно Шкале оценки седативного эффекта, индуцированного опиоидными средствами, Пазеро (POSS; например, в Pasero C, McCaffery M. Pain Assessment and Pharmacologic Management. Сент-Луис: Mosby/Elsevier; 2011. Section IV, Opioid Analgesics; p.277-622), например, по сравнению с плацебо.

Термин "снижать потребление опиоидных средств при хронической боли", "снижает потребление опиоидных средств при хронической боли" или "снижение потребления опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, как используется в данном документе, относится к снижению потребления опиоидных средств у пациента с хронической болью. В одном варианте осуществления указанный термин также подразумевает снижение дозы опиоидного средства (например, снижение суточной дозы опиоидного средства), которую вводят пациенту с хронической болью, который является лицом, длительно применяющим опиоидные средства, как определено в данном документе. В другом варианте осуществления, указанный термин также подразумевает понижение статуса заболевания, связанного с применением опиоидных средств (например, от средней степени до легкой степени в соответствии с диагностическими критериями DMS-V для расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств). В частности, снижение потребления опиоидных средств у пациента с хронической болью сопровождается сохранением обезболивающего эффекта.

В частности, "снижение потребления опиоидных средств при хронической боли" или "снижение потребления опиоидных средств у пациента с хронической болью" относится к снижению дозы опиоидного средства, составляющему 50% от исходной дозы опиоидного средства, например, к снижению дозы опиоидного средства, составляющему 50% от исходной дозы опиоидного средства, при исходной дозе опиоидного средства, составляющей от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентной суточной дозе другого опиоидного средства; например, к снижению дозы опиоидного средства, составляющему 50% от исходной дозы опиоидного средства в течение 5 недель, например, к снижению дозы опиоидного средства, составляющему 50%, в течение 5 недель по сравнению с исходной дозой опиоидного средства, при этом исходная доза опиоидного средства составляет от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

В частности, термин "доза опиоидного средства", используемый в данном документе, относится к суточной дозе опиоидного средства. Термин "суточная доза опиоидного средства", используемый в данном документе, относится к мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентной суточной дозе другого опиоидного средства (т.е. числу миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки). В одном варианте осуществления суточная доза опиоидного средства составляет, например, более 50 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентной суточной дозы другого опиоидного средства (т.е. числа миллиграмм-эквивалентов морфина ММЕ/сутки), например, от 60 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентной суточной дозы другого опиоидного средства (например, гидрокодона или оксикодона) до 100 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентной суточной дозы другого опиоидного средства (например, гидрокодона или оксикодона).

В частности, суточная доза опиоидного средства, которую вводят пациенту с хронической болью, снижается на 50% или больше, например, снижается на 70% или больше, например, на 90% или больше. В другом варианте осуществления суточная доза опиоидного средства, которую вводят пациенту с хронической болью, снижается на 50% в течение 5 недель, например, снижение дозы опиоидного средства составляет 50% в течение 5 недель по сравнению с исходной дозой опиоидного средства, при этом исходная доза опиоидного средства составляет от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства. Оценку снижения дозы опиоидного средства осуществляют, например, с помощью биомаркеров метаболитов опиоидных средств или согласно оценке с применением информации о приеме опиоидного средства от самого пациента (например, с применением Дневника приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы)].

В частности, термин "для применения при снижении потребления опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает "для применения при лечении, направленном на снижение потребления опиоидных средств при хронической боли" или "для применения в способе лечения, направленном на снижение потребления опиоидных средств при хронической боли".

В частности, термин "для применения в осуществлении снижения потребления опиоидных средств при хронической боли", используемый в данном документе, подразумевает "для применения при лечении для снижения потребления опиоидных средств при хронической боли" или "для применения в способе лечения для снижения потребления опиоидных средств при хронической боли".

Термин "хроническая боль", используемый в данном документе, подразумевает, как определено, например, в Справочнике по ведению пациентов с хронической болью Американской ассоциации хронической боли (АСРА), изданном в 2017 году, именно непрерывную или рецидивирующую боль, продолжающуюся сверх обычной продолжительности течения острого заболевания или травмы или

более 6 месяцев, и которая неблагоприятно влияет на самочувствие индивидуума. Как правило, по патофизиологии (функциональным изменениям, ассоциированным с заболеванием или травмой или являющимся их результатом) хроническую боль подразделяют на ноцицептивную (опосредованную длительным повреждением ткани), нейропатическую (возникшую в результате повреждения головного мозга, спинного мозга или периферических нервов) или их смесь. Термин "при хронической боли", используемый в данном документе, может подразумевать совершение действия "пациентом с хронической болью" или принадлежность "пациенту с хронической болью".

Термин "хроническая боль незлокачественного происхождения", используемый в данном документе, относится к хронической боли, не связанной с раком, которая включает, например, постгерпетическую невралгию, дегенеративное заболевание суставов (DJD; остеоартрит), диабетическую нейропатию, боль при невроме, боль центрального происхождения, симпатическую дистрофию, хроническую скелетно-мышечную боль, мигрень, фибромиалгию, ревматоидный артрит, стеноз спинномозгового канала и боль в нижней части спины. В частности, хроническая боль незлокачественного происхождения относится к хронической боли, обусловленной послеоперационной невропатией. В другом варианте осуществления хроническая боль незлокачественного происхождения относится к боли в спине, такой как хроническая боль в нижней части спины. Термин "боль в нижней части спины" или "хроническая боль в нижней части спины", используемый в данном документе, относится к боли, которая персистирует в течение 12 недель или больше даже после лечения изначальной травмы или основной причины острой боли в нижней части спины (например, см., например, Основанное на доказательных данных руководство по диагностике и лечению боли в нижней части спины Американского общества изучения спинного мозга (NASS), опубликованное в 2016 году; или Руководство по оценке и ведению пациентов с болью в нижней части спины: обзор доказательных данных, R. Chou, L. Hoyt Huffman, Американское общество по изучению боли).

Термин "хроническая боль злокачественного происхождения", используемый в данном документе, относится к хронической боли, обусловленной раком (например, виды хронического болевого синдрома, как описано в Приложении E Межведомственного руководства по назначению опиоидных средств при боли, 3^е издание, опубликованном в июне 2015 года, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки).

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения относятся в одном варианте осуществления к уменьшению интенсивности проявлений заболевания или нарушения (т.е. замедлению, или остановке, или снижению степени развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" относятся к облегчению или уменьшению интенсивности проявлений по меньшей мере одного физического параметра, включая такие, которые могут не ощущаться пациентом. В еще одном варианте осуществления термины "лечить", "осуществлять лечение" или "лечение" относятся к модулированию заболевания или нарушения либо физически (например, стабилизация явного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо с помощью и того, и другого. В одном варианте осуществления термин "способ лечения", используемый в данном документе, относится к "способу лечить".

Термин "пожилой пациент", используемый в данном документе, относится к пациенту в возрасте шестидесяти пяти лет или старше.

Как используется в данном документе, "bid", "b.i.d" или "b.i.d." относится к приему дважды (два раза) в сутки (например, 200 мг b.i.d=400 мг/сутки), например, приему утром и вечером (например, с интервалом, составляющим примерно 12 часов).

Термин "пациент", используемый в данном документе, относится к субъекту, который поражен заболеванием и будет получать положительный эффект от лечения. Термин "пациент, страдающий от хронической боли" или "пациент с хронической болью", используемый в данном документе, относится к субъекту с хронической болью (т.е. у которого была диагностирована хроническая боль, как определено в данном документе). В одном варианте осуществления термин "пациент" относится к субъекту, у которого была диагностирована хроническая боль, как определено в данном документе, который является лицом, длительно применяющим опиоидные средства, и является зависимым от приема опиоидных средств (т.е. у которого развиваются симптомы синдрома отмены при прекращении приема опиоидных средств, но который не удовлетворяет критериям DSM-V для расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств). В другом варианте осуществления термин "пациент" относится к субъекту, у которого была диагностирована хроническая боль, как определено в данном документе, который удовлетворяет критериям DSM-V для расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств, легкой или средней степени тяжести.

Применяемый в данном документе термин "субъект" относится к организму млекопитающего, предпочтительно к человеку (мужчине или женщине).

Как используется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении в том случае, если такой субъект (пациент) будет получать положительный результат от такого лечения с биологической,

медицинской точки зрения или с точки зрения качества жизни.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например уменьшение интенсивности симптомов, облегчение состояния и т.д.

Термин "расстройство, связанное с употреблением опиоидных средств" или "OUD", используемый в данном документе, относится к критериям DSM-5 для расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств (т.е. в соответствии с Руководством по диагностике и статистическому учету психических расстройств. 5^е издание, Вашингтон, округ Колумбия: Американская ассоциация психиатров, 2013 год; полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки), которое может быть разделено на следующие три категории: легкой степени (т.е. присутствует от 2 до 3 симптомов, определенных относительно критериев DSM-5), средней степени (т.е. присутствует от 4 до 5 симптомов, определенных относительно критериев DSM-5) и тяжелой степени (т.е. присутствует 6 или более симптомов, определенных относительно критериев DSM-5). Таким образом, используемый в данном документе термин "расстройство, связанное с употреблением опиоидных средств" определяется как проблемный характер употребления опиоидных средств, приводящий к клинически значимому нарушению или дистрессу, устанавливаемым согласно по меньшей мере двум из нижеперечисленных признаков, возникающих в течение 12-месячного периода.

1) Опиоидные средства часто принимают в больших количествах или в течение более продолжительного периода, чем предполагалось.

2) Существует постоянное желание или неудачные попытки сократить или контролировать употребление опиоидных средств.

3) Большое количество времени тратится на действия, необходимые для получения опиоидных средств, употребление опиоидных средств или восстановление от их воздействий.

4) Тяга, или сильное желание, или позывы к употреблению опиоидных средств.

5) Периодическое употребление опиоидных средств приводит к неспособности выполнять основные обязанности на работе, в школе или дома.

6) Продолжение употребления опиоидных средств несмотря на постоянные или периодические социальные или межличностные проблемы, обусловленные или усугубленные воздействиями опиоидных средств.

7) Важная социальная, профессиональная или оздоровительная деятельность упускаются или ограничиваются из-за употребления опиоидных средств.

8) Периодическое употребление опиоидных средств в ситуациях, в которых они физически опасны.

9) Употребление опиоидных средств продолжается несмотря на знание о наличии постоянной или периодической физической или психологической проблемы, которая, возможно, была обусловлена или усугублена опиоидными средствами.

10) Толерантность, как определено согласно одному из следующего: а) потребность в значительно увеличенных количествах опиоидных средств для достижения интоксикации или необходимого эффекта; б) значительно уменьшенный эффект при продолжительном применении одинакового количества опиоидных средств.

11) Синдром отмены, установленный согласно любому из следующего.

а) Наличие характерного синдрома отмены опиоидных средств (относится к критериям А и В перечня критериев синдрома отмены опиоидных средств согласно DSM-5).

б) Опиоидные средства (или близкородственное вещество) принимают для ослабления или избегания синдрома отмены.

Термин "фармацевтическая композиция" определен в данном документе для обозначения смеси или раствора, содержащих по меньшей мере один активный ингредиент или терапевтическое средство, подлежащее введению субъекту, с целью лечения конкретного состояния (т.е. заболевания, расстройства или состояния, или по меньшей мере одного из их клинических симптомов), поражающего субъекта.

Шкала оценки патологического влечения к опиоидным средствам (OCS) представляет собой модификацию Шкалы оценки патологического влечения к кокаину и представляет собой короткий 3-компонентный опросник, который применяют для оценки чувства влечения во время употребления опиоидных средств. 3-компонентная шкала включает визуальную аналоговую шкалу от 1 до 10 и применяется для установления степени влечения лица, применяющего опиоидные средства, к опиату; выраженности желания лица, применяющего опиоидные средства, принять опиат в предыдущие сутки; и наличия у лица, применяющего опиоидные средства, желания принять опиоидные средства в то же время в течение текущих суток. На основе ответов по шкале от 1 до 10 для трех компонентов каждое повышение на один балл было ассоциировано с 17% повышением вероятности употребления опиоидных средств в течение следующей недели (например, McHugh RK et al., в Assessing craving and its relationship to subsequent prescription opioid use among treatment-seeking prescription opioid dependent patients, Drug and Alcohol Dependency, 2014, Dec 1; 145: 121-6).

Клиническая шкала оценки синдрома отмены опиатов (COWS) состоит из 11-компонентной шкалы,

которую заполняет врач, и применяется для оценки более часто встречающихся признаков и симптомов синдрома отмены опиатов и повторной оценки данных симптомов через определенный период времени (например, Wesson DR, et al., в *Journal of Psychoactive Drugs*, 2003, Apr-Jun; 35(2): 253-9). Суммарное количество баллов для всей 11-компонентной шкалы может помочь врачам в осуществлении оценки стадии или тяжести синдрома отмены опиатов, который испытывает лицо, применяющее опиаты, а также позволяет получить представление о степени физической зависимости от опиата.

Инструмент для оценки побочных эффектов при применении опиоидных средств (NOSE) (например, в Smith H.S., et al., *Med Clin North Am.*, 2007, 91(2):213-228) представляет собой 10-компонентную шкалу оценки часто встречающихся побочных эффектов, специфических для применения опиатов. Каждый побочный эффект представлен в виде аналоговой шкалы от 0 до 10, где ноль обозначает отсутствие побочного эффекта и 10 обозначает побочный эффект, выраженный настолько, насколько лицо, применяющее опиаты, может себе представить.

Цифровая рейтинговая шкала (NRS; например, в Childs J.D., et al., *Spine*, 2005; 30:1331-4.) позволяет осуществлять оценку интенсивности боли по шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (худшая боль, которую можно представить).

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS; например, в Posner K et al., *Am. J. Psychiatry*; 2011, 168:1266-1277) представляет собой шкалу оценки суицидальных настроений и поведения для оценки риска совершения суицида.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" включает все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), средства для обеспечения изотоничности, замедляющие абсорбцию средства, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственных средств, связующие средства, вспомогательные вещества, разрыхляющие средства, смазывающие вещества, подслащивающие средства, ароматизирующие средства, красители и т.п. и их комбинации, которые будут известны специалистам в данной области техники (см., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 22nd Ed. Mack Printing Company, 2013, pp. 1049-1070). За исключением случаев, когда какой-либо традиционный носитель является несовместимым с активным ингредиентом, в терапевтических или фармацевтических композициях предполагается его применение.

Термины "лекарственное средство", "активное вещество", "активный ингредиент", "фармацевтически активный ингредиент", "активное средство" или "терапевтическое средство" следует понимать как означающие соединение в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в частности, соединения типа, указанного в данном документе.

Термин "комбинация" или "фармацевтическая комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в виде одной стандартной лекарственной формы (например, капсулы или таблетки), либо к нефиксированной комбинации, либо к набору из частей для комбинированного введения, в котором соединение по настоящему изобретению и один или несколько партнеров по комбинации (например, другое лекарственное средство, определяемое в данном документе, также называемое дополнительным "фармацевтическим активным ингредиентом", "терапевтическим средством" или "совместно применяемым средством") могут вводиться независимо в одно и то же время или по отдельности в пределах временных интервалов, в частности, когда данные временные интервалы дают возможность партнерам по комбинации проявлять объединенный, например, синергический, эффект. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение схем лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение по настоящему изобретению и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту одновременно в форме единого объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение по настоящему изобретению и один или несколько партнеров по комбинации, вводят пациенту в виде отдельных объектов либо одновременно, либо последовательно без конкретных ограничений по времени, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно с помощью того же или отличающегося пути введения или совместно в составе одной и той же фармацевтической композиции, что и другие средства. В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под наблюдением врача) незадолго до введения; (iii) самими пациентами, например, во время

последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

В частности, ссылка на комбинацию с дополнительным активным средством, как используется в данном документе (например, в любом из вариантов осуществления, приведенных выше в данном документе, или в любом из пунктов формулы изобретения, приведенных ниже в данном документе), относится, например, к комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным средством, например, выбранным из группы, состоящей из антидепрессанта (например, трициклического антидепрессанта, такого как amitриптилин, нортриптилин, доксепин, дезипрамин, имипрамин, протриптилин, тримипрамин, кломипрамин), ингибитора обратного захвата серотонина и норэпинефрина (например, дулоксетина, венлафаксина, десвенлафаксина, милнаципра, левомилнаципра), ингибитора обратного захвата серотонина (например, флуоксетина, сертралина, пароксетина, флувоксамина, циталопрама, эсциталопрама, вилазодона, вортиоксетина), противосудорожного средства (например, габапентина, прегабалина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, фенитоина, ламотриджина, тиагабина, лакосамида, топирамата, леветирацетама, окскарбазепина, зонисамида), нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (NSAID; такого как напроксен, ибупрофен, мелоксикам, диклофенак, фенпрофен, флурбипрофен, дифлунисал, этодолак, набуметон, кетопрофен, пироксикам, сулиндак, толметин, кеторолак, мефенамовая кислота, оксапрозин), ингибитора протонной помпы (например, омепразола, пантопразола, лансопразола, декслансопразола, эзомепразола, рабепразола), антагониста H₂-рецептора (например, фамотидина, низатидина, ранитидина, циметидина), ингибитора NMDA (например, кетамина, амантадина, мематина), NO-NSAID, селективного ингибитора COX-2, агониста каннабиноидного рецептора, донора оксида азота, агониста бета-адренергического рецептора, агониста альфа-2-рецептора, селективного антагониста простаноидного рецептора, местного анестетика (например, капсаицина, лидокаина), антагониста пуринергического P₂-рецептора, агониста нейронного никотинового рецептора, антагониста кальциевых каналов, блокатора натриевых каналов (например, мексилетина, флекаинида), миметика супероксиддисмутазы, ингибитора p38 MAP-киназы, агониста TRPV1, антагониста глицинового рецептора, кортикостероида и ацетаминофена; или их фармацевтически приемлемых солей.

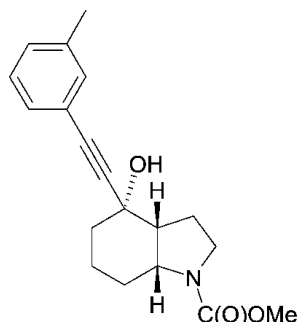
Термин "форма с немедленным высвобождением" относится к фармацевтической композиции, предназначенной для высвобождения активного вещества непосредственно при введении *in vivo*.

Термин "форма с модифицированным высвобождением" относится к фармацевтической композиции, которая высвобождает активное вещество не сразу, а обеспечивая длительное, замедленное, непрерывное, постепенное, пролонгированное или пульсирующее высвобождение и, следовательно, изменяет уровни лекарственного средства в плазме крови по сравнению с формой с немедленным высвобождением. Термин "форма с модифицированным высвобождением" охватывает формы, которые описаны как форма с контролируемым высвобождением, форма с длительным высвобождением, форма с продолжительным высвобождением и форма пролонгированного действия; в частности форма с длительным высвобождением.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

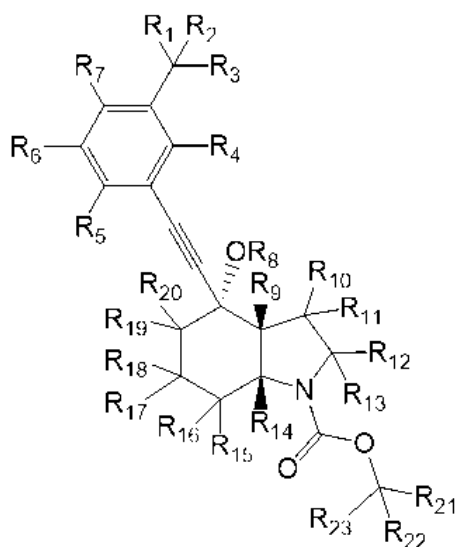
Использование всех возможных примеров или вводных слов перед примерами (например, "такой как"), предусмотренных в данном документе, предназначено исключительно для лучшего объяснения настоящего изобретения и не накладывает ограничения на объем настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Используемое в данном документе соединение по настоящему изобретению, в качестве альтернативы называемое соединением (I), как используется в данном документе выше и ниже, представляет собой антагонист mGluR5 метиловый сложный эфир (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-м-толилэтинил-октагидроиндол-1-карбоновой кислоты, также названный метиловым сложным эфиром (-)-(3aR,4S,7aR)-4-гидрокси-4-[2-(3-метилфенил)этинил]пергидроиндол-1-карбоновой кислоты, также известный как мавоглурат, формулы:



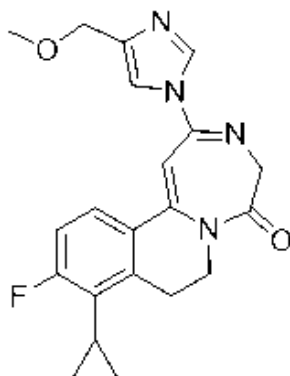
который может быть получен, например, как описано в WO 2003/047581, например, в примере 1, или как описано в WO 2010/018154. В WO2003/047581, которая включена в данный документ посредством ссылки, также описаны его биологические данные *in-vitro*, как на странице 7. Используемый в данном документе "мавоглурант" относится к свободной форме. В частности, мавоглурант находится в свободной форме. Используемый в данном документе термин "мавоглурант или его соль, такая как его фармацевтически приемлемая соль", как используется в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте любого из вариантов осуществления выше или ниже и пунктах формулы изобретения), таким образом, следует понимать как охватывающий как свободную форму, так и ее фармацевтически приемлемую соль, если в данном документе не указано иное.

В одном варианте осуществления также подразумевается, что соединение (I) представлено мечеными изотопами формами. Меченные изотопами соединения имеют структуру, изображенную с помощью формулы выше, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом с выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода, а именно соединения формулы



где каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂ и R₂₃ независимо выбран из H или дейтерия; при условии, что в соединении присутствует по меньшей мере один атом дейтерия. В других вариантах осуществления в соединении присутствуют несколько атомов дейтерия.

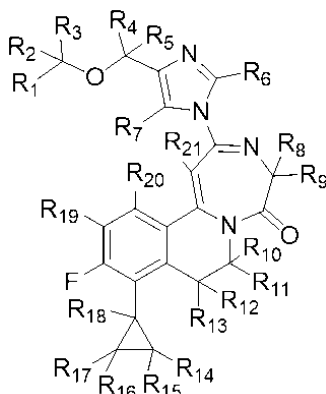
Как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению, в качестве альтернативы называемое соединением (II), как используется в данном документе выше и ниже, представляет собой антагонист mGluR5, известный как 9-циклопропил-10-фтор-2-(4-(метоксиметил)-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидро-[1,4]дiazеино[7,1-a]изохинолин-5(4H)-он формулы:



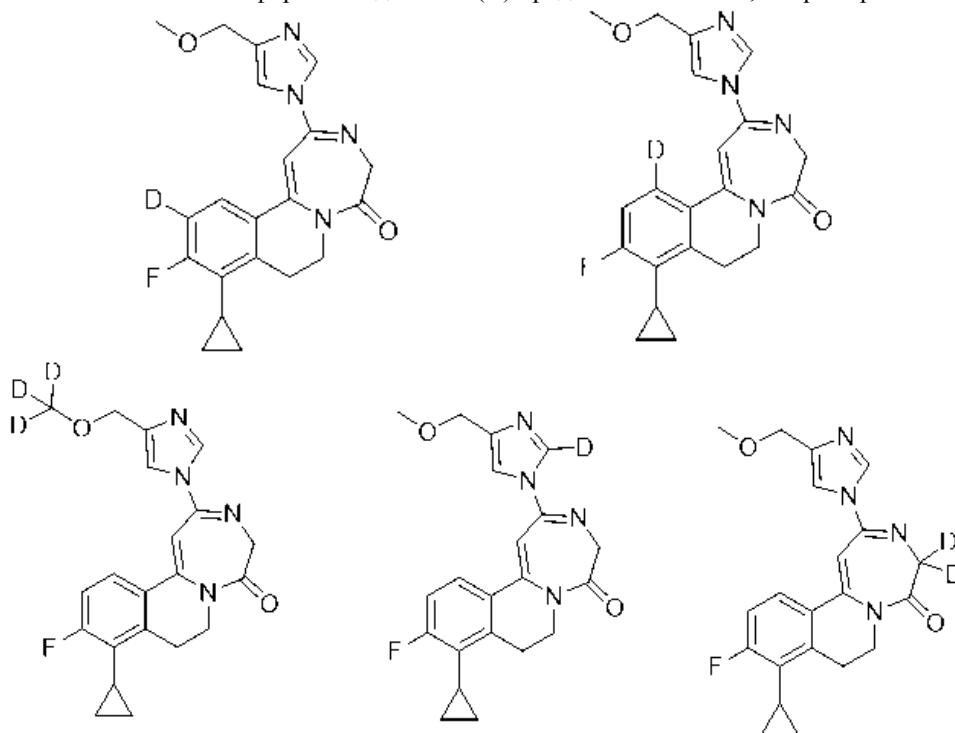
который может быть, например, получен, как описано в WO2014/030128, например, в примере 96-2, который включен в данный документ посредством ссылки, и в котором также описываются его биологические данные *in-vitro*, как на странице 203. Используемый в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте любого из вариантов осуществления, приведенных выше или ниже, и пунктов формулы изобретения) термин "соединение (II)" следует понимать как охватывающий как свободную форму, так и ее фармацевтически приемлемую соль, если в данном документе не указано иное.

В одном варианте осуществления также подразумевается, что соединение (II) представлено мечеными изотопами формами. Меченные изотопами соединения имеют структуру, изображенную с

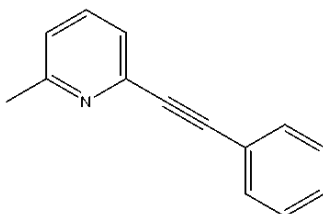
помощью формулы выше, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом с выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода, а именно соединение формулы



где каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ и R₂₁ независимо выбран из H или дейтерия; при условии, что в соединении присутствует по меньшей мере один атом дейтерия. В других вариантах осуществления в соединении присутствуют несколько атомов дейтерия. Меченные изотопами формы соединения (II) представляют собой, например:



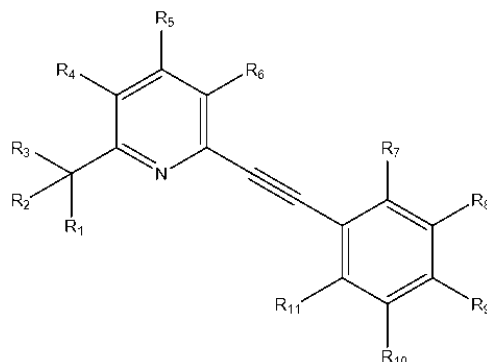
Как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению, в качестве альтернативы называемое соединением (III), как используется в данном документе выше и ниже, представляет собой антагонист mGluR5, известный как 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин, также известный как МРЕР, формулы:



номер CAS которого 96206-92-7, и оно является коммерчески доступным. Используемый в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте любого из вариантов осуществления, приведенных выше или ниже, и пунктов формулы изобретения) термин "соединение (III)" следует понимать как охватывающий как свободную форму, так и ее фармацевтически приемлемую соль, если в данном документе не указано иное.

В одном варианте осуществления также подразумевается, что соединение (III) представлено

мечеными изотопами формами. Меченные изотопами соединения имеют структуру, изображенную с помощью формулы выше, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом с выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода, а именно соединения формулы



где каждый из R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ и R₁₁ независимо выбран из H или дейтерия; при условии, что в соединении присутствует по меньшей мере один атом дейтерия. В других вариантах осуществления в соединении присутствуют несколько атомов дейтерия.

Включение определенных изотопов, в частности, дейтерия (т.е. ²H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Подразумевается, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя в соединении по настоящему изобретению. Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Подразумевается, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно применять в отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение по настоящему изобретению, включают отличные от дейтерия изотопы водорода, изотопы углерода, азота, кислорода и фтора, такие как ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F соответственно. Следовательно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в состав которых включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивные изотопы, такие как ³H и ¹⁴C, или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ²H и ¹³C. Такие меченные изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением ¹⁴C), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с применением ²H или ³H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ¹⁸F или меченое соединение может быть особенно востребованным для исследований способом ПЭТ или СПЕКТ. Меченые изотопом соединения обычно можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных таковым, описывающим получение соединения по настоящему изобретению с использованием подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Используемые в данном документе термины "свободная форма" или "свободные формы" относятся к соединению в отличной от солевой форме, такой как основная свободная форма или кислотная свободная форма соответствующего соединения, например, соединений, указанных в данном документе [например, соединения (I), соединения (II), соединения (III) или дополнительного фармацевтического активного ингредиента, например, как определено в данном документе].

Используемые в данном документе термины "соль", "соли" или "солевая форма" относятся к соли присоединения кислоты или соли присоединения основания соответствующего соединения, например соединений, указанных в данном документе [например, соединения (I), соединения (II), соединения (III) или дополнительного фармацевтического активного ингредиента, например, как определено в данном

документе]. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений и которые, как правило, не являются биологически или иным образом нежелательными.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I - XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтианоламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента с помощью традиционных химических способов. Обычно такие соли можно получать путем осуществления реакции форм свободной кислоты соединения со стехиометрическим количеством подходящего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат и подобная соль Na, Ca, Mg или K) или путем осуществления реакции формы свободного основания соединения со стехиометрическим количеством подходящей кислоты. Такие реакции, как правило, проводят в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Как правило, желательно применять неводную среду, такую как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, при наличии соответствующей практической возможности. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 22nd edition, Mack Publishing Company (2013); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 2011, 2nd edition).

Соединения, указанные в данном документе [например, соединение (I), соединение (II), соединение (III) или дополнительный фармацевтический активный ингредиент, например, как определено в данном документе] могут вводиться посредством традиционного пути введения, в частности, перорально, как, например, в форме таблеток или капсул, которые могут быть изготовлены в соответствии с фармацевтическими методиками, которые известны из уровня техники (например, в "Remington Essentials of Pharmaceutics, 2013, 1st Edition, под редакцией Linda Felton, опубликованном Pharmaceutical Press 2012, ISBN 978 0 85711 105 0; в частности, глава 30), где фармацевтические вспомогательные вещества, например, являются такими, как описано в "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2012, 7th Edition, под редакцией Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook и Marian E. Fenton, ISBN 978 0 85711 027 5". В частности, в WO2014/199316 описаны составы, содержащие мавоглурат, в частности, составы на его основе с модифицированным высвобождением, и она включена в данный документ посредством ссылки, более конкретно, примеры, предпочтительные варианты осуществления и пункты формулы изобретения из нее.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может находиться в виде стандартной лекарственной формы (например, таблетки или капсулы), содержащей количество в диапазоне от 1 мг до 300 мг, в частности, от 1 мг до 200 мг, например, от 1 мг до 100 мг, соединения, указанного в данном документе (например, мавоглурата), что означает количество свободной формы соединения, и, если применяют его соль, то количество будет соответствующим образом откорректировано. В частности, мавоглурат находится в свободной форме.

Для вышеуказанных путей применения/способов лечения подходящая доза может варьировать в зависимости от множества факторов, таких как, например, возраст, масса тела, пол, используемые путь введения или соль. Например, для пациентов с массой тела 50-70 кг показанная суточная доза составляет, например, 200 мг/b.i.d. мавоглурата, или от 1 мг/сутки до 100 мг/сутки соединения (II), что означает количество свободной формы, и, если применяют его соль, то количество будет соответствующим образом откорректировано.

Сокращения.

°C=градусы Цельсия.

bid=b.i.d=b.i.d. = дважды (два раза) в день.

см=сантиметр.

DSM 5=Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств, 5-ое издание.

i.p.=внутрибрюшинно.

кг=килограмм.

мг=миллиграмм.

p.o.=внутри, перорально.

PEG=оценка интенсивности боли (P), получения удовольствия от жизни (E), общей активности (G).

NRS=Цифровая рейтинговая шкала.

TLFB-Opioid=Дневник приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы.

COWS=Клиническая шкала оценки синдрома отмены опиатов.

OCS=Шкала оценки патологического влечения к опиоидным средствам.

NOSE=Инструмент для оценки побочных эффектов при применении опиоидных средств.

DSM-5=DMS-V=Руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств, 5^{-ое} издание.

QTcF=интервал QT, скорректированный по формуле Фредерика.

QTcB=интервал QT, скорректированный по формуле Базетта.

EKG=электрокардиограмма.

C-SSRS=Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета.

AST=аспартатаминотрансфераза.

ALT=аланинаминотрансфераза.

GGT=гамма-глутамилтрансфераза.

ULN=верхняя граница нормы.

OD=расстройство, связанное с употреблением опиоидных средств.

hCG=хорионический гонадотропин человека.

FDA=Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств.

QT=время между началом зубца Q и концом зубца T.

Зубец T=положительное смещение после каждого комплекса QRS.

Зубец ST=время между началом зубца S и концом зубца T.

Примеры

Приведенные ниже примеры служат в качестве иллюстрации настоящего изобретения без ограничения его объема. Термин "соединение (I)" (т.е. мавоглурат), используемый в контексте данных примеров, относится к свободной форме. Термин "соединение (II)" {т.е. 9-циклопропил-10-фтор-2-(4-(метоксиметил)-1H-имидазол-1-ил)-7,8-дигидро-[1,4]дiazеино[7,1-a]изохинолин-5(4H)-он}, используемый в контексте данных примеров, относится к свободной форме. Термин "соединение (III)" (т.е. MPEP), используемый в контексте данных примеров, относится к свободной форме.

Пример 1. Тест толерантности к опиатам (с применением горячей пластины) у мышей.

Способ, посредством которого выявляют толерантность к обезболивающему действию, соответствует способу, описанному Fernandes et al. (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 297, 53-60, 1977).

Мышей помещали на горячую металлическую пластину, температуру которой поддерживали на уровне 54°C, окруженную цилиндром из органического стекла (высота: 13 см; диаметр: 19 см) (Bioseb: модель PE34). Измеряли латентный период до первого облизывания задней лапы (максимальное значение: 30 секунд). Морфин (32 мг/кг i.p.) или средуноситель вводили два раза в день в течение 6 дней (приблизительно в 9:00 и 15:00) и затем вводили морфин 8 мг/кг i.p. (или солевой раствор) за 30 минут до проведения теста в день 7 для оценки толерантности к морфину.

Каждое тестируемое вещество подвергали оценке с применением 3 доз (1, 3 и 10 мг/кг для соединения (I) и 0,3, 1 и 3 мг/кг для соединения (II), которые вводили однократно p.o. мышам с толерантностью к морфину за 60 минут до проведения теста в день 7. В эксперимент включали соответствующие контрольные группы для оценки потенциального влияния тестируемых веществ на толерантность к морфину. Соединение (III) оценивали с применением 1 дозы (10 мг/кг), которую вводили при таких же условиях эксперимента и применяли в качестве вещества сравнения.

Исследовали 10 мышей на группу. Тестирование проводили в слепом режиме. Данные анализировали посредством сравнения групп, подвергавшихся обработке, с соответствующими контрольными группами с помощью непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты.

Соединение (III) (10 мг/кг), вводимое p.o. За 60 минут до проведения теста в день 7 у животных, получавших средуноситель p.o. и морфин (32 мг/кг) i.p. два раза в день с дня 1 по день 6, в значительной

степени увеличивался латентный период до облизывания задней лапы по сравнению с животными, получавшими морфин с дня 1 по день 6 (+32%, $p < 0,05$) (фигура 1).

Соединение (I) (1 мг/кг), вводимое р.о. За 60 минут до проведения теста в день 7 у животных, получавших средуноситель р.о. и морфин (32 мг/кг) i.p. два раза в день с дня 1 по день 6, в значительной степени увеличивался латентный период до облизывания задней лапы по сравнению с животными, получавшими морфин с дня 1 по день 6 (+44%, $p < 0,01$). Оно не обладало значительным эффектом при дозе 3 мг/кг или 10 мг/кг (фигура 2).

Соединение (II) (3 мг/кг), вводимое р.о. За 60 минут до проведения теста в день 7 у животных, получавших средуноситель р.о. и морфин (32 мг/кг) i.p. два раза в день с дня 1 по день 6, в значительной степени увеличивался латентный период до облизывания задней лапы по сравнению с животными, получавшими морфин с дня 1 по день 6 (+38%, $p < 0,05$). Оно имело сходную тенденцию при дозе 1 мг/кг (+37%, $p = 0,0555$), однако не обладало эффектом при дозе 0,3 мг/кг (фигура 3).

Вывод.

Данные результаты указывают на то, что соединение (I) (1 мг/кг), соединение (II) (3 мг/кг) и соединение (III) (10 мг/кг) при однократном введении р.о. в значительной степени снижают проявление толерантности к морфину.

Пример 2. Клиническое исследование [соединение (I)].

Цель(цели)	Конечная(конечные) точка(точки)
Основная(основные) цель(цели)	Конечная(конечные) точка(точки) для основной(основных) цели(целей)
<ul style="list-style-type: none"> Оценка эффективности соединения (I) у пациентов с хронической болью в спине и послеоперационной болью в отношении достижения клинически значимого снижения потребления опиоидных средств. 	<ul style="list-style-type: none"> Доля пациентов с 50% снижением потребления с применением Дневника приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы (TLFB).
Вторичная(вторичные) цель(цели)	Конечная(конечные) точка(точки) для вторичной(вторичных) цели(целей)
<ul style="list-style-type: none"> Суицидальность. Изменение статуса в отношении боли. Изменение статуса заболевания применительно к расстройству, связанному с употреблением опиоидных средств. Нежелательные исходы расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств. Патологическое влечение, ассоциированное с применением опиоидных средств. Симптомы отмены, ассоциированные с расстройством, связанным с употреблением опиоидных средств. Оценка эффективности соединения (I) у пациентов с хронической болью в спине и послеоперационной болью в отношении достижения снижения потребления опиоидных средств. Изменение показателей боли, активности и удовольствия. 	<ul style="list-style-type: none"> Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS). Цифровая рейтинговая шкала (NRS). Диагностические критерии DSM-5 для расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств. Инструмент для оценки побочных эффектов при применении опиоидных средств (NOSE). Шкала оценки патологического влечения к опиоидным средствам (OCS). Клиническая шкала оценки синдрома отмены опиатов (COWS). Доля пациентов с 20% снижением потребления или 70% снижением потребления с применением Дневника приема опиоидного средства для самостоятельного заполнения на основе ретроспективной хронологической шкалы. Шкала оценки боли, активности и удовольствия (PEG)

План исследования.

Данное исследование представляет собой рандомизированное слепое для субъекта и исследователя плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для оценки эффективности соединения (I) у 80 пациентов с хронической болью в спине и послеоперационной болью в отношении снижения потребления опиоидных средств (гидрокодон, оксикодон) у субъектов, которые применяли опиоидные средства менее двух лет. Исследование включает амбулаторные визиты в обычную для субъекта клинику по лечению боли и состоит из 3 периодов. Период скрининга с определением исходного уровня; период лечения с последующим периодом наблюдения после лечения. Общая продолжительность для субъекта может составлять не более 122 дней (примерно 4 месяца, включая период скрининга и определение исходного уровня) в зависимости от выбранной процентной доли снижения дозы опиоидного средства.

Период скрининга/определения исходного уровня.

Период скрининга/определения исходного уровня длится в течение 14 дней и состоит из следующего.

1. Получения информированного согласия.
2. Определения исходных диагностических критериев толерантности к опиоидным средствам с применением критериев DSM-V.
3. Оценки безопасности с помощью лабораторных показателей общего анализа крови/биохимического анализа крови, включая тест на беременность у субъектов-женщин в перименопаузе.
4. Анамнеза, медицинского обследования и определения показателей жизненно важных функций, перечня принимаемых лекарственных средств и риска суицида.

Период лечения.

Субъектов, удовлетворяющих критериям пригодности, произвольным образом будут распределять либо в группу, получающую соединение (I), либо в соответствующую группу, получающую плацебо, в соотношении 1:1. Лечение с применением исследуемого лекарственного средства следует начинать в день 1, при этом общая продолжительность периода лечения будет составлять примерно 93 дня, в течение которых субъекты будут снижать дозу опиоидного средства на не менее чем 10% от исходной дозы в неделю после консультации с врачом, ответственным за проведение исследования. Субъектам будут подбирать дозу из диапазона 50 мг, 100 мг и 200 мг bid каждые 4 дня (см. табл. 1) с достижением общей суточной дозы 400 мг ко дню 12. Во время данной фазы подбора дозы за субъектами будет осуществляться наблюдение в отношении безопасности по мере повышения дозы исследуемого лекарственного средства, что будет включать визиты в день 1, 5 и 9 с целью обеспечения достижения субъектами поддерживающей дозы 400 мг в день без проблем, связанных с толерантностью.

Образцы для анализа РК будут отбирать перед введением дозы и через 4 ± 1 ч после введения дозы в день 13, 55 и 69 соответственно, и будут отбирать образец для анализа РК перед введением дозы в день 83. В день отбора образцов для анализа РК субъекты будут принимать дозу соединения (I) в месте проведения исследования, так как отбор образцов перед введением дозы должен осуществляться до введения дозы.

Таблица 1

День исследования	График подбора дозы для соединения (I)	
	Доза средства для лечения	Общая суточная доза средства для лечения
1-4	50 мг соединения (I) или плацебо bid	100 мг соединения (I) или плацебо в день
5-8	100 мг соединения (I) или плацебо bid	200 мг соединения (I) или плацебо в день
9-12	200 мг соединения (I) или плацебо bid	400 мг соединения (I) или плацебо в день

После осуществления подбора дозы, составляющей не более 400 мг в день, субъекты будут продолжать прием суточной дозы 400 мг соединения (I) (200 мг b.i.d) или плацебо от дня 13 до дня 82. Во время данного периода субъекты будут снижать потребление опиоидных средств на не менее чем 10% в неделю после консультации с врачом, ответственным за проведение исследования, до достижения ими суточного потребления опиоидных средств, составляющего по меньшей мере 50% от их исходной дозы опиоидных средств в ММЕ. Субъекты, которые не могут осуществлять снижение, могут продолжать принимать текущую дозу опиоидного средства, которой они достигли во время предыдущей недели исследования. Под руководством врача, ответственного за проведение исследования, субъекты могут снижать потребление опиоидных средств на более чем 50%. Субъекты могут также добиваться снижения потребления опиоидных средств с помощью использования альтернативных способов терапии. Однако применение марихуаны для обезболивания в рамках данного протокола не разрешено.

День начала снижения дозы соединения (I) приходится на день 83, и завершение снижения дозы соединения (I) приходится на день 90. Снижение дозы опиоидного средства может продолжаться в течение поддерживающего периода введения доз соединения (I), что подразумевает консервативное снижение дозы опиоидного средства на 10% в неделю, или субъекты могут продолжать получать дозу опиоидного средства, которой они достигли за период снижения дозы опиоидного средства, в течение оставшегося поддерживающего периода и периода снижения дозы соединения (I). Протокол является гибким в отношении обеспечения для врача и пациентов возможности выбора уровня снижения потребления опиоидных средств, который лучше всего соответствует лечению субъекта и анамнезу заболевания. Однако схема лечения с применением соединения (I) не является гибкой и должна следовать графику проведения оценок для периода повышения дозы, поддерживающего периода и периода снижения дозы. Субъекты будут снижать их дозу исследуемого лекарственного средства (соединения (I) или плацебо), пока не достигнут последней дозы соединения (I) или плацебо (таблица 2). Субъекты будут продолжать прием дозы опиоидного средства, которой они достигли во время процесса снижения.

Таблица 2

День исследования	График снижения дозы соединения (I)	
	Доза средства для лечения	Общая суточная доза средства для лечения
83-86	100 мг соединения (I) или плацебо b.i.d	200 мг соединения (I) или плацебо в день
87-90	50 мг соединения (I) или плацебо b.i.d	100 мг соединения (I) или плацебо в день
97	Последующее наблюдение по завершении исследования	

Последующее наблюдение по завершении периода лечения.

Субъекты будут возвращаться в клинику в день 97 для осуществления заключительного визита последующего наблюдения по завершении периода лечения. Субъекты должны будут снизить дозу исследуемого лекарственного средства до заключительного визита последующего наблюдения по завершении периода лечения.

Введение доз в комбинации с форсированным снижением дозы опиоидного средства в ходе проведения исследования.

С учетом того, что пациенты могут принимать различные опиоидные средства (гидрокодон и оксикодон) в разных дозах, дозы данных лекарственных препаратов должны быть переведены в эквивалентную дозу морфина (MED) и снижение дозы опиоидного средства следует осуществлять с использованием MED. С учетом того, что планы по снижению дозы опиоидного средства устанавливаются индивидуально для минимизации симптомов синдрома отмены опиоидных средств и одновременного максимального увеличения обезболивающего эффекта, по усмотрению исследователя снижение дозы будет осуществляться в соответствии с критериями, приведенными в Руководстве по снижению дозы опиоидных средств на уровне первичной медицинской помощи Оксфордского университета (версия 1.1, декабрь 2017 года), для справки см. табл. 3.

Таблица 3

Иллюстративный график снижения дозы, подразумевающий снижение дозы опиоидного средства не менее чем на 10% в неделю, при исходной дозе, составляющей 100 ММЕ

Дни периода исследования	Общая суточная доза соединения (I)	Суточная эквивалентная доза морфина (снижение на 10%)
1-4	100 мг в день	100
5-8	200 мг в день	100
9-12	400 мг в день	100
13-19 об.	400 мг в день	90-80
20-26	400 мг в день	80-70
27-33 об.	400 мг в день	70-60
34-40	400 мг в день	60-50
41-47 об.	400 мг в день	50-45
48-54	400 мг в день	45-40
55-61 об.	400 мг в день	40-35
62-68	400 мг в день	35-30
69-75 об.	400 мг в день	30-25
76-82	400 мг в день	Последняя достигнутая доза опиоидного средства
83-86 об.	200 мг в день	Последняя достигнутая доза опиоидного средства
87-90	100 мг в день	Последняя достигнутая доза опиоидного средства
97	Последующее наблюдение по завершении исследования	

Субъекты не обязаны снижать потребление опиоидных средств до нуля ММЕ. Врач, ответственный за проведение исследования, и субъект должны определять точку остановки снижения дозы опиоидного средства.

Популяция.

В исследование будет включено в общей сложности примерно 80 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (включительно) с диагностированным расстройством, связанным с употреблением опиоидных средств.

Исследователь должен удостовериться, чтобы все субъекты, рассматриваемые для участия в исследовании, соответствовали следующим критериям пригодности. Никаких дополнительных критериев не должно использоваться исследователем для обеспечения того, чтобы исследуемая

популяция была репрезентативной для всех субъектов, подходящих для участия в исследовании.

Отбор субъектов осуществляется путем проверки всех критериев пригодности при скрининге и оценке снова на исходном этапе для гарантии того, что субъект остается пригодным для включения в исследование. Соответствующая запись (например, контрольный перечень) всех критериев пригодности должна храниться вместе с первичной документацией в исследовательском центре.

Отклонение от любого критерия включения исключает субъекта от включения в исследование.

Критерии включения.

Субъекты, подходящие для включения в данное исследование, должны соответствовать всем из следующих критериев.

1. Здоровые субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет (включительно), которые могут предоставить письменное информированное согласие.

2. Способность свободно общаться с исследователем, понимать и выполнять требования исследования.

3. Предполагаемые субъекты должны принимать опиоидные средства в соответствии с фиксированной схемой введения доз (например, bid).

4. Задokumentированные сведения о повышении доз опиоидных средств без снижения интенсивности боли или увеличении интенсивности боли при приеме того же количества лекарственного средства за по меньшей мере 4 недели до скрининга.

5. Субъекты должны характеризоваться хорошим состоянием здоровья, определяемым с помощью медицинской карты и медицинского обследования при скрининге.

6. Субъекты с хронической болью в нижней части спины или хронической болью, обусловленной послеоперационной невропатией, присутствующей в течение более 6 месяцев после травмы или хирургического вмешательства, таких как, например, дорожно-транспортное происшествие, падение, спортивная травма, замена коленного или тазобедренного сустава, все из которых принимают дозу, эквивалентную 60-100 мг морфина. Могут быть включены субъекты с остеоартритом со степенью тяжести от легкой до средней.

7. При скрининге оценку показателей жизненно важных функций (систолического и диастолического кровяного давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания) будут осуществлять в положении сидя, и снова (при необходимости) в положении стоя. Показатели жизненно важных функций должны находиться в пределах нормы, определенной руководителем исследования.

8. Пациенты с расстройством, связанным с употреблением опиоидных средств, легкой или средней степени в соответствии с диагностическими критериями DSM-5.

Критерии исключения.

Субъекты, удовлетворяющие каким-либо из следующих критериев, не подходят для включения в данное исследование.

1. Субъект не может планировать какие-либо значительные проблемы, связанные с организацией передвижения или доступным временем для поездки в место исследования, или иметь какие-либо планы по переезду в течение следующих месяцев в место, которое сделало бы невозможным продолжение участия в исследовании.

2. Субъекты не должны быть вовлечены в какие-либо нерешенные правовые проблемы, которые могут подвергнуть опасности продолжение или привести к завершению исследования.

3. Иммунодефицитные заболевания в анамнезе согласно медицинской карте.

4. Хронический гепатит В (HBV) или гепатит С (HCV) в анамнезе согласно медицинской карте.

5. Наличие на момент исследования или в анамнезе диагностированных отклонений ЭКГ от нормы, указывающих на значительный риск безопасности для субъектов, участвующих в исследовании, таких как следующие.

Сопутствующие клинически значимые формы нарушения сердечного ритма, например, устойчивая желудочковая тахикардия и клинически значимая AV-блокада второй или третьей степени без кардиостимулятора.

Наследственный синдром удлиненного интервала QT в анамнезе или сведения о двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии в семейном анамнезе.

Частота сердечных сокращений в покое (медицинское обследование или ЭКГ в 12 отведениях) <60 уд./мин.

QTcF в покое ≥ 450 мс (мужчины) или ≥ 460 мс (женщины) перед началом лечения [при скрининге].

Примечание: если QTcB (по формуле Базетта) является единственной доступной корректировкой, осуществляемой аппаратом ЭКГ, исследователь должен рассчитать QTcF при скрининге и/или определении исходного уровня (соответственно) согласно инструкции в руководстве о порядке деятельности исследовательского центра.

Примечание: синусовая тахикардия, отклонение левой оси и неспецифические изменения зубца ST или T не являются исключительными.

Применение средств, которые, как известно, продлевают интервал QT, если только они не могут быть отменены в течение всей продолжительности исследования.

6. Ответ "да" на пункт 4 или пункт 5 в разделе суицидальных мыслей C-SSRS, если данная мысль возникла в течение предыдущих 6 месяцев или "да" на любой пункт раздела суицидальное поведение, кроме "несуицидальное самоповреждающее поведение" (пункты также включены в раздел суицидальное поведение), если такое поведение возникало в течение последних 2 лет.

7. Наличие диагностированного расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ (в соответствии с DSM-5), в отношении алкоголя или других стимуляторов, за исключением опиоидных средств, назначенных лечащим врачом.

8. Любое хирургическое или медицинское состояние, которое может в значительной степени изменить поглощение, распределение, метаболизм или выведение лекарственных средств или которые могут подвергать опасности субъекта в случае участия в исследовании. Исследователь должен определить это при рассмотрении истории болезни субъекта и/или результатов клинических или лабораторных исследований, подтверждающих что-либо из следующего.

Клинические лабораторные показатели (включающие AST, ALT, общий билирубин или креатинин), считающиеся клинически неприемлемыми для популяции OUD по мнению руководителя исследования при скрининге.

Билирубин в сыворотке крови не должен превышать 1,5 x ULN.

ALT, AST, GGT не должны превышать 3 x ULN.

Примечание: в случае, если лабораторная оценка безопасности при скрининге выходит за пределы диапазона, указанного выше, оценка может быть осуществлена повторно один раз до рандомизации. Если повторное значение остается за пределами указанных диапазонов, субъект исключается из исследования.

9. Наличие в анамнезе повышенной чувствительности к любому исследуемому средству лечения, или к вспомогательным веществам, или к лекарственным средствам аналогичных химических классов.

10. Наличие в анамнезе любого заболевания, состояния и употребления лекарственных средств, которые по мнению руководителя исследования или назначенного им лица могут исказить результаты исследования или создавать дополнительный риск при введении исследуемых средств субъекту или препятствовать успешному завершению исследования.

11. Текущее и/или предшествующее лечение сопутствующими лекарственными средствами, которые являются сильными или умеренными индукторами/ингибиторами CYP3A4 (например, кларитромицином, кетоконазолом, ритонавиром, рифампицином и т.д.).

Примечание: прием сопутствующих лекарственных средств, которые являются сильными или умеренными индукторами/ингибиторами CYP3A4, следовало прекратить по меньшей мере за пять (5) периодов полувыведения до первого введения дозы.

12. Требуется лечение любыми психоактивными лекарственными средствами, включая любые противосудорожные лекарственные средства (за исключением лекарственных средств, применяемых для кратковременного лечения бессонницы).

Примечание: SSRI разрешены, если они имеют соответствующую устойчивую дозу в течение по меньшей мере одного (1) месяца до введения дозы.

13. Наличие в анамнезе злокачественного новообразования любой системы органов (отличного от очаговой базальноклеточной карциномы кожи или рака шейки матки in-situ), которое подвергалось или не подвергалось лечению в течение последних 5 лет, независимо от наличия признака местного рецидива или метастазов.

14. Наличие в анамнезе или наличие сердечно-сосудистого или цереброваскулярного заболевания, такого как стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака, заболевание периферических сосудов.

15. Сопутствующее применение средств, которые, как известно, продлевают интервал QT, если только они не могут быть отменены в течение всей продолжительности исследования.

16. Порфирия в анамнезе.

17. Женщины, способные к деторождению, определяемые как все женщины, физиологически способные забеременеть, если они не используют высокоэффективные способы контрацепции во время введения доз и в течение 30 дней/недель после прекращения приема исследуемого лекарственного средства. Высокоэффективные способы контрацепции включают следующие.

Полное воздержание от гетеросексуальных половых актов (если это соответствует предпочтительному и обычному образу жизни субъекта). Периодическое воздержание (например, календарный, овуляционный, симптотермальный, постовуляционный способы) и прерванный половой акт не являются приемлемыми способами контрацепции.

Женская стерилизация (проведенная хирургическая двусторонняя овариэктомия с гистерэктомией или без нее), полная гистерэктомия или перевязка маточных труб по меньшей мере за шесть недель до приема исследуемого лекарственного средства. В случае только овариэктомии, только если репродуктивный статус женщины был подтвержден последующей оценкой уровня гормонов.

Мужская стерилизация (по меньшей мере за 6 месяцев до скрининга). Для субъектов-женщин в исследовании вазэктомизированный партнер мужского пола должен быть единственным партнером

данного субъекта.

Барьерный способ контрацепции: презерватив или окклюзионный колпачок (диафрагма или шеечный/вагинальный колпачки) со спермицидными пеной/гелем/пленкой/кремом/вагинальными суппозиториями; установка внутриматочной спирали (IUD) или внутриматочной системы (IUS).

Примечание: гормональные контрацептивы, которые вводят посредством инъекции или имплантации или вводят перорально или трансдермально, не могут считаться эффективными способами контрацепции, если их прием осуществляют совместно с исследуемым лекарственным средством.

Женщины считаются достигшими постменопаузы и не имеющими способности к деторождению, если у них наблюдалась естественная (спонтанная) аменорея в течение 12 месяцев с соответствующим клиническим профилем (например, соответствующий возраст, вазомоторные симптомы в анамнезе).

18. Беременные или кормящие грудью (лактрующие) женщины, при этом беременность определяется как состояние женщины после зачатия и длящееся до прекращения гестационного периода, подтвержденное положительным лабораторным тестом на hCG.

19. Применение других экспериментальных лекарственных средств во время включения или в пределах 5 периодов полувыведения после включения или в пределах 30 дней, в зависимости от того, что дольше; или дольше, если это требуется местными нормативными актами.

Группы лечения.

Субъекты будут распределены в одну из 2 групп лечения в соотношении 1:1 при определении исходного уровня.

Группа, получающая соединение (I): схема с повышением дозы b.i.d. с последующей схемой с фиксированной дозой b.i.d. и завершающаяся схемой со снижением дозы b.i.d. См. раздел "План исследования" для получения информации о схеме повышения дозы и снижения дозы (табл. 1 и 2).

Группа плацебо: соответствующее плацебо.

Эффективность.

Будут определены показатели клинической эффективности (PEG, NRS и TLFB-Opioid). Кроме того, оценка областей, рекомендованных согласно Проекту руководства по снижению дозы опиоидных средств FDA, будет также осуществляться с помощью COWS, OCS и NOSE, и способа определения тяжести расстройства, связанного с употреблением опиоидных средств, согласно DSM-5.

Анализ первичной(первичных) конечной(конечных) точки(точек).

Цель исследования состоит в оценке эффективности соединения (I) в отношении снижения потребления опиоидных средств у пациентов с хронической болью в нижней части спины и послеоперационной болью, принимающих дозу, эквивалентную 60-100 мг морфина в день. Данную оценку будут осуществлять посредством измерения суточного потребления с помощью TLFB. Субъект, демонстрирующий снижение среднего показателя недельного потребления от исходного уровня до последней недели лечения, составляющее по меньшей мере 50%, будет считаться субъектом, отвечающим на лечение. Оценка PEG на исходном уровне, на неделе 4, 8 и в конце исследования предоставит сведения об ответе на лечение с течением времени.

Определение первичной(первичных) конечной(конечных) точки(точек).

Первичная конечная точка исследования представляет собой бинарную конечную точку (субъект, отвечающий на лечение/субъект, не отвечающий на лечение). Ответ определяют как снижение, составляющее по меньшей мере 50%, среднего показателя потребления от исходного уровня (неделя перед визитом исходного уровня и неделя, включающая визит исходного уровня) и до последней недели периода лечения с применением поддерживающей дозы (т.е. составляющей 200 мг bid, дни 76-82), если субъект завершает поддерживающий период лечения согласно протоколу или в любой из последних 7 дней периода лечения, если субъект прекращает лечение до дня 82.

Статистическая модель, гипотеза и способ анализа.

Предполагается, что число субъектов, отвечающих на лечение, в каждой группе лечения представляет собой случайную переменную, следующую биномиальному распределению $\text{Bin}(n_i, p_i)$ где n_i представляет собой число субъектов в группе лечения i , и p_i представляет собой истинную исходную долю субъектов, отвечающих на лечение ($i=1$ для соединения (I), $i=2$ для плацебо).

Исходя из неинформативных бета(1/3,1/3)-распределений априорных вероятностей для показателей частоты ответа на лечение p_1 и p_2 , апостериорная вероятность разницы между показателями частоты ответа на лечение будет использована для расчета $\text{Prob}(p_1 - p_2 > 0/\text{данные})$ и $\text{Prob}(p_1 - p_2 > 0,2/\text{данные})$.

Расчет размера выборки.

Первичная(первичные) конечная(конечные) точка(точки).

Размер выборки оценивают на основании вероятности "успеха", т.е. того, что истинная разница между показателями частоты ответа для соединения (I) и плацебо составляет >0 с доверительным интервалом по меньшей мере 90% и составляет $>20\%$ с доверительным интервалом по меньшей мере 50% при проведении промежуточного анализа или при проведении окончательного анализа.

Критерии эффективности формулируют с точки зрения утверждений апостериорной вероятности в отношении разницы между показателями истинной частоты ответа на лечение $\Delta = p_1 - p_2$, где p_1 обозначает истинную частоту ответа на лечение для пациентов, получавших соединение (I), и p_2 обозначает ис-

тинную частоту ответа на лечение для пациентов, получавших плацебо. Распределения апостериорной вероятности для обеих групп лечения рассчитывают с использованием стандартной модели биномиального распределения вероятности и сопряженного неинформативного бета-распределений априорных вероятностей $Beta(a, a)$, где $a=1/3$ как для p_1 , так и для p_2 .

Критерии эффективности для принятия решения.

Правило принятия решения, применяемое при проведении окончательного анализа для заявления об эффективности, состоит из следующих двух утверждений, которые должны быть верны одновременно.

1. Апостериорная вероятность для $\Delta > 0$ составляет более 90%.
2. Апостериорная вероятность для $\Delta > 0,20$ составляет более 50%.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

2. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, при этом лечение устраняет толерантность к опиоидным анальгетикам.

3. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

4. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

5. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения хронической боли, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств.

6. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения толерантности к опиоидным анальгетикам, направленного на снижение риска передозировки опиоидными средствами, ассоциированного с длительным применением опиоидных средств при хронической боли.

7. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, направленного на снижение потребления опиоидных средств при хронической боли.

8. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, направленного на устранение толерантности к опиоидным анальгетикам, ассоциированной с длительным применением опиоидных средств при хронической боли, где доза опиоидного средства, которую вводят пациенту, снижается, и обезболивающий эффект опиоидного средства сохраняется.

9. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где мавоглурант или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую более 50 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства, например, пациенту, получающему дозу опиоидного средства, составляющую от 60 мг до 100 мг морфина для перорального применения/сутки, или эквивалентную суточную дозу другого опиоидного средства.

10. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где хроническая боль ассоциирована с травмой или заболеванием.

11. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где хроническая боль представляет собой хроническую боль незлокачественного происхождения.

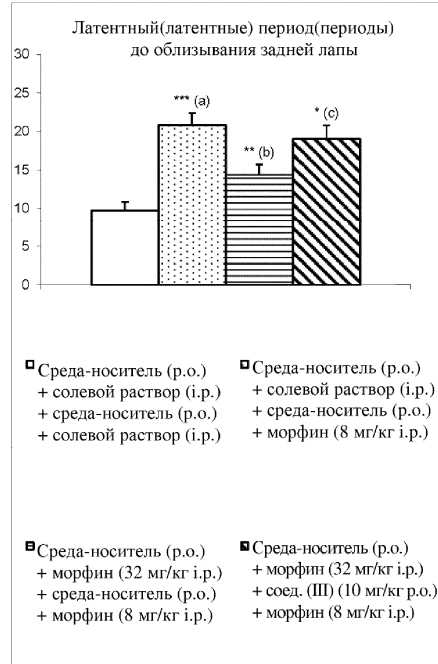
12. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по п.11, где хроническая боль незлокачественного происхождения представляет собой хроническую боль в спине, такую как хроническая боль в нижней части спины, например, с предшествующим хирургическим вмешательством на позвоночнике или без него.

13. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где мавоглурант или его фармацевтически приемлемую соль вводят пожилому пациенту.

14. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где хроническая боль представляет собой хроническую боль, обусловленную послеоперационной невропатией.

15. Применение мавоглуранта или его фармацевтически приемлемой соли по любому из предыдущих пунктов, где мавоглурант или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме фармацевтической композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

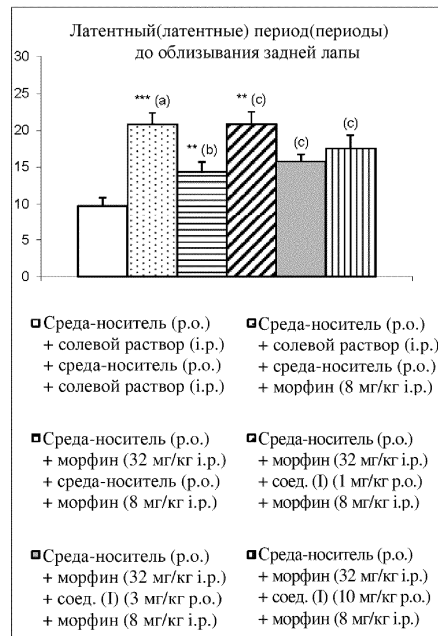
Влияние соединения (III) на латентный период до облизывания задней лапы



- (a): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + среда-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.).
 (b): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + средой-носителем (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).
 (c): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + морфин (32 мг/кг i.p.) + средой-носителем (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).

Фиг. 1

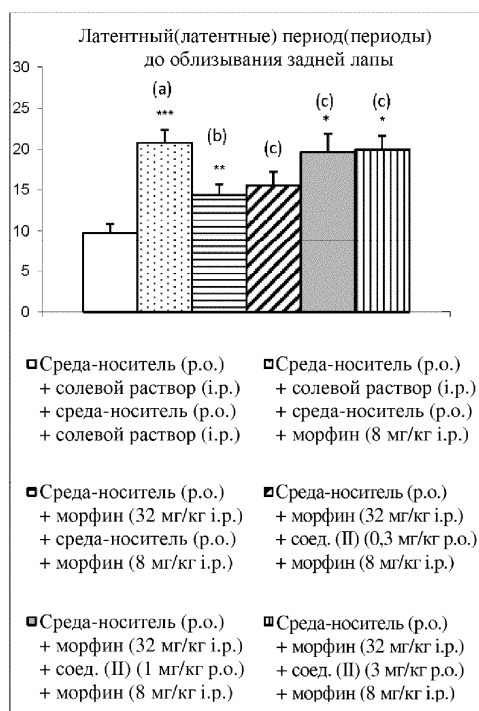
Влияние соединения (I) на латентный период до облизывания задней лапы



- (a): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.).
 (b): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + средой-носителем (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).
 (c): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + морфин (32 мг/кг i.p.) + средой-носителем (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).

Фиг. 2

Влияние соединения (II) на латентный период до облизывания задней лапы



(a): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + среда-носитель (р.о.) + солевой раствор (i.p.).

(b): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + солевой раствор (i.p.) + среда-носитель (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).

(c): по сравнению со средой-носителем (р.о.) + морфин (32 мг/кг i.p.) + среда-носитель (р.о.) + морфин (8 мг/кг i.p.).

Фиг. 3

