



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125596** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 9/00
A61P 1/14 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 01354**
(22) Дата подання заявки: **30.07.2018**
(24) Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **28.04.2022**
(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **62/539,229**
(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **31.07.2017**
(33) Код держави-учасниці **US**
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку:
(41) Публікація відомостей **12.05.2020, Бюл.№ 9**
про заявку:
(46) Публікація відомостей **27.04.2022, Бюл.№ 17**
про державну
реєстрацію:
(86) Номер та дата **PCT/US2018/044337,**
подання міжнародної **30.07.2018**
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ

(72) Винахідник(и):
**Барнс Кристофер Ноель (US),
Віскомі Джузеппе Клаудіо (IT),
Рензуллі Сесилія (IT),
Грімальді Марія (IT)**
(73) Володілець (володільці):
**ТЕРЕВАНС БАЙОФАРМА АР ЕНД ДІ
АЙПІ, ЕЛЕЛСІ,**
901 Gateway Boulevard, South San Francisco,
California 94080, United States of America
(US),
АЛЬФАСІГМА С.П.А.,
Via Ragazzi del '99 n.5, 40133 Bologna, Italy
(IT)
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
ANGELA AHN ET AL, "Su1426 Velusetrag
Improves Gastric Emptying Time in Subjects
With Diabetic or Idiopathic Gastroparesis",
GASTROENTEROLOGY, US, (20150401),
vol. 148, no. 4, doi:10.1016/S0016-
5085(15)31697-8, ISSN 0016-5085, pages S -
507, XP055510854
M. GOLDBERG ET AL, "Clinical trial: the
efficacy and tolerability of velusetrag, a
selective 5-HT4 agonist with high intrinsic
activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-
week, randomized, double-blind, placebo-
controlled, dose-response study : Clinical trial:
efficacy of velusetrag in chronic idiopathic
constip", ALIMENTARY PHARMACOLOGY &
THERAPEUTICS., GB, (20101101), vol. 32,
no. 9, doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04456.x,
ISSN 0269-2813, pages 1102 - 1112,
XP055510786
US 2005/228014 A1, 13.10.2005
WO 2013/024164 A1, 21.02.2013

UA 125596 C2**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ВЕЛУСЕТРАГУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ГАСТРОПАРЕЗУ**

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}аміду 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (велусетраг) або його фармацевтично прийнятної солі для попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення або лікування одного або декількох основних симптомів гастропарезу, які складаються з почуття переповнення в животі після їжі, раннього насичення, здуття живота, болю у верхніх відділах черевної порожнини, печії, нудоти і блювання, у пацієнта-людини з діабетичним або ідіопатичним захворюванням, причому велусетраг вводять в дозі від 0,5 до 5 мг/добу протягом періоду лікування, який становить один тиждень, переважно два, чотири, вісім, дванадцять тижнів або довше.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується велусетрагу (((1S, 3R, 5R)-8-[(R)-2-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил)амід 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти), і фармацевтичних композицій, які містять його, для лікування і/або застосування для лікування симптомів, асоційованого з ідіопатичним або діабетичним гастропарезом у пацієнта-людини, шляхом введення пацієнту-людині велусетрагу або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Зміни основних травних функцій, які виникають в шлунково-дванадцятипалій ділянці шлунково-кишкового тракту, є дуже поширеним станом, на який страждає велика кількість людей. Порушення шлунково-кишкового тракту різної природи погіршують одну або декілька його функцій. Структурні і нервові аномалії можуть сповільнювати, зупиняти або прискорювати рух кишкового вмісту на будь-якому рівні шлунково-кишкового тракту. Запальні і виразкові стани шлунково-кишкового тракту можуть порушувати секрецію, моторику і всмоктування. Запалення або обструкція печінки, підшлункової залози або жовчного міхура можуть змінювати метаболізм і приводити до локальних або системних симптомів, або і до того, і до іншого. Багато клінічних виявів розладів шлунково-кишкового тракту є неспецифічними і можуть викликатися різними порушеннями. Щонайменше 20 % популяції мають хронічні симптоми, які можуть бути віднесені до порушень шлунково-дванадцятипалої функції, цей стан значно впливає на повсякденну активність пацієнта і характеризується одним або декількома з наступних симптомів: нудота, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, швидке насичання, блювання, біль у верхній частині живота, печія, шлунковий рефлюкс з печією або без неї і порушення моторики шлунково-кишкового тракту. Симптоми можуть бути хронічними, які виникають щонайменше раз на тиждень і протягом щонайменше 6 місяців при відсутності органічного пояснення (Task, J., et al. *Gastroenterology*. 2006; 130; 1466-1479).

Схожий набір клінічних виявів присутній у пацієнтів, які страждають на гастропарез, який є поширеним, але проте серйозним, хронічним чутливо-руховим порушенням верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, визначається наявністю уповільненої евакуації вмісту шлунка (GE) при відсутності механічної обструкції і асоційований з вираженою симптоматикою (наприклад, нудота, блювання, швидке насичання, здуття і біль в животі), яка може значно впливати на якість життя (QOL) (Parkman, H.P. et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Stein, B. et al, *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Parkman, et al, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

Етіологія гастропарезу є різноманітною, хоча він часто асоційований з цукровим діабетом (Stein, B. et al, *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7); Bharucha, A. E., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 9-19). Однак основна причина не може бути ідентифікована приблизно у 50 % пацієнтів, наприклад, при ідіопатичному захворюванні.

При гастропарезі, а також при інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту, визначення симптомів захворювання залишається в деякій мірі неоднозначним, насилу зрозумілим і інтерпретованим пацієнтами, лікарями і дослідниками, тим самим сповільнюючи досягнення позитивного терапевтичного результату. Патолофізіологічні механізми, які лежать в основі цих симптомів, є комплексними і багатфакторними. Симптоматика гастропарезу значною мірою перекривається з симптоматикою захворювань верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, з якими асоційоване сповільнення GE. Більше ніж у одного з чотирьох пацієнтів з порушеннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту є ознаки уповільненої евакуації вмісту шлунка (Samelli G. et al. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788) і в одному дослідженні 86 % пацієнтів з гастропарезом мали симптоми, які вказують на залучення шлунково-дванадцятипалого сегмента: нудота, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннє насичання, блювання, біль у верхній частині живота, печія, шлунковий рефлюкс з печією або без неї і порушення випорожнень, які вказують на можливі схожі патофізіологічні ознаки цих станів.

У цей час єдиним схваленим FDA лікарським засобом проти діабетичного гастропарезу є метоклопрамід, антагоніст рецептора дофаміну D2 і антагоніст рецептора 5-HT₃ зі слабкою активністю агоніста 5-HT₄, який показаний для лікування симптомів, асоційованих з гострим і рецидивуючим діабетичним шлунковим стазом для лікування протягом не більше ніж 12 тижнів. Було виявлено, що метоклопрамід однаково ефективний для короточасного контролю симптомів діабетичного гастропарезу з домперидоном; однак у метоклопраміді побічні ефекти на ЦНС є значно частішими і звичайно тяжчими (Patterson, D., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94(5), 1230-1234). Ефекти метоклопраміді швидко знижуються з плином часу, і тривале застосування обмежується несприятливими ефектами на ЦНС, які відносно часто зустрічаються

(що повідомляються для аж до 30 % пацієнтів, які проходять терапію з щоденним прийомом), включаючи седацию і неспокій, а також часті екстрапірамідальні ефекти, найчастіше гостру дистонію. Таким чином, метоклопрамід не рекомендується в стандартному порядку в результаті його невизначеної ефективності і побічних ефектів (включаючи оборотну пізню дискінезію).

5 Акотіамід являє собою інгібітор ацетилхолінергастери, який прискорює евакуацію вмісту шлунка і посилює акомодацию шлунка (Kusunoki H. et al. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 540545). У подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні, що залучає пацієнтів з функціональною диспепсією в Японії, поліпшення симптомів спостерігалось у 52 % пацієнтів, яким була призначена терапія активним засобом, порівняно з 35 % пацієнтами, яким
10 призначалося плацебо (Matsueda K. et al. *Gut* 2012; 61: 821-828); значні поліпшення були ідентифіковані відносно почуття переповнення після прийому їжі, здуття верхньої частини живота і раннього насичення, але не відносно болю або дискомфорту у верхній частині живота. Лікарські засоби, такі як буспірон і тандоспірон, які діють на рецептор 1A 5-гідрокситриптамину і викликають релаксацию дна шлунка, також тестували відносно функціональної диспепсії:
15 буспірон продемонстрував ефективність відносно розслаблення дна шлунка і зниження здуття і почуття переповнення після прийому їжі у 17 пацієнтів з функціональною диспепсією, залучених до рандомізованого перехресного випробування (Tack J. et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1239-1245). В подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, що залучає 144 пацієнти, частота відповіді після лікування тандоспіроном протягом 4 тижнів становила 31,5 %
20 порівняно з 12,7 % у випадку плацебо (Miwa H. et al. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2779-2787).

Еритроміцин являє собою макролідний антибіотик і активатор рецептора мотиліну, який, як було показано, поліпшує евакуацію вмісту шлунка; однак клінічні дані, що стосуються ефективності відносно контролю симптомів гастропарезу, є суперечливими (Camilleri, M., et al, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37; Maganti, K., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98(2),
25 259-263; Sturm, A., et al., *Digestion*, 1999, 60(5), 422-427). Аналогічно метоклопраміді ефективність обмежується швидким розвитком тахіфілаксії. Еритроміцин подовжує інтервал QT і асоційований з серцевими аритміями (включаючи піруетну тахікардію), зокрема, у пацієнтів з співіснуючими факторами ризику (наприклад, жіноча стать, застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, синдром довгого QT). Інші несприятливі ефекти, асоційовані з еритроміцином,
30 включають гіпотензію і коліт *C. difficile*. Крім того, є можливим розвиток резистентності до антибіотиків.

Домперидон являє собою антагоніст рецептора D2, схожий з метоклопрамідом, але звичайно асоційований з більш низьким ризиком серйозних несприятливих ефектів. Домперидон продемонстрував схожу ефективність з метоклопрамідом; однак він не є схваленим FDA ні для якого показання і доступний через програму Розширеного доступу до експериментальних лікарських препаратів для пацієнтів, у яких користь, ймовірно, переважає потенційні ризики. Програма розширеного доступу вимагає отримання призначаючими лікарями схвалення IND і IRB, що далі обмежує доступ до домперидону. Домперидон асоційований зі збільшеним ризиком несприятливих серцево-судинних реакцій, включаючи зупинку серця і раптову смерть, головним чином, в результаті подовження інтервалу QT; зустрічальність цих подій є низькою (Camilleri, M., et al, *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, 108(1), 18-37).
40

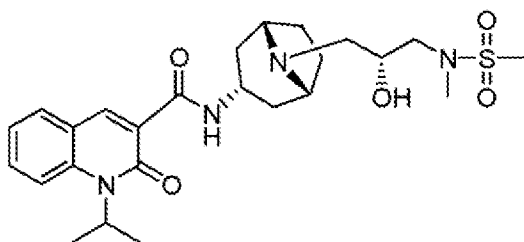
Більше того, крім того, що описані індивідуальні симптоми є частими в загальній популяції, існує значне перекриття між травними симптомами у більше ніж однієї третини пацієнтів з кластеризацією симптомів, ймовірно асоційованих за допомогою загальних або схожих патофізіологічних механізмів, особливо в найбільш тяжких випадках. Факторний аналіз виявив щонайменше три групи, де перша група включала почуття переповнення, здуття і раннє насичення, друга група включала нудоту і блювання, і третя група включала дискомфорт, біль, відрижку і рефлюкс.
45

Незважаючи на ретельні дослідження варіанти фармакологічного лікування залишаються обмеженими і часто асоційовані з серйозними побічними ефектами. Що стосується лікування гастропарезу, нещодавнє велике громадське опитування продемонструвало, що тільки 19 % респондентів оцінили їх задоволення доступним лікуванням, включаючи як фармакологічні, так і нефармакологічні можливості, як від в деякій мірі задовільного (15 %) до задовільного (4 %), і 60 % оцінили їх задоволення лікуванням як від в деякій мірі незадовільного до незадовільного (Yu, D., et al, *Dig. Dis. Sci.*, 2017, 62(4), 879-893).
50
55

На сьогоднішній день існує виражена незадоволена медична потреба в способі лікування/медикаменті для пацієнтів з гастропарезом, їх основні симптоми яких пов'язані з верхнім відділом шлунково-кишкового тракту, такі як: нудота, здуття, почуття переповнення після прийому їжі, раніше насичення, блювання, біль у верхній частині живота, печія і порушення моторики шлунково-кишкового тракту, і їх різні комбінації по групах симптомів, які
60

можуть бути присутніми при хронічному ідіопатичному гастропарезі. Проблему, зокрема, важко вирішити в результаті значного рівня варіабельності і перекриття симптомів, які часто асоційовані з неправильним діагнозом. Також існує потреба в способі лікування/лікарському засобі, придатному для ефективного лікування всіх симптомів гастропарезу, зокрема, ідіопатичного і/або діабетичного гастропарезу. Також існує потреба в лікарському засобі, здатному лікувати, знижувати, пом'якшувати і/або ослаблювати симптоми, асоційовані з гастропарезом, без забезпечення евакуації вмісту шлунка або із забезпеченням нормалізації евакуації вмісту шлунка.

Велусетраг є новим сильнодіючим, діючим по всьому ШКТ, високоселективним агоністом рецептора 5-гідрокситриптаміну 4 підтипу (5-HT₄) з прокінетичною активністю, який був розроблений частково для лікування гастропарезу. Хімічним найменуванням велусетрагу є {(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}амід 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти і його хімічна структура представлена нижче в формулі I:



(I).

Велусетраг раніше був описаний в попередній заявці, що належить тому ж правоволодільцю США № 60/560076, поданій 7 квітня 2004 року, і в патентній заявці США № 11/100113, поданій 6 квітня 2005 року; і кристалічна форма була описана в попередній заявці США № 60/668780, поданій 6 квітня 2005 року, і патентній заявці США № 11/398119, поданій 5 квітня 2016 року, відповідній EP 1 735 304. Всі патенти, патентні заявки і документи, цитовані в даному описі, включені в даний опис як посилання в повному об'ємі.

Велусетраг в цей час проходить тестування в клінічних умовах як сіль хлористоводневої кислоти для лікування гастропарезу. Виходячи з незадоволеної медичної потреби і основуючись на даних по поліпшенню евакуації вмісту шлунка при лікуванні велусетрагом була запущена програма розробок при діабетичному і ідіопатичному гастропарезі, що оцінює ефект велусетрагу (5 мг, 15 мг і 30 мг) на симптоми гастропарезу і що оцінює евакуацію вмісту шлунка з використанням сцинтиграфії евакуації вмісту шлунка. Априорний статистичний аналіз первинного кінцевого результату, тобто зміна з поправкою на плацебо від вихідного рівня показника симптомів, що відмічається пацієнтами, після дозування протягом чотирьох тижнів, дозволив передбачити, що ці дані вказують на залежне від дози поліпшення показника симптомів в діапазоні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Несподівано було виявлено, що, коли велусетраг використовують для лікування гастропарезу у дорослих пацієнтів з діабетичним або ідіопатичним захворюванням, пом'якшення симптомів, що повідомляється пацієнтами, не корелює зі збільшеною моторикою. Очікувалося, що симптоми пацієнтів будуть поліпшуватися при максимальній евакуації вмісту шлунка, виходячи з більш раннього випробування фази 2a, але замість цього і несподівано пацієнти повідомляли більш виражене полегшення симптомів при дозі приблизно 5 мг/добу або нижче порівняно з вищими дозами, які забезпечують більш швидку швидкість евакуації вмісту шлунка, такими як 15 мг/добу або 30 мг/добу, або вищі дози. До цього часу не усвідомлювалося, що існує зворотний взаємозв'язок між нижчою дозою і симптомами, що відмічається пацієнтами. Таким чином, винахід, головним чином, стосується виявлення правильної рівноваги між рівнем евакуації вмісту шлунка і симптомами, що відмічаються пацієнтами, для ефективного лікування пацієнтів з гастропарезом.

Винахід стосується способів попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів, асоційованого з гастропарезом, у пацієнта-людини шляхом введення велусетрагу або його фармацевтично прийнятної солі в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу, з прийманням їжі або без нього. Винахід також стосується відповідних композицій для застосування у вказаних способах.

Відповідно до даного винаходу, способи попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів, асоційованого з гастропарезом, ґрунтуються на введенні велусетрагу в дозі приблизно 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 10, 15, 20, 25 або 30 мг/добу або вище. Відповідно до даного винаходу, досягається поліпшення всіх симптомів і, зокрема, всіх основних симптомів гастропарезу (почуття переповнення/раннього насичання, здуття, біль у верхній частині живота, печія, нудота, блювання).

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, попередження, пом'якшення і/або ослаблення симптомів гастропарезу у пацієнтів з діабетом.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу лікування, попередження, пом'якшення і/або ослаблення симптомів гастропарезу у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням.

У одному варіанті здійснення пацієнт може мати діабетичний або ідіопатичний гастропарез і в іншому варіанті здійснення введення велусетрагу у пацієнта з діабетичним гастропарезом приводить до від невеликого збільшення рівня гіперглікемії і/або глюкози до його відсутності. У іншому варіанті здійснення фармацевтично прийнятною сіллю є гідрохлорид. У іншому варіанті здійснення велусетраг знаходиться в кристалічній формі, як описано в патенті США № 7728004.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способів лікування, попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, що включають введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способів лікування, попередження, пом'якшення і/або ослаблення симптомів, вибраних з нудоти і блювання, що включає введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка, в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У наступному варіанті здійснення винахід стосується способів попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів, вибраних з почуття переповнення в животі після приймання їжі і раннього насичання, що включає введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення в рамках даного винаходу передбачаються способи попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування болю у верхній частині живота, що включають введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

Наступний варіант здійснення стосується способів попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування печії, що включають введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У одному варіанті здійснення в рамках даного винаходу передбачаються способи попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування порушень перистальтики кишечника, що включають введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка, в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення в рамках даного винаходу передбачаються способи попередження, і/або пом'якшення, і/або ослаблення, і/або лікування нудоти і/або блювання, і/або почуття переповнення в животі після приймання їжі, і/або раннього насичання, і/або здуття, болю у верхній частині живота, і/або печії, і/або порушень перистальтики кишечника, або їх комбінації, що включають введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму з уповільненою евакуацією вмісту шлунка, в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення передбачається спосіб досягнення зворотної відповіді на дозу

протягом періоду введення велусетрагу в добовому дозуванні 5 мг або нижче.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, і/або пом'якшення, і/або ослаблення, і/або зниження, і/або лікування шлунково-кишкових симптомів у пацієнта, де в ході лікування виникає тахіфілаксія або зниження ефектів.

5 Інший варіант здійснення стосується способів, де зміни симптомів при введенні велусетрагу в дозі від приблизно 0,5 до приблизно 30 мг/добу відповідають зниженню тяжкості симптомів на 0,5-1,5 бали від тяжких симптомів до помірних симптомів, від помірних симптомів до м'яких симптомів.

10 У іншому варіанті здійснення винахід стосується способів попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування, де велусетраг вводять в кількості від 0,5 до 30 мг/добу настільки довго, наскільки це необхідно, наприклад, протягом 1 тижня, 4 тижнів, 8 тижнів, 12 тижнів або більш. У іншому варіанті здійснення в попередньому способі проводять введення в кількості від 0,5 мг/добу аж до 15 мг/добу, більш переважно в кількості від 0,5 мг/добу до 5 мг/добу, і найбільш переважно в кількості приблизно 5 мг/добу.

15 Наступний варіант здійснення стосується способу ефективного попередження, і/або пом'якшення, і/або ослаблення, і/або лікування, і/або зниження, і/або достатнього полегшення одного або декількох симптомів, які корелюють з гастропарезом.

20 Додатковий варіант здійснення включає достатнє пом'якшення симптомів гастропарезу, що включає зниження одного або декількох симптомів, вибраних з: нудоти, блювання, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії і порушень перистальтики кишечника. Зменшення симптому ідентифікують по зниженню відносно початкового показника для цього симптому. У одному варіанті здійснення вихідні показники симптомів визначають до лікування.

25 У одному варіанті здійснення адекватне полегшення симптомів гастропарезу включає відповідь "так" від індивідуума, якому задається питання, і при заповненні опитувальника.

Відповідно до одного аспекту в рамках даного винаходу передбачаються способи поліпшення показників якості життя (QOL) у індивідуума з симптомами гастропарезу.

30 Відповідно до одного аспекту в рамках даного винаходу передбачаються способи поліпшення показників QOL у індивідуума з симптомами гастропарезу, що включають введення велусетрагу.

Відповідно до іншого аспекту винахід стосується способів поліпшення показників QOL у індивідуума з симптомами гастропарезу, що включають введення велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу протягом періоду, що становить 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні, 8 тижнів, 12 тижнів, 14 тижнів або більш. У іншому варіанті здійснення введення в цьому способі проводять в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

35 У одному варіанті здійснення при введенні велусетрагу відбувається поліпшення одного або декількох показників QOL, що включають симптоми, вибрані з: нудоти, блювання, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії, порушень перистальтики кишечника, дисфорії, відчуття свого тіла, неспокою про здоров'я, соціальної реакції і взаємовідносин.

40 У іншому варіанті здійснення передбачаються фармацевтичні композиції для застосування для лікування гастропарезу. У іншому варіанті здійснення фармацевтичні композиції являють собою тверду суміш, яка по суті складається з лікарської речовини (велусетраг HCl), гідроксипропілметилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози і стеарату магнію.

Наступний варіант здійснення стосується фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням, що містить ефективну кількість велусетрагу.

50 У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу зниження, попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів, вибраних з: нудоти, блювання, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії, порушень перистальтики кишечника у чоловіків або жінок, які потребують цього.

55 У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу зниження, попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення і/або лікування симптомів, асоційованого з гастропарезом, у індивідуумів з ідіопатичним і діабетичним захворюванням у віці приблизно 50 років або більше 55 років.

60 Винахід також стосується способу зниження, попередження, ослаблення, пом'якшення, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу у індивідуума, який страждає на ці симптоми, протягом від приблизно 1 тижні до 1 року перед лікуванням велусетрагом.

У іншому варіанті здійснення винаходу передбачаються фармацевтичні композиції з різними шляхами введення велусетрагу пацієнту-людині. Шляхи введення включають, серед іншого, пероральний, парентеральний, букальний, сублінгвальний, ректальний, внутрішньоочеревинний або ендотрахеальний шляхи введення. Наприклад, парентеральне введення може здійснюватися шляхом інфузії, ін'єкції або імплантації. Парентеральне введення також може включати черезшкірне введення за допомогою підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального або імплантаційного шляхів. Якщо велусетраг вводять парентерально, він може бути в формі рідини, твердої речовини або гелю. Аналогічно, якщо велусетраг вводять перорально, він може мати форму рідини, капсули, таблетки, жувальної таблетки або розчинної плівки.

У одному варіанті здійснення винахід стосується набору, що включає інструкції з застосування і дозування на вкладиші в упаковку фармацевтичного продукту, що містить велусетраг, за винаходом. У іншому варіанті здійснення вкладиш в упаковку інструктує пацієнта вводити велусетраг протягом періоду, що становить 1 тиждень, 2 тижні, 4 тижні, 8 тижнів, 12 тижнів або більше.

У одному варіанті здійснення продукт містить велусетраг в кількості від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг з маркуванням для лікування симптомів гастропарезу. У іншому варіанті здійснення продукт містить велусетраг в кількості від приблизно 0,5 мг до приблизно 15 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 5 мг або приблизно 5 мг з маркуванням для лікування симптомів гастропарезу.

У іншому варіанті здійснення продукт містить велусетраг в кількості від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 15 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 5 мг, або приблизно 5 мг, маркований для лікування симптомів гастропарезу у суб'єкта з діабетичним або ідіопатичним гастропарезом.

У одному варіанті здійснення винаходу передбачаються способи попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування нудоти, блювання, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії, порушень перистальтики кишечника, шляхом введення індивідууму, який потребує цього, добового дозування велусетрагу від 0,5 до 30 мг/добу, від 0,5 мг/добу до 15 мг/добу, від 0,5 мг/добу до 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способів попередження, зниження, ослаблення, пом'якшення, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу у індивідуума, де вказані симптоми зустрічаються протягом щонайменше 1 тижня перед лікуванням велусетрагом в дозі від 0,5 до 30 мг/добу, від 0,5 мг/добу до 15 мг/добу, від 0,5 мг/добу до 5 мг/добу або приблизно 5 мг/добу.

Також винахід стосується зворотної відповіді на дозу в більшості доменів симптомів GCSI-24H при введенні велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг. У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування одного або декількох симптомів гастропарезу, де досягається зворотна відповідь на дозу в більшості доменів симптомів.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування одного або декількох симптомів гастропарезу, де зниження симптомів згідно із загальним показником GCSI-24H складає щонайменше 0,4 або вище порівняно з плацебо в ході лікування велусетрагом в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг.

Інший варіант здійснення включає спосіб попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування одного або декількох симптомів гастропарезу, де зниження симптомів згідно із загальним показником GCSI-24H на 4 тижні складає щонайменше 0,4 або вище порівняно з плацебо.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається зменшення симптомів від вихідного рівня і відносно плацебо згідно з середнім складовим показником GCSI-24H за 7 днів на 4 тижні.

Аналогічно, винахід також стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається зменшення симптомів від вихідного рівня згідно з середнім складовим показником GCSI-24 H щодня і за 7 днів з 1 тижня по 3 тиждів і з 5 тижня по 12 тижнів лікування.

Також винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається зменшення симптомів від вихідного рівня згідно з середнім складовим показником GCSI-24 H щодня і за 7 днів протягом

1-12 тижнів лікування.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де відбувається більш високе зниження симптомів від вихідного рівня згідно з середнім складовим показником GCSI-24 Н щодня і за 7 діб у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням порівняно з пацієнтами з діабетом з більш високою ефективністю у випадку велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується більш високого зниження симптомів від вихідного рівня згідно з середнім складовим показником GCSI-24 Н щодня і за 7 діб у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням порівняно з пацієнтами з діабетом з більш високою ефективністю більш ніж через 4 тижні.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження GCSI-24Н від вихідного рівня відносно плацебо на 4 тижні становить приблизно 0,2 у випадку велусетрагу в дозі 5 мг/добу у пацієнтів з діабетом.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження GCSI-24Н від вихідного рівня відносно плацебо на 8 тижні становить приблизно 0,1 у випадку велусетрагу в дозі 5 мг/добу у пацієнтів з діабетом.

У одному варіанті здійснення передбачається спосіб попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження GCSI-24Н від вихідного рівня відносно плацебо зберігається на 8 тижні періоду лікування велусетрагом 5 мг/добу у пацієнтів з діабетом.

У іншому варіанті здійснення передбачається спосіб попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу у індивідуума, де зниження GCSI-24Н від вихідного рівня відносно плацебо на 14 тижні становить приблизно 0,1 у випадку велусетрагу 30 мг/добу у пацієнтів з діабетом.

Інший варіант здійснення стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зміна показника GCSI-24Н від вихідного рівня у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням становить приблизно 0,4 у випадку велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг протягом часу лікування.

Один варіант здійснення стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження симптомів від початкового показника GCSI-24Н у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням на 4 тижні становить приблизно 0,6 бали у випадку велусетрагу в добовому дозуванні 5 мг.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження симптомів відносно початкового показника GCSI-24Н у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням на 8 тижні становить приблизно 0,6 бали у випадку велусетрагу в добовому дозуванні 5 мг.

Один варіант здійснення стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження симптомів відносно початкового показника GCSI-24Н у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням на 12 тижні становить приблизно 0,6 бали у випадку велусетрагу в добовій дозі 5 мг.

Інший варіант здійснення стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження симптомів відносно початкового показника GCSI-24Н у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням зберігається протягом часу лікування велусетрагом в добовому дозуванні 5 мг.

У одному варіанті здійснення передбачається спосіб попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де зниження симптомів відносно початкового показника GCSI-24Н у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням на 4 тижні становить приблизно 0,3 у випадку велусетрагу в добовому дозуванні 15 мг, і ця зміна зберігається протягом часу лікування.

У одному варіанті здійснення винахід стосується зниження симптомів від вихідного рівня, що становить приблизно 0,3 бала на 8 тижні у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням порівняно з пацієнтами з діабетом у разі добового дозування велусетрагу 15 мг. У іншому варіанті здійснення винахід стосується зміни від вихідного рівня, що становить приблизно 0,2 бала на 12 тижні у пацієнтів ідіопатичним захворюванням порівняно з пацієнтами з діабетом з добовим дозуванням велусетрагу 15 мг.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується зниження симптомів від вихідного рівня, що становить приблизно 0,1 бала на 14 тижні у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням порівняно з пацієнтами з діабетом з добовим дозуванням велусетрагу 15 мг.

Один варіант здійснення стосується способу забезпечення поліпшення щонайменше на 1 бал від вихідного рівня індивідуальних компонентів GCSI-24H при кожній тижневій оцінці (1-12) протягом тижнів 1-3 і 5-12 і у разі будь-якої терапії велусетрагом в діапазоні від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу.

Інший варіант здійснення стосується способу забезпечення статистично значущої відмінності, або зниження, або поліпшення загального показника GCSI-24H на 4 тижні за весь час лікування шляхом введення приблизно 5 мг велусетрагу або менше.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де у деякої частини індивідуумів відбувається поліпшення щонайменше на 1 бал вихідного рівня індивідуальних компонентів GCSI-24 H кожного тижневого показника (1-12) протягом тижнів 1-3 і тижнів 5-12 лікування. У одному варіанті здійснення винахід стосується статистично значущої відмінності, або зниження, або поліпшення загального показника GCSI-24H на 4 тижні.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу забезпечення статистично значущої відмінності, зниження і/або поліпшення загального показника GCSI-24H на 4 тижні під весь час лікування шляхом введення приблизно 5 мг велусетрагу або нижче.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується значного поліпшення симптомів у вигляді почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії, нудоти і блювання за допомогою введення 5 мг велусетрагу або менше.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується значного поліпшення симптомів у вигляді почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота, печії, нудоти і блювання за допомогою введення приблизно 5 мг велусетрагу або нижче під весь час лікування.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається зниження симптомів від вихідного рівня згідно з середнім складовим показником GRS за період лікування протягом тижнів лікування 1-3 і тижнів 5-12 або більше. Аналогічно, винахід також стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається зниження симптомів від вихідного рівня згідно з показниками індивідуальних компонентів середнього складового GRS за період лікування протягом 1-12 тижнів лікування. У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де частина індивідуумів має поліпшення щонайменше на 1 бал від вихідного рівня індивідуальних компонентів GRS кожного тижневого показника (1-12) на тижнях 1-3 і тижнях 5-12 лікування і більш у пацієнтів з діабетичним або ідіопатичним захворюванням.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де передбачається статистично значуща відмінність, або зниження, або поліпшення загального показника GRS на 4 тижні. У іншому варіанті здійснення винахід стосується статистично значущої відмінності, або зниження, або поліпшення загального показника GRS на 4, 8, 12 тижні або в ході часу лікування у пацієнтів з діабетом і пацієнтів з ідіопатичним захворюванням.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу забезпечення статистично значущої відмінності, або зниження, або поліпшення загального показника GRS на 4 тижні за допомогою введення велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 15 мг, від приблизно 0,5 мг до приблизно 5 мг, або приблизно 5 мг.

Винахід також стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу за допомогою введення сполуки з прямим механізмом через рецепторний комплекс 5-HT₄.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування: почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичання, здуття і болів у верхній частині живота, за допомогою введення велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 до приблизно 5 мг.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування почуття переповнення/раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота і печії, коли досягають статистично значущої LS-середньої відмінності, що перевищує 0,4 бала, порівняно з плацебо.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу шляхом забезпечення значного поліпшення симптомів, асоційованого з гастропарезом, згідно із загальним показником GRS на 4 тижні без ефекту тахіфілаксії у випадку велусетрагу в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 15 мг/добу, від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 5 мг/добу, або приблизно 5 мг/добу.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу, де при добовому дозуванні велусетрагу приблизно 5 мг зниження симптомів від вихідного рівня GRS (фактор 1: почуття переповнення/раннього насичання, здуття, біль у верхній частині живота, печія) складає більше 0,2 для будь-якого часу лікування.

У іншому варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів гастропарезу у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням, де при добовому дозуванні велусетрагу приблизно 5 мг зниження симптомів від вихідного рівня GRS (фактор 1) перевищує 0,5 для всього часу лікування.

У наступному варіанті здійснення зниження симптомів при введенні велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг складає більше за 0,1-1,5 бали від вихідного рівня відносно рівня навантаження симптомами від тяжких симптомів до помірних/м'яких або від помірних до м'яких симптомів/їх відсутності.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу нормалізації шлункової функції шляхом введення велусетрагу в добовому дозуванні від приблизно 0,5 мг до приблизно 30 мг.

У одному варіанті здійснення винахід стосується способу попередження, зниження, ослаблення, пом'якшення, полегшення і/або лікування нудоти і блювання, де передбачається статистично значуща LS-середня відмінність більша 0,2 бала порівняно з плацебо.

Винахід також стосується способів попередження, пом'якшення, ослаблення, зниження, полегшення і/або лікування симптомів, асоційованого з гастропарезом, що включає введення терапевтичної кількості велусетрагу індивідууму, який потребує цього, в кількості від приблизно 0,5 мг/добу до приблизно 30 мг/добу або вище з метою лікування підгрупи основних симптомів без погіршення інших симптомів гастропарезу.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Різні аспекти даного винаходу ілюструються за допомогою прикладених креслень.

На фіг. 1 проілюстровані LS-середні відмінності для змін в кожній підгрупі від вихідного рівня щотижневого GCSI-24H I на 4 тижні і 12 тижні. LS обчислювали на основі змішаної моделі з повторюваними вимірюваннями зі зміною щотижневого загального показника GCSI-24H від вихідного рівня як залежної змінної, лікуванням, типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (ретроспективний проти проспективного), загальним показником GCSI на вихідному рівні, часом (категорійний), ефектом взаємодії для лікування залежно від часу, загальним показником GCSI на вихідному рівні залежно від часу, лікуванням залежно від типу гастропарезу і лікуванням з плином часу залежно від типу гастропарезу як фіксований ефект, випадковим ефектом у індивідуума в даному регіоні, з використанням неструктурованої коваріаційної структури.

На фіг. 2 проілюстрований загальний показник GCSI-24H по статі на 4 і 12 тижнях (фіг. 2A і 2B, відповідно).

На фіг. 3 проілюстрований загальний показник GCSI-24H по типу гастропарезу на 4 і 12 тижнях (фіг. 3A і 3B, відповідно).

На фіг. 4 проілюстрований загальний показник GCSI-24H за віком на 4 і 12 тижнях (фіг. 4A і 4B, відповідно).

На фіг. 5 проілюстрований загальний показник GCSI-24H по типу скринінгового тесту евакуації вмісту шлунка на 4 і 12 тижнях (фіг. 5A і 5B, відповідно).

На фіг. 6 проілюстрований загальний показник GCSI-24H по скринінгу GES і тягарі GEBT на 4 і 12 тижнях (фіг. 6A і 6B, відповідно).

На фіг. 7 проілюстрований загальний показник GCSI-24H по загальному показнику на вихідному рівні на 4 і 12 тижнях (фіг. 7A і 7B, відповідно).

На фіг. 8 проілюстрований загальний показник GCSI-24H на 4 і 12 тижнях по діабетичному і ідіопатичному типу гастропарезу і по статі (фіг. 8A і 8B, відповідно).

На фіг. 9 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по статі на 4 і 12 тижнях (фіг. 9A і 9B, відповідно).

На фіг. 10 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по типу гастропарезу на 4 і 12 тижнях (фіг. 10A і 10B, відповідно).

На фіг. 11 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування,

згідно з GCSI-24H, за віком на 4 і 12 тижнях (фіг. 11A і 11B, відповідно).

На фіг. 12 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по типу скринінгового тесту евакуації вмісту шлунка, ретроспективному і проспективному, на 4 і 12 тижнях (фіг. 12A і 12B, відповідно).

5 На фіг. 13 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по типу скринінгового тесту евакуації вмісту шлунка на 4 і 12 тижнях (фіг. 13A і 13B, відповідно).

На фіг. 14 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по скринінгу GES і тягарі GEPT на 4 і 12 тижнях (фіг. 14A і 14B, відповідно).

10 На фіг. 15 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по загальному показнику на вихідному рівні на 4 і 12 тижнях (фіг. 15A і 15B, відповідно).

На фіг. 16 проілюстроване відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, згідно з GCSI-24H, по діабетичному і ідіопатичному типу гастропарезу і статі на 4 і 12 тижнях (фіг. 16A і 16B, відповідно).

15 На фіг. 17 проілюстровані зважені (LS) середні відмінності від вихідного рівня щотижневого загального показника GRS протягом 14 тижнів для плацебо, і 5 мг, 15 мг і 30 мг велусетрагу. LS обчислювали на основі змішаної моделі з повторюваними вимірюваннями зі зміною щотижневого загального показника GRS від вихідного рівня як залежної змінної, лікуванням, 20 типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (ретроспективний проти проспективного), загальним показником GRS на вихідному рівні, часом (категоріальна), ефектом взаємодії для лікування залежно від часу, загальним показником GRS на вихідному рівні залежно від часу, лікуванням залежно від типу гастропарезу і лікуванням з плином часу залежно від типу гастропарезу як фіксованого ефекту, випадковим ефектом у індивідуума в 25 даному регіоні, з використанням неструктурованої коваріаційної структури. Зірочками на групі даних 5 мг ідентифіковані ті точки даних, які на значущому рівні відрізняються від плацебо відносно зміни від початкової номінальної величини $p < 0,05$.

На фіг. 18 проілюстрований загальний показник GRS по статі на 4 і 12 тижнях (фіг. 18A і 18B, відповідно).

30 На фіг. 19 проілюстрований загальний показник GRS по типу гастропарезу на 4 і 12 тижнях (фіг. 19A і 19B, відповідно).

На фіг. 20 проілюстрований загальний показник GRS за віком на 4 і 12 тижнях (фіг. 20A і 20B, відповідно).

35 На фіг. 21 проілюстрований загальний показник GRS по типу скринінгового тесту евакуації вмісту шлунка, ретроспективному і проспективному, на 4 і 12 тижнях (фіг. 21A і 21B, відповідно).

На фіг. 22 проілюстрований загальний показник GRS по типу скринінгового тесту евакуації вмісту шлунка на 4 і 12 тижнях (фіг. 22A і 22B, відповідно).

На фіг. 23 проілюстрований загальний показник GRS по скринінгу GES і тягарі GEPT на 4 і 12 тижнях (фіг. 23A і 23B, відповідно).

40 На фіг. 24 проілюстрований загальний показник GRS по скринінгу GES і тягарі GEPT на 4 і 12 тижнях (фіг. 24A і 24B, відповідно).

На фіг. 25 проілюстрований загальний показник GRS по діабетичному і ідіопатичному типу гастропарезу і статі на 4 і 12 тижнях (фіг. 25A і 25B, відповідно).

45 На фіг. 26 проілюстрована оцінка по підшкалах GRS залежно від індивідуальних симптомів (фіг. 26A і 26B, відповідно).

На фіг. 27 проілюстрована оцінка по підшкалах GRS залежно від індивідуальних симптомів (фіг. 27A, 27B).

На фіг. 28 проілюстрована оцінка по підшкалах GRS залежно від індивідуальних симптомів (фіг. 28A, 28B).

50 На фіг. 29 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для нудоти, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

На фіг. 30 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для блювання, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

55 На фіг. 31 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для почуття переповнення/раннього насичання, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

На фіг. 32 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для здуття, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

На фіг. 33 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для болю у верхній частині живота, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

60 На фіг. 34 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників GRS для

шлунково-кишкових (ШКТ) показників печії, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

На фіг. 35 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня показників руху кишечника GRS, тижня 1-14 (популяція ITT, плацебо і велусетраг 5 мг).

На фіг. 36 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 1 (вибору для аналізу ITT).

На фіг. 37 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 2 (вибору для аналізу ITT).

На фіг. 38 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 1 (популяція діабетичного гастропарезу).

На фіг. 39 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 2 (популяція діабетичного гастропарезу).

На фіг. 40 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 1 (популяція ідіопатичного гастропарезу).

На фіг. 41 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня щотижневого сумарного показника 2 (популяція ідіопатичного гастропарезу).

На фіг. 42 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня і плацебо сумарного показника 1 на 12 тижні (вибірка для аналізу ITT, VEL 5 мг і плацебо).

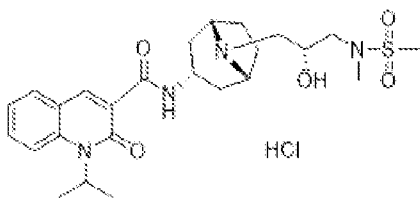
На фіг. 43 проілюстрована LS-середня зміна від вихідного рівня і плацебо сумарного показника 2 на 12 тижні (вибірка для аналізу ITT, VEL 5 мг і плацебо).

На фіг. 44 проілюстровані відносини LS для позитивної щотижневої відповіді сумарного показника 1 (вибірка для аналізу ITT).

На фіг. 45 проілюстровані LS-частки для позитивної щотижневої відповіді сумарного показника 2 (вибірка для аналізу ITT).

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Велусетраг являє собою сполуку I, і він утворює кристалічну сіль хлористоводневої кислоти, як показано в формулі II:



Велусетраг і його фармацевтично прийнятна сіль являють собою високоселективний агоніст рецептора 5-гідрокситриптаміну підтипу 4 (5-HT₄), придатний для лікування гастропарезу, хронічного ідіопатичного закрепку, а також іншого показання, див., наприклад, показання, наведене в патентах США № 7375114, 7728004 і 8404711.

Даний винахід стосується частково до лікування симптомів, асоційованих з гастропарезом, у пацієнта-людини за допомогою солі хлористоводневої кислоти велусетрагу в дозі приблизно від 0,5 мг до 30 мг, від 0,5 мг до 15 мг, від 0,5 мг до 5 мг або приблизно 5 мг, кожену добу.

Як указано вище, гастропарез являє собою мультисимптомний розлад шлунка, що характеризується уповільненою евакуацією вмісту шлунка при відсутності механічної обструкції (Parkman, H.P., et al., Gastroenterology, 2004, 127(5), 1592-1622). Вважають, сповільнення евакуації вмісту шлунка є механізмом, в результаті якого виникають симптоми, хоча точний взаємозв'язок між функціональним сповільненням і симптоматикою ще не був продемонстрований однозначно (Ardila-Hani, et al., Dig. Dis. Sci., 2013, 58(2), 478-487).

Для оцінки симптомів гастропарезу проводили випробування фази 2b (DIGEST I). У дослідження було включено всього 233 пацієнта з гастропарезом, причому приблизно 50 % мали діабетичний гастропарез і 50 % мали ідіопатичний гастропарез.

При оцінці ефективності велусетрагу включення пацієнтів з ідіопатичним захворюванням дозволяло селекцію і оцінку симптомів і їх зниження.

Фармацевтично ефективну кількість або терапевтично ефективну кількість для способу, описаного в даному описі, також можна використовувати для лікування гастропарезу у пацієнта-людини. Це добове дозування може складати від приблизно 0,5 мг до приблизно 15 мг, включаючи 0,5 мг, 1 мг, 1,2 мг, 1,4 мг, 1,6 мг, 1,8 мг, 2,0 мг, 2,2 мг, 2,4 мг, 2,6 мг, 2,8 мг, 3,0 мг, 3,2 мг, 3,4 мг, 3,6 мг, 3,8 мг, 4,0 мг, 4,2 мг, 4,4 мг, 4,6 мг, 4,8 мг, 5,0 мг, 5,2 мг, 5,4 мг, 5,6 мг, 5,8 мг, 6,0 мг, 6,2 мг, 6,4 мг, 6,6 мг, 6,8 мг, 7,0 мг, 7,2 мг, 7,4 мг, 7,6 мг, 7,8 мг, 8,0 мг, 8,2 мг, 8,4 мг, 8,6 мг, 8,8 мг, 9,0 мг, 9,2 мг, 9,4 мг, 9,6 мг, 9,8 мг, 10,0 мг, 10,2 мг, 10,4 мг, 10,6 мг, 10,8 мг, 11,0

мг, 11,2 мг, 11,4 мг, 11,6 мг, 11,8 мг, 12,0 мг, 12,2 мг, 12,4 мг, 12,6 мг, 12,8 мг, 13,0 мг, 13,2 мг, 13,4 мг, 13,6 мг, 13,8 мг, 14,0 мг, 14,2 мг, 14,4 мг, 14,6 мг або 14,8 мг велусетрагу. Альтернативно добове дозування може складати від приблизно 1 мг до приблизно 15 мг, включаючи 1,0 мг, 1,5 мг, 2,0 мг, 2,5 мг, 3,0 мг, 3,5 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5,0 мг, 5,5 мг, 6,0 мг, 6,5 мг, 7,0 мг, 7,5 мг, 8,0 мг, 8,5 мг, 9,0 мг, 9,5 мг, 10,0 мг, 10,5 мг, 11,0 мг, 11,5 мг, 12,0 мг, 12,5 мг, 13,0 мг, 13,5 мг, 14,0 мг або 14,5 мг велусетрагу. У переважному варіанті здійснення велусетраг, необов'язково в формі його фармацевтично прийнятної солі, вводять в добовій дозі 5 мг. Якщо використовують фармацевтично прийнятну сіль велусетрагу, в кількість велусетрагу, наведену вище, вносять поправку на масу солі.

У одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятна сіль велусетрагу являє собою сіль хлористоводневої кислоти велусетрагу. Кристалічна сіль хлористоводневої кислоти за винаходом, як правило, містить від приблизно 0,8 до приблизно 1,2 молярних еквівалентів хлористоводневої кислоти на молярний еквівалент сполуки формули I, включаючи від приблизно 0,9 до приблизно 1,1 молярних еквівалентів хлористоводневої кислоти на молярний еквівалент сполуки формули I.

У доповнення до сольової форми, велусетраг може бути в кристалічній і/або гідратованій формі. У іншому варіанті здійснення велусетраг знаходиться в кристалічній формі, як описано в патенті США № 7728004 і описано в даному описі в прикладах.

Гастропарез може виникати на вторинно на фоні різних хронічних захворювань, таких як діабет, неврологічні порушення (хвороба Паркінсона, міотонічна дистрофія і автономна дисфункція), колагенові захворювання судин (склеродермія або синдром Ехлерса-Данлоса), і синдром хронічної втоми. Гастропарез також може виникати після хірургічної операції (фундоплікація Ніссена, операція Уіппла, трансплантація) або вірусна інфекція. Більш часто причина гастропарезу є невідомою або ідіопатичною. Діабетичний і ідіопатичний гастропарез охоплює більшість пацієнтів (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Karamanolis, et al., *Gut*, 2007, 56(1), 29-36). Крім того, існує значне перекриття між ідіопатичним гастропарезом і функціональною диспепсією, так що 37 % пацієнтів, які задовольняли критеріям Rome II відносно функціональної диспепсії, мали уповільнену евакуацію вмісту шлунка (Task, J., et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(4), 1239-1255).

У одному варіанті здійснення винаходу спосіб лікування сфокусований на симптомах, пов'язаних з діабетичним або ідіопатичним гастропарезом. У іншому варіанті здійснення введення велусетрагу пацієнту з діабетичним гастропарезом приводить до від невеликого збільшення гіперглікемії і/або рівня глюкози до його відсутності.

Симптоми гастропарезу звичайно є хронічними з епізодичними загостреннями і можуть бути у високій мірі обтяжливими як для індивідуума (хворобливість і смертність), так і для суспільства (використання ресурсів охорони здоров'я) (Parkman, H.P., et al., *Gastroenterology*, 2004, 127(5), 1592-1622; Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064; Jung, et al., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233). При аналізі індивідуумів, включених в реєстр по гастропарезу, 89 % індивідуумів мали хронічні симптоми, причому у 75 % з цих індивідуумів відбувалося погіршення симптомів з плином часу або періодичні загострення. Тільки 11 % індивідуумів оцінювали їх симптоми як циклічні за своїй природою, де короточасний варіант терапії, такий як метоклопрамід, ймовірно, міг бути корисним (Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064).

Основні симптоми гастропарезу включають нудоту, блювання, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннє насичання і біль у верхній частині живота (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404). Пацієнти можуть випробовувати будь-яку комбінацію симптомів з різною мірою тяжкості кожного симптому. Нудота є практично універсальним симптомом до деякої міри у пацієнтів з гастропарезом і є найбільш частою причиною оцінки відносно гастропарезу (Parkman, H.P., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 9(12), 1056-1064). Нудота і біль у верхній частині живота описуються аж до 90 % пацієнтів (Soykan, I., et al., *Dig Dis Sci.*, 1998, 43(11), 2398-2404; Cherian, D., et al., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 8(8), 676-681); ці пацієнти також часто повідомляють про щоденне блювання, раннє насичання, почуття переповнення в животі після приймання їжі і здутті (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453). Зокрема, біль і здуття вважаються найбільш обмежувальними якістю життя (QOL) симптомами, і вони впливають на здатність продовжувати роботу; їх інтенсивність часто корелює з тяжкістю інших симптомів (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502).

Зустрічальність і поширеність гастропарезу описані недостатньо добре; однак згідно з оцінкою, кількість індивідуумів, які страждають на симптоми в США (U.S.) складає більше 4

мільйонів (Stein, B., et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2015, 49(7)). На цей стан в основному страждають молоді жінки після статевого дозрівання. Зустрічальність, що визначається типовими симптомами і уповільненою евакуацією вмісту шлунка, що підтверджується сцинтиграфією, в дослідженні місцевого рівня (1996-2006) становила 24/100000 для чоловіків і 98/100000 для жінок (Jung, et al., *Gastroenterology*, 2009, 136(4), 1225-1233).

Хоча залишаються ускладнення в зіставленні тяжкості сповільнення евакуації вмісту шлунка відповідно до сцинтиграфії і симптомів, Консорціум по гастропарезу повідомив, що раннє насичання і почуття переповнення в животі після приймання їжі є частими симптомами у пацієнтів. Збільшення тяжкості цих симптомів асоційоване зі збільшенням утримування в шлунку твердої їжі і зниженням об'єму в ході випробування з навантаженням водою. Крім того, ці симптоми також були асоційовані з іншими симптомами гастропарезу, включаючи субпоказники нудота/блювання, раннє насичання/почуття переповнення в животі після приймання їжі, здуття і біль у верхній частині живота і гастроезофагеальний рефлюкс (GERD). Збільшення тяжкості раннього насичання і почуття переповнення в животі після приймання їжі також було асоційоване із збільшенням тяжкості гастропарезу, зниженням індексу маси тіла (BMI) і зниженням якості життя (QOL) відповідно до Оцінки пацієнтом індексу тяжкості шлунково-кишкових симптомів (PAGI)-QOL і короткою формою опитувальника про показники фізичного здоров'я (SF)-36 (Parkman, H.P., et al., *Neurogastroenterol. Motil.*, 2017, 29(4)).

Вплив гастропарезу на загальне QOL і стабільність працездатності не є малозначним. Біль в животі, здуття і нудота вважаються найбільш обмежувальними симптомами гастропарезу. Важливо, що їх інтенсивність часто корелює з тяжкістю інших симптомів, що в кінцевому результаті може значно погіршувати пов'язану зі здоров'ям QOL (Hasler, W., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(8), 438-453; Hasler, W., et al., *Am. J. Gastroenterol.*, 2011, 106(8), 1492-1502; Jaffe, J. K., et al., *J. Clin. Gastroenterol.*, 2011, 45(4), 317-321). Симптоми не тільки значно впливають на QOL, але і їх клінічні наслідки можуть бути серйозними. Наприклад, після розвитку у пацієнта затяжної нудоти і блювання, забезпечення адекватного харчування, гідратації і доступу до терапевтичних засобів може стати значною проблемою для клініцистів (Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95). Крім того, пацієнти з діабетичним гастропарезом можуть мати збільшення утрудненості контролю рівня глюкози в крові внаслідок непередбачуваної евакуації вмісту шлунка і зміненого всмоктування гіпоглікемічних, що вводяться перорально, і прокінетичних лікарських засобів (Alam, U., et al., *Diabetes Ther.*, 2010, 1(1), 32-43; O'Donovan, D., et al., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309). Тяжкі симптоми можуть викликати ускладнення, такі як недостатнє харчування, дегідратація, метаболічні порушення, езофагіт і синдром Меллорі-Бейса, який може бути результатом відрижки і блювання (O'Donovan, D., et al., *Curr. Treat. Options Gastroenterol.*, 2003, 6(4), 299-309; Parrish, C. R., *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 2015, 44(1), 83-95; Parkman, H. P., and Schwartz, S. S., *Arch. Intern. Med.*, 1987, 147(8), 1477-1480; Younes, Z., and Johnson, D. A., *J. Clin. Gastroenterol.*, 1999, 29(4), 306-317). Існує багато інших прикладів наслідків гастропарезу для здоров'я, включаючи госпіталізацію і ускладнення.

Перед завершенням і аналізом DIGEST I, дані вказували на залежне від дози поліпшення показника симптомів в дозі від 5 мг до 15 мг до 30 мг велусетрагу, що узгоджується з об'єктивною евакуацією вмісту шлунка, ранньої фази, що спостерігається у випробуванні 2a. Таким чином, важливою задачею даного винаходу було надання доказів дозозалежного пом'якшення симптомів, на яке вказує показник симптомів, що повідомляється пацієнтом, визначений з використанням Індексу основних симптомів гастропарезу (GCSI) після дозування протягом 4 тижнів, з використанням показника оцінки гастропарезу (GRS) на 4 і 12 тижнях, Оцінки пацієнтом індексу тяжкості симптомів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (PAGI-SYM) і об'єктивного вимірювання поліпшення часу евакуації вмісту шлунка. Симптоми, що визначаються в клінічних умовах, включають, але не обмежуються ними, нудоту, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннє насичання, блювання, біль у верхній частині живота, печію, шлунковий рефлюкс з печією або без неї і порушення перистальтики кишечника. Моніторинг повідомлених пацієнтами виходів для введення велусетрагу один раз на добу проводили протягом 14 тижнів в групах плацебо, 5 мг велусетрагу, 15 мг велусетрагу і 30 мг велусетрагу, і проводили оцінку зміни від вихідного рівня щотижневого загального показника GRS протягом 14 тижнів, причому останні два тижні відображали показники, коли пацієнти вже завершили терапію.

Несподівано в рамках даного винаходу було виявлено, що, коли велусетраг використовують для лікування гастропарезу у дорослих пацієнтів з діабетичним або ідіопатичним захворюванням, пом'якшення симптомів, що повідомляється пацієнтами, не корелює з посиленням перистальтики.

Цілі контролю для пацієнтів з гастропарезом включають корекцію харчового статусу, зниження симптомів, поліпшення евакуації вмісту шлунка і у діабетиків досягнення контролю глікемії (Camilleri, M., et al., Am. J. Gastroenterol., 2013, 108(1), 18-37). Існує обмежена кількість безпечних і ефективних фармакологічних способів терапії для пацієнтів, які страждають на гастропарез, які не відповідають на зміну раціону і інші нефармакологічні варіанти лікування. Таким чином, з використанням сучасних підходів і способів терапії мети контролю часто не задовольняються і існує невідкладна медична потреба в розробці лікарських засобів з сприятливим профілем ризик-користь для лікування пацієнтів з гастропарезом (FDA Draft Guidance, July 2015).

Даний винахід стосується оцінки ефективності велусетрагу відносно симптомів у індивідуумів з гастропарезом. Ці симптоми включають нудоту, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннє насичання, блювання, біль в животі, печію, шлунковий рефлюкс з печією або без неї і порушення перистальтики кишечника, що оцінюються на різних рівнях евакуації вмісту шлунка. Повідомлені пацієнтом результати визначали з використанням психометричних властивостей CGSI-24 H і GRS, як описано нижче.

ВИЗНАЧЕННЯ ВИКОРИСТОВУВАНИХ ТЕРМІНІВ І УМОВ

На протязі даної заявки і в формулі винаходу, яка йде нижче, визначення наступні терміни з наступними значеннями, якщо немає інших вказівок.

Форма однини включає відповідні форми множини, якщо контекст застосування явно не вказує на інше.

Термін "приблизно" або "близько", коли його використовують в контексті дозування, визначається погрішністю, яка звичайно становить приблизно два стандартні відхилення або напівширину 95-відсоткового довірчого інтервалу. Термін "приблизний" в інших місцях опису може бути використаний для вказівки на стандартне відхилення або величину варіації або дисперсії набору даних. Всі числа, що виражають кількості в даному описі, потрібно розуміти як визначення у всіх випадках терміном "приблизно", якщо немає інших вказівок. Термін "приблизно" або "близько", коли його використовують в контексті дозування, звичайно становить $\pm 0,5$ мг, переважно $\pm 0,2$ мг. Кожна кількість повинна тлумачитися з урахуванням повідомлених значущих цифр і з використанням стандартних способів округлення.

Термін "всі симптоми" включає наступні: нудота, здуття, почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннє насичання, блювання, біль в животі, печія, шлунковий рефлюкс з печією або без неї і порушення перистальтики кишечника. Термін "всі симптоми" визначається як щонайменше 3 з всіх симптомів, наведених вище, переважно 5 з всіх симптомів і найбільш переважно 9 з всіх симптомів.

Мається на увазі, що терміни "що містить", "що включає" і "що має" є включними і означають, що можуть існувати додаткові елементи, відмінні від наведених елементів.

Індекс основних симптомів гастропарезу (GCSI) являє собою повідомлений пацієнтом результат, в якому визначається 3 симптоми: (1) нудота/блювання як єдиний симптом, (2) почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичання як єдиний симптом; і (3) здуття, з використанням аж до 9 питань, що оцінюють тяжкість кожного домена симптомів.

Показник оцінки гастропарезу являє собою повідомлений пацієнтом результат, який визначає 9 симптомів: (1) нудота, (2) здуття, (3) почуття переповнення в животі після приймання їжі, (4) раннє насичання, (5) блювання, (6) біль в животі, (7) печія, (8) шлунковий рефлюкс з печією або без неї і (9) порушення перистальтики кишечника, з використанням аж до 27 питань, що оцінюють тяжкість симптому, частоту симптому на добу, тривалість симптому на добу і наявність тривалості симптому протягом 24 годин.

Термін "пацієнта-чоловік" включає пацієнтів-дітей, пацієнтів-підлітків і дорослих пацієнтів.

Оцінку пацієнтом індексу тяжкості симптомів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (PAGI-SYM) визначають як оснований на спогадах за 2 тижні повідомлений пацієнтами результат, який оцінює гастропарез, функціональну диспепсію і гастроєзофагеальний рефлюкс з 20 положеннями тяжкості симптомів, які охоплюють наступні симптоми: (1) нудота, (2) блювання, (3) почуття переповнення в животі після приймання їжі, (4) раннє насичання, (5) здуття, (6) біль у верхній частині живота, (7) біль в нижній частині живота, (8) печія і (9) відрижка. Оцінку пацієнтом індексу тяжкості симптомів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (PAGI-SYM) визначають як оснований на спогадах за 2 тижні повідомлений пацієнтами результат, який оцінює гастропарез, функціональну диспепсію і гастроєзофагеальний рефлюкс з 20 положеннями тяжкості симптомів, які охоплюють наступні симптоми: (1) нудота, (2) блювання, (3) почуття переповнення в животі після приймання їжі, (4) раннє насичання, (5) здуття, (6) біль у верхній частині живота, (7) біль в нижній частині живота, (8) печія і (9) відрижка.

Евакуацію вмісту шлунка і сповільнення евакуації вмісту шлунка визначають з використанням наступних критеріїв на основі оцінки, що використовується: половинний час евакуації вмісту шлунка ($GE t_{1/2}$), оцінений час, за який половина вмісту шлунка евакуйовується після тестового приймання їжі, перевищення 180 хвилин для 4-годинного дихального тесту з октановою кислотою, процент утримання твердої їжі в шлунку понад 10 % через 4 години після тестового приймання їжі для сцинтиграфії евакуації вмісту шлунка, швидкість екскреції $^{13}CO_2$ на хвилину після тестового приймання їжі нижче наступних порогових значень: 12,9 через 45 хвилин, 26,9 через 90 хвилин, 34,4 через 12 хвилин, 39,5 через 150 хвилин, 43 через 180 хвилин і 35 через 240 хвилин для дихального тесту зі спіруліною.

Термін "фармацевтично прийнятний" стосується матеріалу, який не є біологічно або іншим чином неприйнятним при використанні в рамках винаходу. Наприклад, термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується матеріалу, який може бути включений в композицію і введений пацієнту без виникнення неприйнятних біологічних ефектів або взаємодії неприйнятним чином з іншими компонентами композиції. Такі фармацевтично прийнятні матеріали, як правило, задовольняють необхідні стандарти токсикологічного і виробничого випробування, і включають матеріали, ідентифіковані як придатні неактивні інгредієнти Управлінням США по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, отриману з основи або кислоти, яка є прийнятною для введення пацієнту, такому як ссавець (наприклад, солі, що мають прийнятну безпеку у ссавця в даному режимі дозування). Фармацевтично прийнятні солі можуть бути утворені з фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних основ і з фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот. Крім того, коли сполука містить як основну частину, таку як амін, піридин або імідазол, і кислотну частину, таку як карбонова кислота або тетразол, можуть утворюватися цвітер-іони, і вони входять в термін "сіль", як використовують в рамках винаходи. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі амонію, кальцію, міді, двовалентного заліза, тривалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію і цинку, і т. п. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, включаючи заміщені аміни, циклічні аміни, аміни, що зустрічаються в природі, і т.п., таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N, N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперадин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т. п. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних неорганічних кислот, включають солі борної, вугільної, галогеноводневої (бромистоводневої, хлористоводневої, фтористоводневої або йодистоводневої), азотної, фосфорної, сульфамінової і сірчаної кислот. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних органічних кислот, включають солі аліфатичних гідроксикислот (наприклад, лимонна, глюконова, гліколева, молочна, лактобіонова, яблучна і виннокам'яна кислоти), аліфатичних монокарбонових кислот (наприклад, оцтова, масляна, мурашина, пропіонова і трифтороцтова кислоти), амінокислот (наприклад, аспарагінова і глутамінова кислоти), ароматичних карбонових кислот (наприклад, бензойна, п-хлорбензойна, дифенілоцтова, гентизинова, гіпурова і трифенілоцтова кислоти), ароматичних гідроксикислот (наприклад, о-гідроксибензойна, п-гідроксибензойна, 1-гідроксинафталін-2-карбонова і 3-гідроксинафталін-2-карбонова кислоти), аскорбінової, дикарбонових кислот (наприклад, фумарова, малеїнова, щавлева і янтарна кислоти), глюкуронової, мигдалевої, муцинової, ніотинової, оротової, памової, пантотенової, сульфанонової кислот (наприклад, бензолсульфонова, камфорсульфонова, едисилова, етансульфонова, ізетіонова, метансульфонова, нафталінсульфонова, нафталін-1,5-дисульфанонова, нафталін-2,6-дисульфанонова і п-толуолсульфонова кислоти), ксинафоевої кислоти і т.п.

Терміни "проведення лікування" або "лікування" включають попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення симптомів, асоційованих з гастропарезом.

Термін "одиначна дозована форма" стосується фізично дискретної одиниці, придатної для дозування пацієнту, тобто кожна одиниця містить задану кількість активної речовини, обчислену для забезпечення необхідного терапевтичного ефекту або окремо, або в комбінації з однією або декількома додатковими одиницями.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І СКЛАДИ

Винахід також стосується фармацевтичних композицій для застосування для лікування гастропарезу. Кристалічні форми солей хлористоводневої кислоти звичайно вводять пацієнту в формі фармацевтичної композиції. Такі фармацевтичні композиції можна вводити пацієнту

будь-яким прийнятним шляхом введення, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральним, ректальним, вагінальним, назальним, інгаляційним, місцевим (включаючи трансдермальний) і парентеральний шляхи введення.

Таким чином, в одному з аспектів, що стосуються композицій, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт і терапевтично ефективну кількість кристалічної солі хлористоводневої кислоти і сполуки формули I. Необов'язково такі фармацевтичні композиції можуть містити інші терапевтичні засоби і/або засоби для складання, якщо бажано.

Фармацевтичні композиції за винаходом, як правило, містять терапевтично ефективну кількість кристалічної солі за даним винаходом. Як правило, такі фармацевтичні композиції містять від приблизно 0,1 до приблизно 95 % по масі активної речовини; включаючи від приблизно 1 до приблизно 70 % по масі, наприклад, від приблизно 5 до приблизно 60 % по масі активної речовини.

У фармацевтичних композиціях за винаходом можна використовувати будь-який загальноприйнятний носій або ексципієнт. Вибір конкретного носія або ексципієнта, або комбінацій носіїв або ексципієнтів, буде залежати від шляху введення, що використовується для лікування конкретного пацієнта, або типу медичного стану, або хворобливого стану. У цьому відношенні отримання відповідної фармацевтичної композиції для конкретного шляху введення входить в межі кваліфікації фахівця в галузі фармацевтики. Крім того, інгредієнти таких композицій є комерційно доступними від, наприклад, Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178. Як подальша ілюстрація, загальноприйняті способи складання описані в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); і H.C. Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th Edition, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Репрезентативні приклади матеріалів, які можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, включають, але не обмежуються ними, наступні: (1) цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; (2) крохмаль, такий як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; (3) целюлоза, така як мікрокристалічна целюлоза і її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза і ацетат целюлози; (4) порошковий трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) ексципієнти, такі як кокосове масло і віск супозиторіїв; (9) олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; (10) гліколі, такі як пропіленгліколь; (11) поліюлі, такі як гліцерин, сорбіт, маніт і поліетиленгліколь; (12) складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; (13) агар; (14) буферні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; (15) альгінова кислота; (16) вода, яка не містить пірогенів; (17) ізотонічний сольовий розчин; (18) розчин Рінгера; (19) етиловий спирт; (20) фосфатні буферні розчини і (21) інші нетоксичні сумісні речовини, що використовуються в фармацевтичних композиціях.

Фармацевтичні композиції за винаходом, як правило, отримують шляхом ретельного і однорідного змішення сполуки за винаходом з фармацевтично прийнятним носієм і одним або декількома обов'язковими інгредієнтами. Якщо необхідно або бажано, отриманий однорідний суміш можна потім додавати форму або її можна вмішувати в таблетки, капсули, пілюлі і т.п., з використанням загальноприйнятих методик і обладнання.

Фармацевтичні композиції за винаходом переважно упаковують в одиничну дозовану форму. Наприклад, такі одиничні дозовані форми можуть являти собою капсули, таблетки, пілюлі і т.п.

У переважному варіанті здійснення фармацевтичні композиції за винаходом є придатними для перорального введення. Придатні для перорального введення фармацевтичні композиції можуть мати форму капсул, таблеток, пілюль, пастилок, крохмальних капсул, саше, форм в паперових трубочках, драже, порошків, гранул; або форму розчину або суспензії у водній або неводній рідині; або форму емульсії "олія у воді" або "вода в олії"; або форму еліксиру або сиропу і т.п.; кожний з яких містить задану кількість сполуки за даним винаходом як активний інгредієнт.

Коли передбачається пероральне введення в твердій дозованій формі (тобто як капсули, таблетки, пілюлі і т.п.), фармацевтичні композиції за винаходом звичайно містять сполуку за даним винаходом як активний інгредієнт і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, таких як цитрат натрію або дикальційфосфат. Необов'язково або альтернативно такі тверді дозовані форми також можуть містити: (1) наповнювачі або розріджувачі, такі як крохмаль, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і/або кремнієва кислота; (2) зв'язувальні речовини, такі як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і/або гуміарабік; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) розпушувачі, такі як агар-агар,

карбонат кальцію, картопляний або маніоковий крохмаль, альгінова кислота, визначення силікати і/або карбонат натрію; (5) затримуючі розчинення засоби, такі як парафін; (6) засоби, які прискорюють всмоктування, такі як четвертинні сполуки амонію; (7) зволожувальні засоби, такі як цетиловий спирт і/або гліцеролмоностеарат; (8) всмоктувальні засоби, такі як каолін і/або бентонітова глина; (9) мастильні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і/або їх суміші; (10) барвники і (11) буферні засоби.

Також в фармацевтичних композиціях за винаходом можуть бути присутніми антиадгезивні засоби, змочувальні засоби, покривні засоби, підсолоджувачі, смакові добавки і віддушки, консерванти і антиоксиданти. Приклади фармацевтично прийнятих антиоксидантів включають: (1) розчинні у воді антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота, цистеїну гідрохлорид, бісульфат натрію, метабісульфат натрію і т.п.; (2) розчинні в оліях антиоксиданти, такі як аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол (BHA), бутильований гідрокситолуол (BHT), лецитин, пропілгалат, альфа-токоферол і т.п.; і (3) хелатуючі метали речовини, такі як лимонна кислота, етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA), сорбіт, виннокислота, фосфорна кислота і т.п. Покривні речовини для таблеток, капсул, пілюль і т.п. включають речовини, що використовуються для кишково-розчинних покриттів, такі як целюлоза ацетат фталат (CAP), полівінілацетат фталат (PVAP), гідроксипропілметилцелюлози фталат, метакрилову кислоту, складний ефір метакрилової кислоти, целюлози тримеллітат ацетат (CAT), карбоксиметилетилцелюлоза (CMEC), гідроксипропілметилцелюлози ацетат сукцинат (HPMCAS) і т.п.

Якщо бажано, фармацевтичні композиції за даним винаходом також можуть бути складені для забезпечення повільного або контрольованого вивільнення активного інгредієнта з використанням, як приклад, гідроксипропілметилцелюлози в різних співвідношеннях або інших полімерних матриць, ліпосом і/або мікросфер.

Крім того, фармацевтичні композиції за даним винаходом необов'язково можуть містити замутнювачі можуть бути складені так, щоб вони вивільняли активний інгредієнт тільки або переважно в певній частині шлунково-кишкового тракту, необов'язково уповільненим чином. Приклади інкапсулюючих композицій, які можна використовувати, включають полімерні речовини або віск. Активний інгредієнт також при необхідності може бути в мікроінкапсульованій формі з одним або декількома з описаних вище ексципієнтів.

Прийнятні рідкі дозовані форми для перорального введення включають, як ілюстрацію, фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Такі рідкі дозовані, як правило, містять активний інгредієнт і інертний розріджувач, наприклад, такий як вода або інші розчинники, солюбілізатори і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, олії (особливо бавовняну, арахісову, кукурудзяну, із зародків, оливкову, рицинову і кунжутну олії), гліцерин, тетрагідрофуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот і сорбітану, і їх суміші. Суспензії, в доповнення до активного інгредієнта, можуть містити суспендувальні речовини, наприклад, такі як етоксировані ізостеарилові спирти, поліоксіетилен сорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічна целюлоза, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їх суміші.

Альтернативно фармацевтичні композиції за винаходом складають для введення інгаляційним шляхом. Прийнятні фармацевтичні композиції для введення інгаляційним шляхом, звичайно мають форму аерозолі або порошку. Такі композиції, як правило, вводять з використанням добре відомих пристроїв доставки, такі як інгалятор відміряної дози, інгалятор сухого порошку, небулайзер або схожий пристрій доставки.

При введенні за допомогою інгаляції з використанням контейнера під тиском, фармацевтичні композиції за винаходом, як правило, містять активний інгредієнт і прийнятний пропелент, такий як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю або інший прийнятний газ.

Крім того, фармацевтична композиція може мати форму капсули або касети (виготовленої, наприклад, з желатину), що містить сполуку за винаходом і порошок, придатний для застосування в порошковому інгаляторі. Прийнятні основи порошоків включають як приклад лактозу або крохмаль.

Сполуки за винаходом також можна вводити трансдермальним шляхом з використанням відомих систем трансдермальної доставки і ексципієнтів. Наприклад, сполуки за винаходом можна змішувати з засобами, які посилюють вбирання, такими як пропіленгліколь, поліетиленгліколь монолаурат, азициклоалкан-2-они і т.п., і включати в пластир або схожу систему доставки. Якщо бажано, в таких трансдермальних композиціях можна використовувати

додаткові ексципієнти, включаючи гелеутворювальні речовини, емульгатори або буфери.

Наведені нижче склади ілюструють репрезентативні фармацевтичні композиції за даним винаходом:

Приклад складання А

5 Тверді желатинові капсули для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	50 мг
Лактоза (висушена розпилювальним сушінням)	200 мг
Стеарат магнію	10 мг

Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім завантажують в тверду желатинову капсулу (260 мг композиції на капсулу).

Приклад складання В

Тверді желатинові капсули для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	20 мг
Крохмаль	89 мг
Мікрокристалічна целюлоза	89 мг
Стеарат магнію	2 мг

10 Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім пропускають через сито калібру США № 45 і завантажують в тверду желатинову капсулу (200 мг композиції на капсулу).

Приклад складання С

Капсули для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	10 мг
Поліоксіетилен сорбітан моноолеат	50 мг
Порошковий крохмаль	250 мг

15 Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім завантажують в желатинову капсулу (310 мг композиції на капсулу).

Приклад складання D

Таблетки для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	5 мг
Крохмаль	50 мг
Мікрокристалічна целюлоза	35 мг
Полівінілпіролідон (10 мас. % у воді)	4 мг
Натрій карбоксиметилкрохмаль	4,5 мг
Стеарат магнію	0,5 мг
Тальк	1 мг

20 Репрезентативна методика: Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускають через сито калібру США № 45 і ретельно перемішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з отриманими порошками, і цю суміш потім пропускають через сито калібру США № 14. Гранули, отримані таким чином, сушать при 50-60 °C і пропускають через сито калібру США № 18. Потім до гранул додають натрій карбоксиметилкрохмаль, стеарат магнію і тальк (попередньо просіяні через сито калібру США № 60). Після перемішування суміш пресують на пристрої для
25 таблетування з отриманням таблетки масою 100 мг.

Приклад складання Е

Таблетки для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	25 мг
Мікрокристалічна целюлоза	400 мг
Пірогенний діоксид кремнію	10 мг
Стеаринова кислота	5 мг

Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім пресують з
30 утворенням таблеток (440 мг композиції на таблетку).

Приклад складання F

Таблетки з однією борозною для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	15 мг
Кукурудзяний крохмаль	50 мг
Кроскармелоза натрію	25 мг
Лактоза	120 мг
Стеарат магнію	5 мг

Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують і пресують з утворенням таблеток з однією борозною (215 мг композиції на таблетку).

Приклад складання G

Суспензію для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	0,1 г
Фумарова кислота	0,5 г
Хлорид натрію	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропілпарабен	0,05 г
Гранульований цукор	25,5 г
Сорбіт (70 % розв'язок)	12,85 г
Veegum k (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Смакова добавка	0,035 мл
Барвники	0,5 мг
Дистильована вода	Достатня кількість до 100 мл

- 5 Репрезентативна методика: Інгредієнти змішують з отриманням суспензії, що містить 10 мг активного інгредієнта на 10 мл суспензії.

Приклад складання H

Сухий порошок для введення за допомогою інгаляції отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	1,0 мг
Лактоза	25 мг

Репрезентативна методика: Активний інгредієнт мікронізують, а потім змішують з лактозою.

- 10 Потім цю перемішену суміш вміщують в желатинову касету для інгаляції. Вміст касети вводять з використанням інгалятора порошку.

Приклад складання I

Сухий порошок для введення шляхом інгаляції через інгалятор відміряної дози отримують таким чином:

- 15 Репрезентативна методика: суспензію, що містить 5 мас. % солі за винаходом і 0,1 мас. % лецитину, отримують шляхом диспергування 10 г активної сполуки як мікронізованих частинок із середнім розміром меншим 10 мкм в розчині, отриманому з 0,2 г лецитину, розчиненого в 200 мл демінералізованої води. Суспензію сушать розпилювальним сушінням і отриманий матеріал мікронізують з отриманням частинок, що мають середній діаметр менший 1,5 мкм. Частинки вміщують в касети зі стисненням 1,1,1,2-тетрафторетаном.

- 20 Приклад складання J

Ін'єкційний склад отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	0,2 г
Натрій-ацетатний буферний розчин (0,4 М)	40 мл
HCl (0,5 Н) або NaOH (0,5 Н)	Достатня кількість до рН 4
Вода (дистильована, стерильна)	Достатня кількість до 20 мл

Репрезентативна методика: Описані вище інгредієнти змішують і рН доводять до $4 \pm 0,5$ з використанням 0,5 Н HCl або 0,5 Н NaOH.

Приклад складання К

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	4,05 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH 103)	259,2 мг
Стеарат магнію	0,75 мг

Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім завантажують в желатинову капсулу (розмір #1, біла, непрозора) (264 мг композиції на капсулу).

Приклад складання L

5 Капсули для перорального введення отримують таким чином:

Інгредієнти	Кількість
Велусетраг соль	8,02 мг
Мікрокристалічна целюлоза (Avisel PH 103)	139,05 мг
Стеарат магнію	0,75 мг

Репрезентативна методика: Інгредієнти ретельно перемішують, а потім завантажують в желатинову капсулу (розмір #1, біла, непрозора) (148 мг композиції на капсулу).

ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ

10 Винахід також стосується прийнятного шляху введення велусетрагу пацієнту-людині, включаючи, але не обмежуючись ними, пероральний, парентеральний, букальний, сублінгвальний, ректальний, внутрішньоочеревинний або ендотрахеальний шляхи введення. Наприклад, парентеральне введення може бути здійснене шляхом інфузії, ін'єкції або імплантації. Парентеральне також може включати черезшкірне введення підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним, трансдермальним або імплантаційним шляхом. Якщо 15 велусетраг вводять парентерально, він може мати форму рідини, твердої речовини або гелю. Аналогічно, якщо велусетраг вводять перорально, він може бути в формі рідини, капсули, таблетки, жувальної таблетки або розчинної форми.

Наступні приклади є ілюстративними за призначенням, але не обмежують об'єм винаходу, описаний в даному описі.

20 ПРИКЛАДИ І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

1.0 Матеріали клінічних випробувань

1.1 Отримання кристалічного велусетрагу, сіль хлористоводневої кислоти

Спосіб отримання велусетрагу може бути знайдений в патенті США № 7375114 B2, і спосіб отримання солі хлористоводневої кислоти і велусетрагу може бути знайдений в патенті США № 25 7728004 B2. У 1-л колбі {(1S, 3R, 5R)-8-[(R)-2-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}амід 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (34,7 г, 0,069 моль) суспендували в абсолютному етанолі (210 мл). Додавали концентровану HCl (1,1 екв.) при кімнатній температурі при перемішуванні. Суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 хв. і охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Тверду речовину відфільтровували і вологий залишок промивали 30 холодним абсолютним етанолом (3×50 мл). Тверду речовину сушили у вакуумі при 30 °C протягом 48 год. з отриманням вказаної в заголовку сполуки (34,5 г, вихід 93,7 %, вміст води згідно з способом Karl Fischer 0,13 %).

1.2 Отримання кристалічної солі велусетрагу і хлористоводневої кислоти

35 Спосіб отримання гідрату солі велусетрагу і хлористоводневої кислоти також може бути знайдений в патенті США № 7728004 B2. Гідрохлорид {(1S, 3R, 5R)-8-[(R)-2-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}аміду 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (139 мг, 0,28 ммоль) розчиняли в стерилізованій воді для ін'єкцій (2 мл). Протягом декількох годин розчин ставав каламутною суспензією. Суспензію 40 перемішували і дозволяли їй осісти протягом ночі при температурі навколишнього середовища з отриманням білого преципітату. Тверду речовину збирали фільтрацією і сушили протягом 2 хвилин в звичайних умовах (відносна вологість приблизно 40-50 %) з отриманням вказаної в заголовку сполуки (130 мг, вихід 91 %).

1.3 Отримання складів для клінічних випробувань

45 Фармацевтична композиція, що тестується в клінічних умовах, являла собою суміш твердих речовин, що по суті складається з лікарської речовини (велусетраг HCl), гідроксипропілметилцелюлози, мікрокристалічної целюлози, моногідрату лактози і стеарату магнію. Три змішані склади, кожний з яких містив 5 мг, 15 мг або 30 мг велусетрагу, були виготовлені в Novast Lab.

50 Композиції змішаних складів представлені в таблиці 1 нижче:

Таблиця 1

Велусетраг, склад партії капсул зі сумішшю для даного дозування

Інгредієнт	Маса (мг)/капсула		
	5 мг	15 мг	30 мг
Дозування (FBE)	5,35	16,06	32,12
Лікарський засіб велусетраг HClb	5,35	16,06	32,12
Гідроксипропілметилцелюлоза	6,25	6,25	6,25
Мікрокристалічна целюлоза	100	100	100
Моногідрат лактози	137,15	126,44	110,38
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25
Разом	250	250	250

^a Кількості ексципієнта коректують для відповідності різним дозуванням.^b В масу солі велусетрагу HCl внесена поправка відповідно до маси вільної основи.

2.0 Клінічні випробування

2.1 Випробування фази 2a і результати випробування

5 Випробування фази 2a проводили як багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого неповного перехресного випробування фази 2 з 3 періодів з фіксованою послідовністю, в якому проводили оцінку ефектів велусетрагу на евакуацію вмісту шлунка (що оцінюється з використанням дихального тесту з [¹³C]-октаноатом протягом 4 годин) у пацієнтів з діабетичним (n=18) або ідіопатичним (n=16) гастропарезом. Велусетраг (5 мг

10 [n=26], 15 мг [n=25] або 30 мг [n=25]) вводили один раз на добу в ході трьох періодів лікування тривалістю 1 тиждень з періодом вимивання тривалістю 1 тиждень між періодами лікування. Документування симптомів рандомізованих індивідуумів відносно симптомів гастропарезу був потрібен протягом щонайменше 3 місяців перед включенням у випробування. Ключовим критерієм включення в дослідження була документація сповільнення евакуації вмісту шлунка при скринінгу. Сповільнення визначають як половинний час евакуації вмісту шлунка ($GE_{t_{1/2}}$) >

15 180 хв. (верхня межа 95 %-довірного інтервалу для здорових індивідуумів, для дихального тесту з октаноатом. Половинний час евакуації вмісту шлунка визначають як оцінений час з використанням кривої евакуації вмісту шлунка, коли вважається, що сталася евакуація половини вмісту шлунка.

20 У популяції з наміром лікуватися (ITT), що включає індивідуумів як з ідіопатичним, так і з діабетичним гастропарезом, частка індивідуумів з щонайменше клінічно значущим 20 % зниженням від вихідного рівня $GE_{t_{1/2}}$ на 7 добу була чисельно більш високою у всіх групах лікування велусетрагом порівняно з плацебо, досягаючи статистичної значущості ($P=0,002$) у пацієнтів, яких лікували велусетрагом 30 мг (52 % індивідуумів проти 5 % індивідуумів; 30 мг

25 велусетрагу і плацебо, відповідно). Велусетраг в дозі 5 мг і 15 мг чисельно збільшував частку індивідуумів із 20 % зниженням $GE_{t_{1/2}}$ від вихідного рівня до 26 % і 20 %, відповідно, хоча жодне із збільшень не було статистичним значущим.

Зважене (LS) середнє значення абсолютного зниження в хвилинах і процентах від вихідного рівня (%) в $GE_{t_{1/2}}$ було описане як 13 хв. (2 %) для плацебо і 35 хв. (11 %), 34 хв. (8 %) і 52 хв. (21 %) для велусетрагу в дозі 5, 15 і 30 мг, відповідно, що є клінічно значущою зміною евакуації вмісту шлунка для груп лікування велусетрагом, причому доза 30 мг є статистично значущою.

30

Більшість несприятливих явищ (AE) мали м'яку тяжкість. Найчастішими після початку лікування AE (TEAE) були діарея, нудота, біль в животі, закріп, здуття живота і головний біль. Більшість TEAE повідомлялася після велусетрагу в дозі 5 і 15 мг, причому один індивідуум, якому вводили велусетраг в дозі 5 мг, відмовився від участі у випробуванні в результаті м'якої діареї, диспепсії і нудоти. Більшість AE повідомлялися в ході лікування велусетрагом в дозі 5 і 15 мг, однак вони можуть бути наслідком десенсибілізації, пов'язаної з введенням велусетрагу 30 мг, в кінці лікування.

35

Всі дози велусетрагу приводили до зниження $GE_{t_{1/2}}$ від вихідного рівня в групах як діабетичного, так і ідіопатичного гастропарезу. Більше зниження від вихідного рівня спостерігалось в підгрупі діабетичного гастропарезу порівняно з підгрупою ідіопатичного гастропарезу (39 хв., 47 хв., 72 хв. для велусетрагу 5, 15 і 30 мг для підгрупи діабетичного гастропарезу і 26 хв., 15 хв. і 26 хв. для велусетрагу в дозі 5, 15 і 30 мг для підгрупи ідіопатичного гастропарезу, відповідно).

40

45 Клінічне випробування фази 2a продемонструвало, що велусетраг прискорював евакуацію

вмісту шлунка у індивідуумів з діабетичним або ідіопатичним гастропарезом, і добре переносився в цих популяціях. Пацієнти, яким вводили дозу велусетрагу 30 мг, мали найбільший рівень евакуації вмісту шлунка і найменший рівень АЕ.

2.2 Випробування DIGEST I і результати випробування

DIGEST I являло собою глобальне 12-тижневе, багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване паралельне випробування фази 2b в 4 групах для оцінки 3 рівнів доз велусетрагу (5 мг, 15 мг і 30 мг) порівняно з плацебо при введенні один раз на добу протягом приблизно 12 тижнів у індивідуумів з діабетичним або ідіопатичним гастропарезом (GP). Загальна тривалість участі у випробуванні для кожного індивідуума, що завершив випробування, становила приблизно 19 тижнів, включаючи:

Період скринінгу: аж до 5 тижнів, включаючи початковий період тривалістю один тиждень;

Період лікування: 12 тижнів; і

Спостереження: 2 тижні.

Індивідуумів піддавали оцінці в ході скринінгового періоду для визначення їх придатності для включення у випробування. Ця оцінка включала визначення декількох показників PRO, включаючи опитувальник для оцінки пацієнтом симптомів верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (PAGI-SYM) (інструмент, оснований на спогадах за 2 тижні, який включав Індекс основних симптомів гастропарезу [GCSI, що означається як GCSI-2W в цьому випробуванні] (Gastroparesis: Clinical Evaluation of drugs for treatment Guidance for Industry-July 2015) і Скринінговий опитувальник про задоволення лікуванням, лабораторне випробування безпеки і електрокардіограми (ЕКГ). Індивідууми також піддавалися випробуванню евакуації вмісту шлунка (або сцинтиграфія евакуації вмісту шлунка протягом 4 годин з міченим технецієм колоїдом сірки [^{99m}Tc] [GES], або дихальний тест протягом 4 годин евакуації вмісту шлунка з ¹³C-спіруліною [GEBT] в ході скринінгового періоду, якщо тільки індивідуум не мав порівнянного відповідаючого вимогою випробування евакуації вмісту шлунка, проведеного в межах одного року від скринінгу. Випробування було заплановане так, щоб щонайменше 50 % включених індивідуумів були кваліфіковані для включення по випробуванню евакуації вмісту шлунка, проведеному в ході скринінгового періоду замість того, щоб виходити з історичного тесту.

Для кваліфікації для включення в початковий період випробування індивідууми повинні були мати: а) складовий показник 2 і <5 балів відносно нудоти, здуття, почуття переповнення після прийому їжі і нездатність до приймання їжі нормального об'єму на GCSI-2W; б) показник ≥ 3 балів для щонайменше 2 з цих 4 симптомів на GCSI-2W при скринінгу; і с) уповільнена евакуація вмісту шлунка при визначенні або за допомогою ^{99m}Tc GES протягом 4 годин, або GEBT. Якщо індивідуум мав незадовільні результати або GES, або GEBT при скринінгу, тоді міг бути проведений другий тест евакуації вмісту шлунка в ході скринінгового періоду з використанням GEBT для включення у випробування. Індивідуумам, які були придатними для подальшої участі у випробуванні, проводили 2 щоденних вимірювання PRO (шкала оцінки гастропарезу [GRS] і щоденна версія GCSI, яка вказує індекс основних симптомів гастропарезу - спогад за 24 години [GCSI-24H] в цьому випробуванні) протягом періоду 7 діб для встановлення вихідного рівня.

Після початкового періоду, що тривав 1 тиждень, було необхідно, щоб індивідууми мали середній показник за 7 діб $\geq 2,5$ і <5 балів відповідно до GCSI-24H на 1 добу для того, щоб вони були придатними для включення у випробування. Придатні для включення у випробування індивідууми заповнювали опитувальник оцінки пацієнтом якості життя, пов'язаної з верхнім відділом шлунково-кишкового тракту (PAGI-QOL) для встановлення початкових показників QOL на 1 добу. Потім індивідуумів розподіляли випадковим чином в співвідношенні 1:1:1:1 для введення 1 з 3 рівнів доз велусетрагу або плацебо; причому обидва досліджувані лікарські засоби вводили один раз на добу подвійним сліпим чином протягом приблизно 12 тижнів.

У ході періоду лікування індивідуумів інструктували приймати 1 капсулу досліджуваного лікарського засобу один раз на добу приблизно за 30 хвилин перед їжею приблизно в один і той же час кожний ранок і записувати час прийому лікарського засобу в електронному щоденнику. Індивідууми також заповнювали GCSI-24H і GRS щодня з використанням електронного щоденника. У вказані моменти часу індивідууми також заповнювали опитувальник PAGI-QOL для оцінки показників QOL і опитувальник про задоволення лікуванням. Крім того, індивідууми і клініцисти заповнювали інструменти Загальний ефект лікування (OTE) і Загальна тяжкість гастропарезу (OGS), щоб вони служили як базові інструменти для психометричної оцінки показника GRS. Індивідууми поверталися з центр випробувань для оцінки безпеки і ефективності, як детально описано в схемі методик випробування.

Первинними задачами випробування була оцінка ефекту велусетрагу на симптоми гастропарезу і евакуацію вмісту шлунка. Передбачалося, що приблизно половина пацієнтів

буде мати діабетичний гастропарез, а інша половина буде мати ідіопатичний гастропарез.

Інструмент щоденного результату, що повідомляється безпосередньо пацієнтом (PRO), використовували для оцінки симптомів GP по Шкалі оцінки гастропарезу (GRS), розробленій відповідно до поточного посібника PRO FDA. GRS охоплює наступні основні домени симптомів:

- 5 (1) нудота, (2) блювання, (3) почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичення, (4) здуття, (5) біль у верхній частині живота, (6) шлунковий рефлюкс/печія і (7) порушення перистальтики кишечника. Домени симптомів GRS можуть бути розподілені або згруповані на фактор 1 (почуття переповнення в животі, раннє насичення, здуття, біль у верхній частині живота і печія) і фактор 2 (нудота і блювання).

- 10 Також проводили стандартний моніторинг безпеки і переносимості. Зокрема, велусетраг досліджували у пацієнтів з ідіопатичним і діабетичним гастропарезом для оцінки: (1) ефекту перорального велусетрагу (5 мг, 15 мг і 30 мг) порівняно з плацебо, введеного один раз на добу протягом 12-тижневого періоду лікування на симптоми у пацієнтів або з діабетичним, або з ідіопатичним гастропарезом; (2) ефекту перорального велусетрагу (5 мг, 15 мг і 30 мг) порівняно з плацебо на евакуацію вмісту шлунка; і (3) безпека перорального велусетрагу (5 мг, 15 мг і 30 мг) порівняно з плацебо протягом лікування протягом 12 тижнів.

Всі несприятливі явища (АЕ) оцінювалися дослідниками і реєструвалися в eCRF, включаючи дати початку і звільнення, тяжкість, взаємозв'язок з досліджуваним лікарським засобом, результат і дії, що робляться відносно досліджуваного лікарського засобу.

- 20 Клінічну тяжкість реєстрували і оцінювали таким чином:
м'яка: знання про ознаку або симптом, але легка переносимість;
помірна: дискомфорт, достатній щоб перешкоджати повсякденній активності; і
тяжка: втрата працездатності з нездатністю працювати або виконувати повсякденну активність.

- 25 Всім індивідуумам дозволяли регулярно приймати призначення лікарські препарати для лікування попередньо існуючих медичних станів: інгібітори протонного насоса, антагоніст серотоніну (5-HT₃), інші протиблювотні засоби, похідні бензодіазепіну, пропульсивні засоби, антипропульсивні засоби, похідні дифенілметану, антагоністи H₂-рецепторів.

2.3 Досліджувана популяція

- 30 Всього 233 пацієнти випадковим чином розподіляли на групи для введення однієї з трьох доз велусетрагу (5 мг, 15 мг або 30 мг) або плацебо, що вводяться один раз на добу (QD) протягом 12 тижнів вранці з прийманням їжі або без неї, як указано в таблиці 2.

Таблиця 2

Досліджувана популяція

	Плацебо (N=59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=57)	VEL 30 мг (N=58)	Разом (N=233)
Рандомізовані індивідууми, n (%)	59 (100,00)	59 (100,0)	57 (100,0)	58 (100,0)	233 (100,0)
Індивідууми, рандомізовані і піддані лікуванню досліджуваним лікарським засобом, n (%)	59 (100,0)	59 (100,0)	56 (98,2)	58 (100,0)	232 (99,6)
Індивідууми, рандомізовані, але не піддані лікуванню, n (%)	0	0	1 (1,8)	0	1 (0,4)
Індивідууми, які завершили досліджуваний період лікування, n (%)	50 (84,7)	49 (83,1)	44 (77,2)	51 (87,9)	194 (83,3)
Індивідууми, які не завершили досліджуваний період лікування, n (%)	9 (15,3)	10 (16,9)	12 (21,1)	7 (12,1)	38 (16,3)
Несприятливі явища	5 (8,5)	2 (3,4)	6 (10,5)	4 (6,9)	17 (7,3)
Втрачені для спостереження	0	1 (1,7)	0	0	1 (0,4)
Думка лікуючого лікаря	1 (1,7)	0	1 (1,8)	1 (1,7)	3 (1,3)
Відмова індивідуума	3 (5,1)	7 (11,9)	5 (8,8)	1 (1,7)	16 (6,9)
Інші	0	0	0	1 (1,7)	1 (0,4)

Таблиця 3

Ключові демографічні і клінічні характеристики

	Плацебо (N=59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=53)	VEL 30 мг (N=57)	Разом (N=228)
Вік, середнє значення (SD)	47,0 (13,91)	51,8 (13,29)	50,2 (14,28)	52,2 (12,01)	50,3 (13,46)
Стать (жіноча), n (%)	43 (72,9)	46 (78,0)	42 (79,2)	48 (84,2)	179 (78,5)
Раса (біла), n (%)	53 (89,8)	52 (88,1)	44 (83,0)	52 (91,2)	201 (88,2)
BMI, середнє значення (SD)	28,9 (6,80)	29,9 (6,27)	30,3 (5,52)	28,9 (5,26)	29,5 (6,00)
Тип гастропарезу (діабетичний), n (%)	32 (54,2)	30 (50,8)	29 (54,7)	26 (45,6)	117 (51,3)
Затримка GES протягом 4 годин, середнє значення (SD)	32,8 (20,68)	28,5 (17,93)	38,7 (21,27)	29,7 (14,59)	32,5 (19,17)
Рівень HbA1c (діабетики), середнє значення (SD)	7,7 (1,47)	6,9 (1,25)	7,4 (1,57)	6,9 (1,30)	7,3 (1,43)
Вихідний щотижневий GCSI 24H, середнє значення (SD)	3,0 (0,40)	3,1 (0,54)	3,1 (0,48)	3,3 (0,59)	3,1 (0,51)
Вихідний щотижневий фактор 1, середнє значення (SD)	2,7 (0,53)	2,8 (0,52)	2,7 (0,50)	2,9 (0,54)	2,7 (0,52)
Вихідний щотижневий фактор 2, середнє значення (SD)	1,6 (0,54)	1,6 (0,69)	1,6 (0,70)	1,7 (0,66)	1,6 (0,65)

- 5 Найвищі показники вихідних симптомів мали почуття переповнення після прийому їжі/раннього насичення і здуття зі середніми показниками в діапазоні 3,6-3,7 бала. Підоцінка(и) нудоти і/або блювання мала найменшу тяжкість зі середнім значенням від 1,7 до 2,1 бала. GCSI-24H не мав підоцінки болю, як вихідний PRO, що являв собою GCSI на основі спогадів протягом 2 тижнів, не включав питання про біль. Вихідна підоцінка болю у верхній частині живота була визначена з PRO GRS зі середнім (SD) показником 3,3 (0,96) бала.
- 10

Таблиця 4

Вихідні показники симптомів для GCSI-24 і GRS PRO (популяція ITT)

Група	Вихідний показник	GCSI	GRS
ITT (n=228)	Загальний показник ¹ , середнє значення (SD)	3,1 (0,51)	2,7 (0,52) / 1,6 (0,65)
	Нудота/блювання ² , середнє значення (SD)	1,9 (0,97)	2,5 (0,83) / 0,7 (0,72)
	Відчуття переповнення /раннє насичення, середнє значення (SD)	3,7 (0,59)	3,2 (0,55)
	Здуття, середнє значення (SD)	3,7 (0,81)	2,9 (0,72)
	Біль у верхній частині живота	-	2,7 (0,77)
	Печія	-	2,2 (0,92)
Діабетичний (n=117)	Загальний показник, середнє значення (SD)	3,1 (0,51)	2,7 (0,51) / 1,7 (0,67)
	Нудота/блювання ² , середнє значення (SD)	2,1 (0,96)	2,5 (0,80) / 0,9 (0,78)
	Відчуття переповнення/раннє насичення, середнє значення (SD)	3,6 (0,57)	3,1 (0,55)
	Здуття, середнє значення (SD)	3,7 (0,73)	2,8 (0,67)
	Біль у верхній частині живота	-	2,6 (0,76)
	Печія	-	2,3 (0,87)

Таблиця 4

Вихідні показники симптомів для GCSI-24 і GRS PRO (популяція ITT)

Група	Вихідний показник	GCSI	GRS
Ідіопатичний (n=111)	Загальний показник, середнє значення (SD)	3,1 (0,51)	2,8 (0,54) / 1,5 (0,61)
	Нудота/Блювання ² , середнє значення (SD)	1,8 (0,96)	2,5 (0,86) / 0,6 (0,61)
	Відчуття переповнення/раннє насичання, середнє значення (SD)	3,8 (0,59)	3,3 (0,54)
	Здуття, середнє значення (SD)	3,7 (0,89)	2,9 (0,78)
	Біль у верхній частині живота	-	2,7 (0,79)
	Печія	-	2,2 (0,97)

¹ загальний показник для GRS являє собою показник для фактора 1/показник для фактора 2

2.4 Зміни симптомів відповідно до загальної оцінки GCSI-24H

- 5 Загальну оцінку використовували для того, щоб оцінити PRO GCSI, який включав середнє значення для 3 середніх значень оцінки доменів симптомів. LS-середнє значення загального показника GCSI-24H і зміни від вихідного рівня узагальнено представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Узагальнення середньозваженого середньої зміни відносно вихідного рівня і плацебо для щотижневого загального показника GCSI-24H (група для аналізу ITT)

	Плацебо (N=59)	VEL 5 мг (N=59)	VEL 15 мг (N=53)	VEL 30 мг (N=57)
Зміна на 4 тижні загального показника GCSI-24H від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,0 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,4 (0,18)	-0,1 (0,19)	0,1 (0,19)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,75, -0,03	-0,48, 0,27	-0,29 (0,45)
Значення р проти плацебо	-	0,0327	0,5758	0,6743
Значення р з поправкою Хохберга проти плацебо	-	0,0980	0,6743	0,6743
Зміна на 8 тижні загального показника GCSI-24 від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-1,3 (0,14)	-1,6 (0,14)	-1,3 (0,15)	-1,3 (0,14)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,3 (0,20)	-0,1 (0,21)	-0,0 (0,20)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,71, 0,07	-0,48, 0,34	-0,43, 0,37
Значення р проти плацебо	-	0,1067	0,7323	0,8948
Зміна на 12 тижні загального показника GCSI-24 від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-1,4 (0,15)	-1,7 (0,15)	-1,4 (0,16)	-1,5 (0,15)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,3 (0,21)	-0,0 (0,22)	-0,1 (0,22)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,73, 0,10	-0,44, 0,42	-0,49, 0,36
Значення р проти плацебо	-	0,1331	0,9676	0,7683

- 10 Зворотна відповідь на дозу спостерігається в загальному показнику GCSI-24H на 4 тижні, де вищі ефекти лікування спостерігалися в групі дози 5 мг порівняно з групами дози 15 мг і 30 мг. Велусетраг 5 мг продемонстрував номінально статистично значущі відмінності (зниження, що означають поліпшення) в загальному показнику GCSI-24H на 4 тижні, що становлять -0,4 бали (95 %CI: -0,75, -0,03, -0,03; p=0,0327) порівняно з плацебо для групи для аналізу ITT. Після
- 15 внесення поправки на множинність не спостерігали статистичної значущості після 4 тижня для GCSI-24H. Тенденція відносно поліпшення симптомів у всіх групах, включаючи плацебо, продовжувалася після 4 тижня і стабілізувалася, починаючи з 6-8 тижня і до кінця лікування на 12 тижні. Явна відмінність загального показника симптомів спостерігалася в групі 5 мг

велусетрагу відносно 2 більш високих доз і групи плацебо аж до повних 12 тижнів лікування (фіг. 1).

Первинний аналіз 3-факторної моделі був оснований на 3 доменах: нудота/блювання (Q1: нудота, Q2: блювотні позиви, Q3: блювання), почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичання (Q4: почуття переповнення шлунка, Q5: не здатність приймання їжі нормального розміру, Q6: почуття надзвичайного переповнення, Q7: втрата апетиту) і здуття (Q8: здуття і Q9 відчуття збільшення шлунка).

Оцінювали кожен індивідуальний домен. Не спостерігалось ознак тахіфілаксії або зменшення ефектів протягом лікування протягом 12 тижнів. На фіг. 2-8 представлені результати, що демонструють ефективність введення велусетрагу проти плацебо відносно зниження і пом'якшення симптомів, асоційованих з гастропарезом, відповідно до загального показника GCSI-24H. LS-середні відмінності в кожній підгрупі обчислюють на основі змішаної моделі із повторюваними змінами зі зміною щотижневого загального показника GCSI-24H від вихідного рівня як залежної змінної, лікуванням, типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (ретроспективний проти проспективного), загальним показником GCSI 24H на вихідному рівні, часом, змінною підгрупи, ефектом взаємодії для лікування залежно від часу, загальним показником GCSI 24H на вихідному рівні залежно від часу, лікуванням залежно від змінної підгрупи і лікуванням з плином часу залежно від змінної підгрупи як фіксованого ефекту, випадковим ефектом у індивідуума в даному регіоні, з використанням неструктурованої коваріаційної структури. Для аналізу підгруп вихідного рівня GCSI, початковий загальний показник 24H замінювали вихідною категоріальною змінною GCSI.

На фіг. 9-16 представлені результати введення велусетрагу проти плацебо відносно зниження і пом'якшення симптомів, асоційованих з гастропарезом, відповідно до відношення шансів для пацієнтів, що відповіли на лікування, відповідно до GCSI-24H. Ці результати демонструють ефективність введення велусетрагу. Мається на увазі, що пацієнт, що відповів на лікування, має зниження від вихідного рівня, що складає щонайменше 1 бал. Відношення шансів в кожній підгрупі обчислюють, виходячи з логістичної змішаної моделі з повторюваними вимірюваннями з використанням біноміального розподілу з пацієнтами, які відповідають, (так/ні) в щотижневій загальній оцінці GCSI-24H як залежної змінної, лікуванням, типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (ретроспективний проти проспективного), загальним показником GCSI 24H на вихідному рівні, часом, змінною підгруп, ефектом взаємодії для лікування залежно від часу, загальним показником GCSI 24H на вихідному рівні залежно від часу, лікуванням залежно від змінної підгрупи, часом залежно від змінної підгрупи і змінної лікування залежно від часу і залежності від змінної підгрупи як фіксований ефект, випадковий ефект у вигляді індивідуума в області, і використанням авторегресійної коваріаційної структури. Для аналізу підгруп GCSI на вихідному рівні, вихідний загальний показник 24H замінюють на вихідну категоріальну змінну GCSI. Номінальне значення р повідомляють без внесення поправок на множинність.

2.4a Ефективність велусетрагу в різному добовому дозуванні у пацієнтів з ідіопатичним і діабетичним захворюванням порівняно з плацебо

У таблицях 6 і 7 представлена середньозважений середня зміна від вихідного рівня і плацебо на 4, 8 і 14 тижнях загального показника GCSI-24 в підгрупі ідіопатичного захворювання і діабетичного захворювання.

Таблиця 6

Узагальнення середньозважений середньої зміни від вихідного рівня і плацебо щотижневого загального показника GCSI-24H у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням

	Плацебо (N=28)	VEL 5 мг (N=29)	VEL 15 мг (N=24)	VEL 30 мг (N=31)
4 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,19)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,20)	-1,0 (0,18)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,6 (0,26)	-0,3 (0,28)	-0,1 (0,26)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-1,08, -0,05	-0,82, 0,27	-0,59, 0,45
Значення P проти плацебо	-	0,0319	0,3254	0,7910
8 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,0 (0,21)	-1,6 (0,20)	-1,5 (0,22)	-1,3 (0,20)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,6 (0,28)	-0,4 (0,30)	-0,2 (0,29)

Таблиця 6

Узагальнення середньозважених середньої зміни від вихідного рівня і плацебо щотижневого загального показника GCSI-24H у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням

	Плацебо (N=28)	VEL 5 мг (N=29)	VEL 15 мг (N=24)	VEL 30 мг (N=31)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-1,11, 0,01	-1,00, 0,19	-0,78, 0,35
Значення P проти плацебо	-	0,0546	0,1784	0,4556
12 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,21)	-1,5 (0,24)	-1,3 (0,21)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,6 (0,30)	-0,4 (0,32)	-0,2 (0,30)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-1,19, 0,00	-1,02, 0,25	-0,79, 0,41
Значення P проти плацебо	-	0,0503	0,2292	0,5266
14 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,0 (0,21)	-1,4 (0,21)	-1,2 (0,23)	-1,0 (0,20)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,4 (0,30)	-0,1 (0,31)	0,0 (0,29)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-1,01, 0,15	-0,76, 0,47	-0,59, 0,57
Значення P проти плацебо	-	0,1488	0,6381	0,9833

Таблиця 7

Узагальнення середньозваженої середньої зміни від вихідного рівня і плацебо щотижневого загального показника GCSI-24H у пацієнтів і діабетом

	Плацебо (N=31)	VEL 5 мг (N=30)	VEL 15 мг (N=29)	VEL 30 мг (N=26)
4 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,3 (0,18)	-1,5 (0,18)	-1,2 (0,18)	-1,0 (0,19)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,2 (0,25)	0,1 (0,25)	0,2 (0,26)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,71, 0,28	-0,44, 0,56	-0,29, 0,74
Значення P проти плацебо	-	0,3926	0,8013	0,3851
8 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,5 (0,20)	-1,6 (0,19)	-1,2 (0,20)	-1,3 (0,21)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,1 (0,27)	0,3 (0,28)	0,2 (0,28)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,63, 0,45	-0,29, 0,82	-0,40, 0,72
Значення P проти плацебо	-	0,7429	0,3412	0,5741
12 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,7 (0,21)	-1,7 (0,21)	-1,3 (0,22)	-1,6 (0,22)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,0 (0,29)	0,4 (0,30)	0,1 (0,30)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,62, 0,54	-0,22, 0,96	-0,53, 0,66
Значення P проти плацебо	-	0,8940	0,2202	0,8309
14 тиждень				
LS-середнє значення (SE)	-1,6 (0,20)	-1,7 (0,20)	-1,1 (0,22)	-1,7 (0,22)
LS-середня відмінність (SE)	-	-0,2 (0,29)	0,4 (0,30)	-0,1 (0,30)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-0,75, 0,38	-0,14, 1,02	-0,69, 0,48
Значення P проти плацебо	-	0,5219	0,1369	0,7236

2.5 Психометрична оцінка GCSI-24H

- 3 232 індивідуумів, які могли бути оцінені для аналізу GCSI-24H, 2 індивідууми мали відсутні дані і були виключені з аналізу. Таким чином, усього в аналіз було включено 230 індивідуумів.
- Первинний аналіз 3-факторної моделі був оснований на 3 доменах: нудота/блювання

(01: нудота, 02: блювотні позиви, 03: блювання), почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичення (04: почуття переповнення шлунка, 05: нездатність приймання їжі нормального розміру, 06: почуття надмірного переповнення, 07: втрата апетиту) і здуття (08: здуття і 09: почуття збільшення шлунка). 3-факторна модель мала погану статистику апроксимації і включала середньоквадратичну помилку апроксимації (RMSEA)=0,150, порівняльний індекс апроксимації (CFI)/ненормований індекс апроксимації (NNFI)=0,844/0,767, і стандартизовану середньоквадратичну залишкову погрішність (SRMR)=0,098. Однак ця статистика апроксимації значно поліпшувалася при додаванні залишкових кореляцій 05 з 06 і 05 з 07 (RMSEA=0,071; CFI/NNFI=0,968/0,948; SRMR 0,069) (таблиця 8).

Таблиця 8

Аналіз GCSI-24H з використанням 3-факторної моделі

					RMSEA 90 % CI
GCSI: 3-факторний	0,844	0,767	0,098	0,150	0,127-0,174
GCSI: 3-факторний: остаточно кореляція Q5 не здатний завершити приймання їжі з Q6 відчуття надмірного переповнення; Q5	0,968	0,948	0,069	0,071	0,043-0,099

Скорочені позначення: CFI, індекс порівняльної апроксимації; CI, довірчий інтервал; GCSI-24H, індекс основних симптомів гастропарезу - спогади за 24 години; NNFI, ненормований індекс апроксимації; RMSEA, середньоквадратична погрішність апроксимації; SRMR, стандартизована середньоквадратична залишкова погрішність.

Достовірність загальної оцінки для 3 факторів оцінювали з використанням 3 способів: біфакторна модель, модель більш високого порядку і з використанням доменних показників як явних змінних і латентної загальної оцінки як єдиної незалежної латентної змінної.

Біфакторна модель не піддавалася обчисленню, з помилками, для яких вказувалося, що стандартні помилки оцінок модельних параметрів не можуть бути обчислені.

Модель більш високого порядку також не обчислювалася без конвергенції навіть з ітераціями при 200000.

Нарешті, оцінювали кожний з індивідуальних доменів самих по собі. Всі з цих отриманих кінцевих моделей доменів добре апроксимувались.

У таблиці 9 наведено узагальнення статистики апроксимації для кожної з моделей на рівні доменів. Статистика апроксимації для нудоти/блювання була наступною: RMSEA=<0,001 і CFI/NNFI=1000. Кореляція для Q2 блювотних позивів і Q3 блювання в цьому домені становила 0,920. В результаті практично ідеальної апроксимації моделі і високої кореляції між цими 2 положеннями, іншу модуль оцінювали відносно домена нудоти/блювання шляхом додавання почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичення, і це демонструвало належну апроксимацію. Почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичення мали хорошу апроксимацію після включення залишкової кореляції. Оскільки оцінені моделі конфірматорного факторного аналізу (CFA) з тільки 2 положеннями на домен були утруднені, здуття і почуття переповнення в животі після приймання їжі/раннього насичення оцінювали в єдиній моделі для досягнення додаткової потужності додаткових положень.

Таблиця 9

Статистика апроксимації GCSI-24H CFA для кожного домена

Модель	CFI	NNFI	SRMR	RMSEA	RMSEA 90 % CI
Нудота/блювання	1,000	1,000	<0,001	<0,001	<0,001-<0,001
Нудота/блювання з почуттям переповнення в животі після приймання їжі/раннє насичання: остаточно кореляція Q4 відчуття переповнення шлунка з Q6 відчуттям надмірного переповнення	0,977	0,959	0,060	0,068	0,029-0,106
Відчуття переповнення в животі після приймання їжі/Раннє насичання: остаточно кореляція з Q4 відчуттям переповнення шлунка з Q6 відчуттям надмірного переповнення	1,000	1,015	0,003	<0,001	0,000-0,126
Відчуття переповнення в животі після приймання їжі/раннє насичання і здуття: остаточно кореляція Q5 нездатності закінчити приймання їжі з Q7 втратою апетиту; Q4 відчуття переповнення шлунка з Q6 відчуттям надмірного переповнення	0,984	0,959	0,044	0,087	0,038-0,139

5 Скорочені позначення: CFI, індекс порівняльної апроксимації; CI, довірчий інтервал; GCSI-24H, індекс основних симптомів гастропарезу - спогади за 24 години; NNFI, ненормований індекс апроксимації; RMSE, середньоквадратична погрішність апроксимації; SRMR, стандартизована середньоквадратична залишкова погрішність.

2.6 Зміна симптомів відповідно до загальної оцінки GRS-24H

10 Момент часу оцінки первинного результату являв собою 4 тиждень, а аналіз чутливості проводили на 8 і 12 тижнях. Вторинні результати на 12 тижні були вибрані для оцінки збереження ефекту лікування і/або тахіфілаксії.

15 Профіль зворотної відповіді на дозу спостерігали для всіх 3 доз велусетрагу і щоденного PRO симптомів, де доза 5 мг продемонструвала більше і більш стійке поліпшення симптомів відносно двох більш високих доз. Це є несподіваним, враховуючи відповідь на дозу, що спостерігається відносно евакуації вмісту шлунка, яка є центральною ознакою, що визначає гастропарез.

20 Дози велусетрагу 5 мг продемонстрували статистично номінально значущі відмінності загального показника GRS на 4 тижні, що становлять -0,4 бала (95 % CI 0,71, -0,07; p=0,0159) порівняно з плацебо для популяції ITT зі схожим ефектом лікування і номінальною статистичною значущістю на 12 тижні (кінець лікування) (таблиця 10).

Ці зміни симптомів у разі дози велусетрагу 5 є помітними на рівні пацієнта і відповідають зміні більш ніж на 1-1,5 бали рівня тяжкості симптомів від тяжких симптомів до помірних симптомів, від помірних симптомів до м'яких.

25

Таблиця 10

Узагальнення LS-середньої зміни відносно вихідного рівня і плацебо щотижневого загального показника GRS (популяція ITT)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Зміна на 4 тижні від вихідного загального показника GRS 24H				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
LS-середня відмінність (SE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,71, -0,07	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
Значення P проти плацебо		0,0159	0,1354	0,7981
Зміна на 8 тижні від вихідного загального показника GRS 24H				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,19)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,65, 0,06	-0,49, 0,25	-0,44, 0,29
Значення P проти плацебо		0,1054	0,5221	0,6927
Зміна на 12 тижні від вихідного загального показника GRS 24H				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,13)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,14)	-1,3 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		-0,4 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,19)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,74, -0,01	-0,54, 0,21	-0,49, 0,26
Значення P проти плацебо		0,0427	0,3896	0,5344

G t: середньоквадратична різниця. Спогади, NNFI, ненормований індекс апроксимації; RMSE, середньоквадратична погрішність апроксимації; SRMR, стандартизована середньоквадратична залишкова погрішність.

Явна відмінність загального показника симптомів GRS спостерігається у разі дози велусетрагу 5 мг відносно двох більш високих доз і плацебо протягом повних 12 тижнів дозування (фіг. 17). Протягом 12 тижнів дозування спостерігається відсутність ознак тахіфілаксії або зниження ефекту. Як і очікувалося, відбувалося поліпшення показника симптомів на 13 і 14 тижнях, коли індивідууми завершили терапію.

На фіг. 18-25 ілюструються результати, що демонструють ефективність введення велусетрагу проти плацебо відносно зниження, ослаблення і пом'якшення, полегшення, лікування симптомів, асоційованих з гастропарезом, відповідно до загального показника GRS. LS-середні відмінності в кожній підгрупі обчислюють на основі змішаної моделі із змінами, що повторюються зі зміною щотижневого загального показника GRS від вихідного рівня як залежної змінної, лікуванням, типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (ретроспективний проти проспективного), загальним показником GRS на вихідному рівні, часом, змінною підгрупи, ефектом взаємодії для лікування залежно від часу, загальним показником GRS на вихідному рівні залежно від часу, лікуванням залежно від типу гастропарезу і лікуванням з плином часу залежно від змінної підгрупи як фіксованого ефекту, випадковим ефектом у індивідуума в даному регіоні, з використанням неструктурованої коваріаційної структури.

2.7 Психометрична оцінка GRS

Всього 232 індивідуумів використовували для психометричної оцінки GRS. Після проведення первинної психометричної оцінки 4 положення видалили з оцінки GRS, і інше положення переміщували з одного домена в інший. Домен закрепу видалили в результаті проблем інтерпретації. Подальший психометричний аналіз забезпечував однорівневу і належну апроксимацію для інших 6 доменів GRS.

Фактор 1 GRS (також сумарний показник 1) включав домени почуття переповнення/раннього насичення, здуття, болю у верхній частині живота і печії, в той час як фактор 2 GRS (також сумарний показник 2) включав домени нудоти і блювання. Психометричні дані положень і масштабу на вихідному рівні показали, що не потрібне спеціальне зважування положень. Психометричні дані на рівні положень і масштабу на вихідному рівні показали значні дані для всіх доменів домени і сумарних показників за винятком трохи вищої ніж очікувалося рівності для

показника варіацій для домена блювання. Домен почуття переповнення/раннього насичання мав низьку надійність тест-повторний тест, яка може бути характерною для симптому.

Після психометричної оцінки GRS узагальнювали з використанням двох сумарних показників: сумарний показник 1 поєднував в собі домени почуття переповнення/раннього насичання, здуття, болю у верхній частині живота і печії, і сумарний показник 2 поєднував в собі домени нудоти і блювання. Вищі ефекти спостерігалися в сумарній оцінці 1 відносно сумарної оцінки 2, як відмічалось для індивідуальних доменів симптомів, де нудота і блювання були найменше змінними доменами симптомів при лікуванні велусетрагом, хоча для цих двох симптомів відмічалася тенденція до поліпшення.

Для сумарного показника 1 на 4 тижні велусетраг 5 мг продемонстрував статистично значущу LS середню відмінність -0,4 бала (95 % CI: -0,72, -0,08; $p=0,0143$) порівняно з плацебо для вибірки для аналізу ITT; числовий ефект зберігався на 12 тижні (кінець терапії) (-0,4 бала 95 % CI: -0,75, 0,01; $p=0,0536$) (таблиця 11).

Для сумарного показника 2 спостерігалися числові тенденції з LS-середньою відмінністю -0,2 бала (95 % CI: -0,43, 0,03; $p=0,0841$) на 12 тижні порівняно з плацебо (таблиця 9).

Ці зміни симптомів у випадку велусетрагу 5 мг були помітними на рівні індивідуумів і відповідали зміні від вихідного рівня більше ніж 1-1,5 бала від вихідного рівня загального навантаження симптомами від тяжких симптомів до помірних/м'яких симптомів, або від помірних до м'яких/відсутності симптомів.

Таблиця 11

Узагальнення LS-середньої зміни від вихідного рівня і плацебо щотижневого GRS згідно з сумарним показником 1 (популяція ITT)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Зміна на 4 тижні фактора 1 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,12)	-1,3 (0,11)	-1,1 (0,12)	-0,8 (0,12)
LS-середня відмінність (SE)		-0,4 (0,16)	-0,2 (0,17)	0,0 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,72, -0,08	-0,58, 0,08	-0,28, 0,37
Значення P проти плацебо		0,0143	0,0827	0,8599
Зміна на 8 тижні фактора 1 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,13)	-1,4 (0,13)	-1,2 (0,14)	-1,1 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,18)	-0,1 (0,19)	-0,1 (0,18)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27
Значення P проти плацебо		0,0684	0,4350	0,6191
Зміна на 12 тижні фактора 1 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-1,1 (0,14)	-1,5 (0,13)	-1,3 (0,15)	-1,2 (0,14)
LS-середня відмінність (SE)		-0,4 (0,19)	-0,2 (0,2)	-0,1 (0,2)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,75, -0,01	-0,61, 0,18	-0,47, 0,30
Значення P проти плацебо		0,0536	0,2920	0,6637

Таблиця 12

Узагальнення LS-середньої зміни від вихідного рівня і плацебо щотижневого GRS відносно сумарного показника 2 (популяція ITT)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Зміна на 4 тижні фактора 2 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-0,7 (0,09)	0,8 (0,08)	-0,7 (0,09)	-0,6 (0,09)
LS-середня відмінність (SE)		-0,1 (0,12)	-0,0 (0,12)	0,1 (0,12)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,38, -0,09	-0,26, 0,23	-0,19, 0,29
Значення P проти плацебо		0,0143	0,0827	0,8599
Зміна на 8 тижні фактора 2 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-0,8 (0,09)	-0,9 (0,09)	-0,8 (0,10)	-0,8 (0,09)
LS-середня відмінність (SE)		-0,1 (0,13)	-0,0 (0,13)	-0,0 (0,13)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,69, 0,03	-0,55, 0,19	-0,46, 0,27
Значення P проти плацебо		0,3705	0,9095	0,9507
Зміна на 12 тижні фактора 1 PRO GRS від вихідного рівня				
LS-середнє значення (SE)	-0,8 (0,08)	-1,0 (0,08)	-0,9 (0,09)	-1,0 (0,08)
LS-середня відмінність (SE)		-0,2 (0,12)	-0,1 (0,12)	-0,2 (0,12)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,43, -0,03	-0,03, 0,18	-0,40, 0,070
Значення P проти плацебо		0,0841	0,6118	0,1638

Явну відмінність сумарного показника 1 GRS і сумарного показника 2 GRS спостерігали у разі групи велусетрагу 5 мг відносно більш високих доз і плацебо протягом повних 12 тижнів лікування. Не спостерігалось ознак тахіфілаксії або зниження ефекту протягом 12 тижнів лікування. Відбувалося невелике підвищення показника симптомів на 13 і 14 тижнях, коли індивідууми завершували терапію.

2.8 Зміна окремих доменів симптомів

При розгляді симптомів через індивідуальні домени симптомів велусетраг 5 мг приводив до поліпшення кожного домена симптому GRS (див. фіг. 26-28).

На фіг. 26-28 проілюстровані результати, що демонструють ефективність введення велусетрагу проти плацебо відносно зниження і пом'якшення симптомів, асоційованих з гастропарезом відповідно до показника підоцінки GRS. LS-середні відмінності обчислюють на основі моделі змішаного ефекту зі зміною від вихідного рівня щотижневого загального показника GRS як залежної змінної, лікуванням, типом гастропарезу (діабетичний проти ідіопатичного), часом тестування GE (історичний проти проспективного), вихідним показником підоцінки, часом, ефектом взаємодії лікування залежно від часу, вихідним рівнем з використанням неструктурованої коваріаційної структури.

Як показано на фіг. 26-28, нудота і блювання мали найменший вихідний рівень і, таким чином, мали найменші ефекти лікування, хоча існує тенденція до поліпшення обох доменів симптомів.

Зміна загального показника GRS насамперед забезпечувалася змінами доменів почуття переповнення після прийому їжі/раннього насичення, здуття і болів у верхній частині живота, три домени симптомів, для яких велусетраг ймовірно мав прямий механізм через комплекс рецепторів 5-HT₄. Зміна від вихідного рівня для групи дози 5 мг спостерігалася в межах першого тижня і продовжувала підвищуватися стабілізації на 6-8 тижнях, як правило, до 12 тижня, що є завершенням терапії для кожного симптому. Одним несподіваним результатом був ефект дози 5 мг велусетрагу на зниження вісцеральної гіперчутливості, що спостерігається через значне зниження болю у верхній частині живота.

Поліпшення симптомів спостерігалось незалежно від підгруп ідіопатичного і діабетичного захворювання (фіг. 26-27). Вища зміна відносно плацебо спостерігалася в групі ідіопатичного захворювання, хоча ця відмінність повністю забезпечувалася відмінністю у відповіді на плацебо між двома підгрупами. LS-середня зміна від вихідного рівня для велусетрагу 5 мг становила 1,3 бали для діабетиків і 1,3 бала для індивідуумів з ідіопатичним захворюванням, хоча ці групи мали різну зміну відносно плацебо, причому у діабетиків відбувалося зниження симптомів, що

становило 1,0 бала, і у індивідуумів з ідіопатичним захворюванням воно становило 0,8 бала.

Спостерігалися дещо вищі ефекти лікування у індивідуумів відповідно до вихідного показника GCSI, хоча відмінності є невеликими і можуть бути віднесені до наявності більшого потенціалу для зміни в зв'язку з вищими вихідними показниками. При розгляді загальної зміни GRS через призму тяжкості евакуації вмісту шлунка, наведену на фіг. 23 як м'яка, помірна і тяжка, вища відповідь спостерігається у індивідуумів з більш тяжкими симптомами, хоча вибірки були маленькими.

Крім того, порівняння симптомів GRS на 4 і 12 тижнях для індивідуумів, яким вводили велусетраг 5 мг, продемонструвало поліпшення як на 4, так і на 12 тижнях у індивідуумів показника підозніки GRS для велусетрагу відносно плацебо.

Подальший аналіз факторів 1 і 2 GRS демонструє, що сталося 16 % і 20 %, відповідно, збільшення сприятливих показників порівняно з плацебо (див. таблицю 13).

Таблиця 13

Порівняння факторів 1 і 2 GRS з плацебо

	Плацебо	Велусетраг 5 мг	Відмінність
Фактор 1 GRS	37 %	53 %	16 %
Фактор 2 GRS	33 %	53 %	20 %

Фактор 1: Почуття переповнення, раннє насичання, здуття, біль у верхній частині живота і печія

Фактор 2: Нудота і блювання

2.9 Сумарний показник 1 для популяції з діабетичним гастропарезом

Сумарний показник 1 оцінювали в групі пацієнтів, які страждають на діабетичний гастропарез. Результати наведені в таблиці 14.

Таблиця 14

Сумарний показник 1 для популяції з діабетичним гастропарезом

	Плацебо (N=31)	Велусетраг 5 мг (N=30)	Велусетраг 15 мг (N=29)	Велусетраг 30 мг (N=26)
Зміна на 4 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,16)	-1,2 (0,16)	-1,2 (0,16)	-0,8 (0,17)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,22)	-0,2 (0,23)	0,1 (0,23)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,72, 0,16	-0,66, 0,23	-0,36, 0,55
Значення P проти плацебо		0,2156	0,3506	0,6876
Зміна на 8 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-1,2 (0,18)	-1,4 (0,18)	-1,2 (0,19)	-1,2 (0,19)
LS-середня відмінність (SE)		-0,2 (0,25)	0,0 (0,26)	0,0 (0,26)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,70, 0,28	-0,50, 0,51	-0,50, 0,52
Значення P проти плацебо		0,3959	0,9828	0,9803
Зміна на 12 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-1,3 (0,19)	-1,5 (0,19)	-1,3 (0,20)	-1,3 (0,20)
LS-середня відмінність (SE)		-0,2 (0,27)	0,0 (0,27)	-0,1 (0,27)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,77, 0,27	-0,53, 0,54	-0,60, 0,49
Значення P проти плацебо		0,3502	0,9868	0,8451

Існує явна відмінність між велусетрагом 5 мг і плацебо для підгрупи діабетичного гастропарезу.

2.10 Сумарний показник 2 для популяції з діабетичним гастропарезом

Сумарний показник 2 оцінювали в групі пацієнтів, які страждають на діабетичний гастропарез. Результати представлені в таблиці 15.

Таблиця 15

Сумарний показник 2 для популяції з діабетичним гастропарезом

	Плацебо (N=31)	Велусетраг 5 мг (N=30)	Велусетраг 15 мг (N=29)	Велусетраг 30 мг (N=26)
Зміна на 4 тижні від вихідного рівня фактора 2 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,8 (0,12)	-0,8 (0,12)	-0,7 (0,12)	-0,6 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		-0,0 (0,16)	0,1 (0,17)	0,1 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,35, 0,30	-0,20, 0,46	-0,19, 0,48
Значення P проти плацебо		0,8984	0,4267	0,3901
Зміна на 8 тижні від вихідного рівня фактора 2 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,12)	-0,6 (0,13)	-0,8 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		0,0 (0,18)	0,3 (0,18)	0,1 (0,18)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,32, 0,37	-0,08, 0,63	-0,26, 0,46
Значення P проти плацебо		0,8907	0,1314	0,5879
Зміна на 12 тижні від вихідного рівня фактора 2 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,12)	-1,0 (0,11)	-0,8 (0,12)	-1,1 (0,12)
LS-середня відмінність (SE)		-0,1 (0,16)	0,1 (0,17)	-0,2 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,46, 0,18	-0,19, 0,47	-0,51, 0,15
Значення P проти плацебо		0,3959	0,3934	0,2828

Тільки група 5 мг велусетрагу продемонструвала схожі тенденції порівняно з плацебо; групи 15 мг і 30 мг велусетрагу продемонстрували ефект відсутності погіршення порівняно з плацебо.

2.11 Сумарний показник 1 для популяції ідіопатичного гастропарезу

- 5 Сумарний показник 1 оцінювали в групі пацієнтів, які страждають на ідіопатичний гастропарез. Результати представлені в таблиці 16.

Таблиця 16

Сумарний показник 1 для популяції ідіопатичного гастропарезу

	Плацебо (N=28)	Велусетраг 5 мг (N=29)	Велусетраг 15 мг (N=24)	Велусетраг 30 мг (N=31)
Зміна на 4 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,8 (0,17)	-1,3 (0,16)	-1,2 (0,18)	-0,8 (0,16)
LS-середня відмінність (SE)		-0,5 (0,23)	-0,4 (0,25)	-0,0 (0,23)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,98, -0,06	-0,86, 0,12	-0,50, 0,43
Значення P проти плацебо		0,0265	0,1335	0,8819
Зміна на 8 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,9 (0,19)	-1,4 (0,18)	-1,3 (0,20)	-1,1 (0,18)
LS-середня відмінність (SE)		-0,4 (0,26)	-0,4 (0,28)	-0,2 (0,26)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,96, 0,06	-0,91, 0,18	-0,71, 0,33
Значення P проти плацебо		0,0863	0,1916	0,4696
Зміна на 12 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-1,0 (0,20)	-1,5 (0,19)	-1,4 (0,22)	-1,1 (0,19)
LS-середня відмінність (SE)		-0,5 (0,28)	-0,4 (0,29)	-0,1 (0,28)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-1,04, 0,05	-1,00, 0,15	-0,66, 0,43
Значення P проти плацебо		0,0741	0,1462	0,6751

- 10 У протилежність аналізу ITT діабетичної підгрупи, як група велусетрагу 5 мг, так і група велусетрагу 15 мг продемонстрували схожу ефективність, в той час як тільки доза 5 мг продемонструвала ефективність, більшу ніж у плацебо, в підгрупі ITT і діабетичних пацієнтів.

2.12 Сумарний показник 2 для популяції ідіопатичного гастропарезу

Сумарний показник 2 оцінювали в групі пацієнтів, які страждають на ідіопатичний гастропарез. Результати представлені в таблиці 17.

Таблиця 17

Сумарний показник 2 для популяції ідіопатичного гастропарезу

	Плацебо (N=28)	Велусетраг 5 мг (N=29)	Велусетраг 15 мг (N=24)	Велусетраг 30 мг (N=31)
Зміна на 4 тижні від вихідного рівня фактора 2 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,6 (0,12)	-0,9 (0,12)	-0,8 (0,13)	-0,7 (0,12)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,17)	-0,2 (0,18)	-0,0 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,61, 0,07	-0,53, 0,20	-0,38, 0,30
Значення P проти плацебо		0,1195	0,3698	0,7987
Зміна на 8 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,7 (0,13)	-0,9 (0,13)	-0,9 (0,14)	-0,8 (0,13)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,18)	-0,2 (0,19)	-0,1 (0,18)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,61, 0,11	-0,62, 0,14	-0,47, 0,24
Значення P проти плацебо		0,1710	0,2079	0,5286
Зміна на 12 тижні від вихідного рівня фактора 1 New PRO GRS				
LS-середнє значення (SE)	-0,7 (0,12)	-1,0 (0,12)	-1,0 (0,13)	-0,9 (0,12)
LS-середня відмінність (SE)		-0,3 (0,17)	-0,3 (0,18)	-0,2 (0,17)
95 % CI для LS-середньої відмінності		-0,60, 0,06	-0,62, 0,08	-0,48, 0,18
Значення P проти плацебо		0,1138	0,1333	0,3671

Для групи ідіопатичного гастропарезу не відбувалося зниження ефекту з плином часу і були відсутні ознаки тахіфілаксії протягом 12 тижнів дозування.

Поліпшення сумарного показника 1 і сумарного показника 2 спостерігали на 4 тижні незалежно від підгруп. Існувала тенденція до більш високого ефекту по мірі збільшення тяжкості захворювання. Більший ефект лікування спостерігали у індивідуумів з вищим вихідним загальним показником GCSI (≥ 3 ; симптоми від помірних до дуже тяжких) порівняно з індивідуумами з нижчим вихідним загальним показником GCSI (< 3 ; від відсутності симптомів до м'яких симптомів). При розгляді зміни сумарного показника, виходячи з тяжкості сповільнення евакуації вмісту шлунка (м'яка, помірна і тяжка), спостерігалася вища відповідь відносно тяжкості у індивідуумів зі сповільненням. Не може бути зроблено висновків відносно відмінностей між чоловіками і жінками, оскільки кількість чоловіків в дослідженні була невеликою.

У індивідуальних симптомах, враховуючи невеликі розміри вибірок, спостерігали від номінальної незначної значущості ($< 0,10$) до статистичної значущості ($< 0,05$) для декількох з підгруп сумарного показника 1. Схожі тенденції спостерігалися на 12 тижні (фіг. 26-35).

3.0 Результати аналізу пацієнтів, які відповідають

Пацієнта, який відповідає за тиждень, визначали як індивідуума, у якого відбувалася клінічно значуща зміна симптомів від вихідного рівня. Порогові значення відповіді або МСІО для зміни від вихідного рівня узагальнено представлені в таблиці 18.

Таблиця 18

Порогові значення відповіді для зміни від вихідного рівня сумарного показника і доменів симптомів

	Позитивна відповідь (Покращення симптомів)	Негативна відповідь (Погіршення симптомів)
Сумарний показник 1	-1,00	1,25
Сумарний показник 2	-0,75	0,75
Відчуття переповнення/раннє насищення	-1,00	1,25
Здуття	-0,75	1,00
Біль у верхній частині живота	-1,25	1,25
Печія	-1,00	1,25
Нудота	-1,00	1,25
Блювання	-0,50	0,50

При розгляді зміни симптомів протягом періоду лікування протягом 12 тижнів в середньому у індивідуумів досягалася і зберігалася максимальна і стабільна відповідь приблизно через 6 тижнів після початку лікування.

Враховуючи ці спостереження, індивідуум, який відповідає, являє собою будь-якого індивідуума, який є таким, що відповідає кожний тиждень протягом щонайменше 6-12 тижнів і протягом щонайменше 3 з останніх 4 тижнів лікування. Індивідуумів з відсутніми даними за тиждень (виключені) визначали як такі, що не відповідають протягом цього тижня.

3.1 Сумарний показник 1

Більше половини індивідуумів (54 %), яким вводили велусетраг 5 мг, задовольняли визначенню індивідуумів, які відповідають, по сумарному показнику 1. Відмінність часток індивідуумів, які відповідають, між велусетрагом 5 мг (частка LS: 0,53) і плацебо (частка LS: 0,37) становила 16 %, що вказує на те, що індивідууми в 1,9 рази більш ймовірно демонстрували стійку клінічну відповідь відносно симптомів для вибірки для аналізу ІТТ (таблиця 16). Для індивідуумів, які відповідають щотижня, велусетраг 5 мг мав більш високу частоту відповіді відносно плацебо з 1 по 14 тижні. Відмінності між велусетрагом 5 мг і плацебо були статистично значущими на 1-4 тижнях і 9 тижні.

Зворотну тенденцію доза-відповідь спостерігали відносно як загального сумарного показника для індивідуумів, які відповідають, так і щотижневого сумарного показника для індивідуумів, які відповідають, по мірі збільшення дози частота відповіді знижувалася.

Таблиця 19

Середньозважена частка позитивних індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 1 (вибірка для аналізу ІТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Індивідууми, які відповідають протягом щонайменше 6 з 12 тижнів (тижні 1-12)				
Індивідууми, які відповідають, n (%)	22 (0,17)	33 (55,9)	26 (49,1)	27 (47,4)
LS-частка (SE)	0,37 (0,06)	0,54 (0,07)	0,49 (0,07)	0,44 (0,07)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	2,0	1,6	1,3
Значення р проти плацебо	-	0,0691	0,2126	0,4518
Індивідууми, які відповідають протягом щонайменше 6 з 12 тижнів (тижні 1-12) і протягом щонайменше 3 тижнів (тижні 9-12)				
Індивідууми, які відповідають, n (%)	22 (37,3)	32 (54,2)	24 (45,3)	27 (47,4)
LS-частка (SE)	0,37 (0,06)	0,53 (0,07)	0,45 (0,07)	0,44 (0,07)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	1,9	1,4	1,3
Значення р проти плацебо	-	0,1044	0,4002	0,4680

3.2 Сумарний показник 2

Що стосується сумарного показника 1, більше половини індивідуумів (54 %), яким вводили

- велусетраг 5 мг, задовольняли визначенню індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 2. Відмінність в частці індивідуумів, які відповідають, між велусетрагом 5 мг (LS-частка: 0,53) і плацебо (LS-частка: 0,33) становила 20 %, що вказує на те, що індивідууми в 1,9 рази більш ймовірно демонстрували стійку клінічну відповідь відносно симптомів для вибірки для аналізу ITT (таблиця 20). Для індивідуумів, які відповідають щотижня, велусетраг 5 мг мав більш високу частоту відповіді відносно плацебо з 1 по 14 тижні. Відмінності між групою велусетрагу 5 мг і групою плацебо були статистично значущими на тижнях 2, 3, 7, 10 і 12.

Таблиця 20

Середньозважена частка позитивних індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 2 (вибірка для аналізу ITT)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Індивідууми, які відповідають протягом щонайменше 6 з 12 тижнів (тижні 1-12)				
Індивідууми, які відповідають, n (%)	24 (40,7)	34 (57,6)	27 (50,9)	29 (50,9)
LS-частка (SE)	0,41 (0,07)	0,57 (0,07)	0,51 (0,07)	0,47 (0,07)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	1,9	1,5	1,3
Значення р проти плацебо	-	0,0940	0,2861	0,5076
Індивідууми, які відповідають протягом щонайменше 6 з 12 тижнів (тижні 1-12) і протягом щонайменше 3 тижнів (тижні 9-12)				
Індивідууми, які відповідають, n (%)	20 (33,3)	32 (54,2)	23 (43,4)	28 (49,1)
LS-частка (SE)	0,33 (0,06)	0,53 (0,07)	0,43 (0,07)	0,45 (0,07)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	2,2	1,5	1,6
Значення р проти плацебо	-	0,0397	0,3235	0,2167

- Поліпшення показника відповіді спостерігали в обох з ключових підгруп: діабетичній і ідіопатичній. Відмінності в ефекті лікування (відношення шансів [OR] для велусетрагу/плацебо) були схожими між 2 підгрупами для сумарного показника 1 (1,8-2,0), але були вищими в підгрупі пацієнтів з діабетичним захворюванням проти ідіопатичного захворювання (2,3-2,6 проти 1,6-1,9, відповідно) для сумарного показника 2.
- 3.3 Підгрупа гастропарезу
- У підгрупі діабетичного гастропарезу LS-частка індивідуумів, які відповідають, становила 51 % в групі 5 мг велусетрагу для сумарного показника 1 порівняно з 37 % в групі плацебо (OR: 1,8 [p=0,2871])

Таблиця 21

Середньозважена частка позитивних відповідаючих для сумарного показника 1 (популяція діабетичного гастропарезу)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцінюваних	31	30	29	26
Індивідууми, які відповідають, n (%)	12 (38,7)	16 (53,3)	13 (44,8)	13 (50,0)
LS-частка (SE)	0,37 (0,09)	0,51 (0,09)	0,44 (0,09)	0,48 (0,10)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	1,8	1,3	1,6
Значення р проти плацебо	-	0,2871	0,6021	0,4079

Для сумарного показника 2 LS-частка індивідуумів, які відповідають, становила 56 % в групі 5 мг велусетрагу порівняно з 33 % в групі плацебо (OR: 2,6 [p=0,0773]). Ефект лікування був більш високим у пацієнтів, які відповідають, для сумарного показника 2 в підгрупах діабетичного захворювання, як узагальнено представлено в таблиці 22.

Таблиця 22

Середньозважена частка позитивних індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 2 (популяція з діабетичним гастропарезом)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцінюваних	31	30	29	26
Індивідууми, які відповідають, n (%)	11 (35,5)	18 (60,0)	10 (34,5)	13 (50,0)
LS-частка (SE)	0,33 (0,08)	0,56 (0,10)	0,31 (0,09)	0,45 (0,10)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	2,6	0,9	1,7
Значення р проти плацебо	-	0,0773	0,8690	0,3383

3.4 Підгрупа ідіопатичного гастропарезу

- 5 У підгрупі ідіопатичного гастропарезу LS-частка індивідуумів, які відповідають, становила 54 % в групі 5 мг велусетрагу для сумарного показника 1 порівняно з 38 % індивідуумів в групі плацебо (OR: 2,0 [p=0,2224]).

Таблиця 23

Середньозважена частка індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 1 (популяція ідіопатичного гастропарезу)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцінюваних	28	29	24	31
Індивідууми, які відповідають, n (%)	10 (35,7)	16 (55,2)	11 (45,8)	14 (45,2)
LS-частка (SE)	0,38 (0,09)	0,54 (0,09)	0,48 (0,11)	0,41 (0,09)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	2,0	1,5	1,1
Значення р проти плацебо	-	0,2224	0,4937	0,8158

- 10 Для сумарного показника 2, LS-частка індивідуумів, які відповідають, становила 50 % в групі 5 мг велусетрагу порівняно з 34 % індивідуумів в групі плацебо (OR: 1,9 [p=0,2469]) (таблиця 21).

Таблиця 24

Середньозважена частка позитивно індивідуумів, які відповідають, для сумарного показника 2 (популяція ідіопатичного гастропарезу)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
N оцінюваних	28	29	24	31
Індивідууми, які відповідають, n (%)	9 (32,1)	14 (48,3)	13 (54,2)	15 (48,4)
LS-частка (SE)	0,34 (0,09)	0,50 (0,10)	0,58 (0,11)	0,45 (0,09)
Відношення шансів(VEL/плацебо)	-	1,9	2,7	1,6
Значення р проти плацебо	-	0,2469	0,1039	0,3985

3.5 Випробування евакуації вмісту шлунка

- 15 Загалом, результати середнього збереження GES на 28 добу були вищими в групі плацебо (діапазон: 26,0 %-81,2 %) порівняно з 3 групами лікування велусетрагом.

Результати середнього збереження GES знижувалися з плином часу у всіх групах, причому найбільш низький результат збереження протягом 4 годин виникав в групі 30 мг велусетрагу (9,5 %). Результати GES на 28 добу представлені в таблиці 25.

20

Таблиця 25

Узагальнення збереження GES на 28 добу по годинах (вибірка для аналізу ІТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
Зберігання протягом 1 години (%)				
Оцінювані, n	23	23	19	21
Середнє значення (SD)	81,2 (12,0)	71,6 (15,9)	65,3 (24,6)	68,8 (14,6)
Медіана	84,0	78,0	70,0	64,0
01, 03	70,0, 90,0	65,0, 81,4	50,4, 85,0	60,0, 81,9
Min, Max	59,7, 98,1	29,0, 95,0	-5,0, 92,0	43,3, 98,0
LS-середнє (SE)	78,5 (5,2)	68,4 (4,4)	61,0 (5,7)	66,3 (5,6)
LS-середня відмінність (SE)	-	-10,2 (5,3)	-17,5 (5,6)	-12,3 (5,8)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-20,8, 0,4	-28,7, -6,4	-23,8, -0,7
Значення p проти плацебо	-	0,0597	0,0025	0,0374
Зберігання протягом 2 годин (%)				
Оцінювані, n	23	23	19	21
Середнє значення (SD)	62,2 (18,0)	43,3 (23,2)	40,8 (30,7)	40,6 (20,0)
Медіана	67,5	42,0	37,6	38,0
01, 03	53,0, 75,7	20,0, 60,3	13,0, 66,0	29,0, 56,0
Min, Max	20,5, 84,5	12,0, 84,0	0,7, 95,0	5,0, 76,0
LS-середнє (SE)	59,7 (5,3)	41,9 (4,7)	36,1 (5,5)	37,2 (5,4)
LS-середня відмінність (SE)	-	-17,9 (7,0)	-23,7 (7,3)	-22,5 (7,4)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-31,8, -4,0	-38,2, -9,2	-37,3, -7,9
Значення p проти плацебо	-	0,0123	0,0017	0,0031
Зберігання протягом 3 годин (%)				
Оцінювані, n	16	15	11	20
Середнє значення (SD)	45,7 (19,7)	22,4 (22,0)	17,0 (18,4)	17,9 (14,2)
Медіана	45,1	19,0	3,7	12,0
01, 03	32,0, 61,0	5,7, 35,0	3,0, 34,1	7,5, 26,5
Min, Max	7,0, 78,0	0,0, 69,0	1,0, 53,0	1,3, 47,0
LS-середнє (SE)	45,5 (4,6)	23,1 (4,5)	26,2 (4,9)	19,7 (4,8)
LS-середня відмінність (SE)	-	-22,5 (6,3)	-19,3 (6,7)	-25,9 (6,6)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-35,1, -9,9	-32,6, -6,1	-39,1, -12,6
Значення p проти плацебо	-	0,0007	0,0048	0,0002
Зберігання протягом 4 годин (%)				
Оцінювані, n	23	23	20	21
Середнє значення (SD)	26,0 (18,1)	10,6 (14,6)	10,8 (20,6)	9,5 (13,2)
Медіана	23,3	3,1	2,3	3,1
01, 03	8,1, 44,0	1,0, 16,0	1,0, 14,5	1,6, 12,0
Min, Max	0,0, 55,0	0,0, 60,0	0,0, 90,0	0,0, 45,0
LS-середнє (SE)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
LS-середня відмінність (SE)	-	-16,1 (5,0)	-13,4 (5,2)	-17,2 (5,4)

Таблиця 26

Узагальнені результати для збереження GES на 28 добу по годинах (вибірка для аналізу ІТТ)

	Плацебо (N=59)	Велусетраг 5 мг (N=59)	Велусетраг 15 мг (N=53)	Велусетраг 30 мг (N=57)
95 % CI для LS-середньої відмінності	-	-26,0, -6,2	-23,9, -3,0	-27,8, -6,5
Значення p проти плацебо	-	0,0017	0,0123	0,0020

Зрушення тяжкості GES від скринінгу узагальнено представлений в таблиці 27. При порівнянні вихідних величин GES і величин GES=на 28 добу через 4 години тільки у 3 % індивідуумів в групах лікування велусетрагом відбувалося погіршення порівняно з 30 % в групі плацебо.

Таблиця 27

Зрушення тяжкості GES відносно скринінгу (вибору для аналізу ITT)

Після вихідного рівня: сутки 28						
	Вихідна величина	<10	10, <20	20, <35	35	Разом
Плацебо (N=23)	10, <20	0	0	7	0	7
	20, <35	0	0	8	0	8
	35	0	0	8	0	8
	Разом	0	0	23	0	23
VEL 5 мг (N=23)	10, <20	3	4	0	0	7
	20, <35	4	4	0	0	8
	35	3	5	0	0	8
	Разом	10	13	0	0	23
VEL 15 мг (N=20)	10, <20	2	-	2	0	5
	20, <35	4	0	-	0	5
	35	7	1	2	0	10
	Разом	13	2	5	0	20
VEL 30 мг (N=21)	10, <20	6	0	0	0	6
	20, <35	8	0	0	0	8
	35	1	6	0	0	7
	Разом	15	6	0	0	21

3.6 Узагальнення ефективності відносно евакуації вмісту шлунка

Як вторинний результат оцінювали зміну евакуації вмісту шлунка для підгрупи індивідуумів, яких піддавали GES в ході скринінгу і які завершили GES на 28 добу (приблизно половина індивідуумів в кожній групі лікування). Результати узагальнено представлені в таблиці 28.

У всіх індивідуумів в групі плацебо евакуація вмісту шлунка була уповільненою на 28 добу без нормалізації їх сповільнення. Нормалізацію визначали як не задоволення критеріям сповільнення евакуації вмісту шлунка (>10 % утримання через 4 години згідно GES). На протипагу цьому, з використанням оцінки через 4 часи все 3 рівня дози велусетрагу приводили до виражених і помітних часток індивідуумів з нормалізацією функції шлунка, 44 %, 65 % і 71 % індивідуумів для груп 5 мг, 15 мг і 30 мг велусетрагу, відповідно.

Таблиця 28

Узагальнення процентного утримання через 4 години згідно з скінтиграфії евакуацією вмісту шлунка (підгрупа індивідуумів зі скінтиграфією на 28 добу)

	Плацебо (N=23)	VEL 5 мг (N=23)	VEL 15 мг (N=20)	VEL 30 мг (N=21)
LS середнє зміна від вихідного рівня (SE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Уповільнення GES "нормальне" через 4 години (<10 %), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
Уповільнення GES "м'яке" через 4 години (≥10, <20 %), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Уповільнення GES "помірне" через 4 години (≥20, <35 %), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
Уповільнення GES "тяжке" через 4 години (≥35 %), n (%)	0	0	0	0
Значення p проти плацебо		<0,0001	<0,0001	<0,0001

4.0 Аналіз безпеки

4.1 Неприятливі явища

- Огляд несприятливих явищ, що виникли на фоні лікування, наведений в таблиці 29.
- 5 Неприятливі явища, які виникли на фоні лікування, були описані щонайменше у 50 % індивідуумів в кожній групі лікування; частка була найбільш низькою в групі велусетрагу 30 мг (50,0 %). Більшість несприятливих явищ були м'якими і не пов'язані з досліджуваним лікарським засобом. Зустрічальність несприятливих явищ, які ведуть до припинення лікування досліджуваним лікарським засобом була низькою, і жодне з несприятливих явищ, які виникли на
- 10 фоні лікування, не привело до смерті в ході дослідження. Велусетраг 5 мг приводив до найбільш низької частоти припинення лікування лікарським засобом в результаті несприятливого явища, помірних або тяжких несприятливих явищ, а також частоти несприятливих явищ, які вважалися можливо пов'язаними з досліджуваним лікарським засобом.

Таблиця 29

Узагальнення несприятливих явищ, які виникли на фоні лікування

	Плацебо (N=23)	VEL 5 мг (N=23)	VEL 15 мг (N=20)	VEL 30 мг (N=21)
LS середнє зміна від вихідного рівня (SE), n (%)	29,5 (4,0)	13,4 (3,9)	16,1 (4,2)	12,4 (4,3)
Уповільнення GES "нормальне" через 4 години (<10 %), n (%)	0	10 (43,5)	13 (65,0)	15 (71,4)
Уповільнення GES "м'яке" через 4 години (≥10, <20 %), n (%)	0	13 (56,5)	2 (10,0)	6 (28,6)
Уповільнення GES "помірне" через 4 години (≥20, <35 %), n (%)	23 (100,0)	0	5 (25,0)	0
Уповільнення GES "тяжке" через 4 години (≥35 %), n (%)	0	0	0	0
Значення p проти плацебо		<0,0001	<0,0001	<0,0001

15

4.2 Дослідження безпеки і переносимості

Всього 232 індивідуумам або з ідіопатичним, або з діабетичним гастропарезом, вводили щонайменше одну дозу велусетрагу. Не було описано значних несприятливих явищ в дослідженні DIGEST I.

- 20 Неклінічні і клінічні дані служать на підтримку потенціалу велусетрагу для лікування гастропарезу. Оскільки велусетраг є високоселективним агоністом рецептора 5-HT₄ з в 3000 раз вищою властивою йому активністю відносно рецептора 5-HT₄ проти рецептора 5-HT₃ і в 70 раз вищою властивою йому активністю відносно інших підтипів серотонінергічних рецепторів, існує низька імовірність, що у випадку велусетрагу будуть спостерігатися несприятливі реакції,
- 25 асоційованих з іншими підтипами HT. Велусетраг має низький ризик неспецифічних ефектів без ефектів на тонус коронарних артерій (серед множини видів, включаючи людину) або агрегацію тромбоцитів.

- Велусетраг був в основному добре переносимим без ознак сигналів безпеки, виходячи з отриманих даних. Велусетраг продемонстрував поліпшення всіх основних симптомів гастропарезу у індивідуумів як з ідіопатичним, так і з діабетичним гастропарезом. Не спостерігалось ознак тахіфілаксії або зниження ефекту лікування протягом терапії протягом 12 тижнів, що вказує на те, що велусетраг може забезпечувати першу хронічну підтримуючу терапію симптомів гастропарезу.

- 35 Велусетраг дає можливість забезпечувати пацієнтам з гастропарезом надійний пероральний варіант лікування один раз на добу для поліпшення їх симптомів, сповільнення евакуації вмісту шлунка і загальної якості їх життя і потенційного зниження загальної смертності, асоційованої із захворюванням.

- 40 Загалом, лікування велусетрагом приводило до чисельного поліпшення всіх основних симптомів гастропарезу: почуття переповнення/раннього насичання, здуття, біль у верхній частині живота, печія, нудота і блювання. Зворотна відповідь на дозу спостерігалася в більшості доменів симптомів для GCSI-24H і PRO GRS, де група 5 мг мала найбільше зниження симптомів порівняно з групами доз 15 і 30 мг. Патерн зворотної відповіді на дозу також спостерігався відносно сумарних показників. Тільки доза 5 мг продемонструвала номінальне

статистичне поліпшення відносно плацебо відносно сумарних показників.

Велусетраг 5 мг продемонстрував номінально статистично значущі відмінності (зниження, що означає поліпшення) загального показника GCS1-24H через 4 тижні (-0,4 бала [95 % CI: -0,75, -0,03; $p=0,0327$]) порівняно з плацебо (запланований кінцевий результат). На 12 тижні зниження порівняно з плацебо було чисельним (-0,3 бала [95 % CI: -0,73, 0,10; $p=0,1331$]).

Велусетраг 5 мг продемонстрував статистично значущі відмінності сумарного показника 1 GRS на 4 тижні (-0,4 бала [95 % CI: -0,72, -0,08; $p=0,0143$]) порівняно з плацебо. Числовий ефект зберігався на 12 тижні (кінець терапії) (-0,4 бала [95 % CI: -0,75, 0,01; $p=0,0536$]). Велусетраг 5 мг продемонстрував чисельні відмінності сумарного показника 2 GRS на 4 тижні (-0,1 бала [95 % CI: -0,38, 0,09; $p=0,2240$]) порівняно з плацебо. На 12 тижні спостерігалися числові зниження (-0,2 бала [95 % CI: -0,43, 0,03; $p=0,0841$]) порівняно з плацебо.

Крім того, велусетраг в добовій дозі 5 і 15 мг продемонстрував більше зниження балів загального показника GCS1-24H, що відповідає вищій ефективності, в підгрупі пацієнтів з ідіопатичним захворюванням, ніж в підгрупі діабетичних пацієнтів. Зниження, що становить 0,3 бала, спостерігалось через 14 тижнів після лікування 5 мг в підгрупі ідіопатичного захворювання і зниження 0,3 бала спостерігалось через 8 тижнів після лікування 15 мг.

За допомогою аналізу сумарних показників GRS група велусетрагу 5 мг мала рівень індивідуумів, які відповідають (що визначається як наявність щонайменше 1-бального поліпшення від вихідного рівня протягом щонайменше 6-12 тижнів і щонайменше 3 з останніх 4 тижнів лікування), 53 % для сумарного показника GRS 1 порівняно з 37 % для плацебо, що приводить до 16 % поліпшення відмінності часткою або відношень шансів 1,9 (тобто у індивідуумів з дозою велусетрагу 5 мг була імовірність в 1,9 рази вище спостерігати клінічно значуще зниження показників симптомів, ніж у випадку плацебо, для вибірки для аналізу ITT). Аналогічно, для сумарного показника GRS відмінність часткою (показників відповіді) між групою велусетрагу 5 мг і групою плацебо становило 20 %, причому індивідууми мали в 2,2 рази більш високу імовірність клінічно значущого зниження показників симптомів відносно плацебо для вибірки для аналізу ITT. Відмінності часткою індивідуумів, які відповідають, були чисельними і не статистично потужними для достовірних висновків.

Велусетраг 5 мг продемонстрував поліпшення симптомів у вигляді почуття переповнення в животі після приймання їжі, раннього насичення, здуття, болю у верхній частині живота, печії, нудоти і блювання. У групі велусетрагу 5 мг спостерігалася зміна від вихідного рівня кожного симптому в межах першого тижня, і воно продовжувало поліпшуватися до 6 тижня, стабілізуючись до 12 тижня (кінець терапії). Не спостерігали ефекту тахіфілаксії. Вищі ефекти спостерігалися для сумарного показника 1 GRS відносно сумарного показника 2, як відмічалось в домені індивідуального симптому, де нудота і блювання були найменше зміненими доменами симптомів, ймовірно в результаті низьких вихідних показників цих доменів, хоча відмічалися тенденції до поліпшення цих двох симптомів.

Поліпшення симптомів спостерігалось в обох ключових підгрупах (діабетичний гастропарез і ідіопатичний гастропарез). Зміна від вихідного рівня сумарного показника 1 GRS для кожної групи лікування продемонструвала відсутність відмінностей між підгрупами (-1,5 бала для діабетичної групи і -1,5 бала для ідіопатичної групи). Схожий патерн спостерігався відносно сумарного показника 2 GRS, де відбувалося від відсутності до мінімальної відмінності від вихідного рівня в групах велусетрагу порівняно з групою плацебо. Однак відмінність спостерігалася у відповіді на плацебо, де діабетична підгрупа мала більш високу відповідь на плацебо відносно ідіопатичної підгрупи, що приводило до більш високого ефекту лікування в ідіопатичній підгрупі, хоча не було відмінностей в вихідному рівні або зміни від вихідного рівня між двома 2 підгрупами.

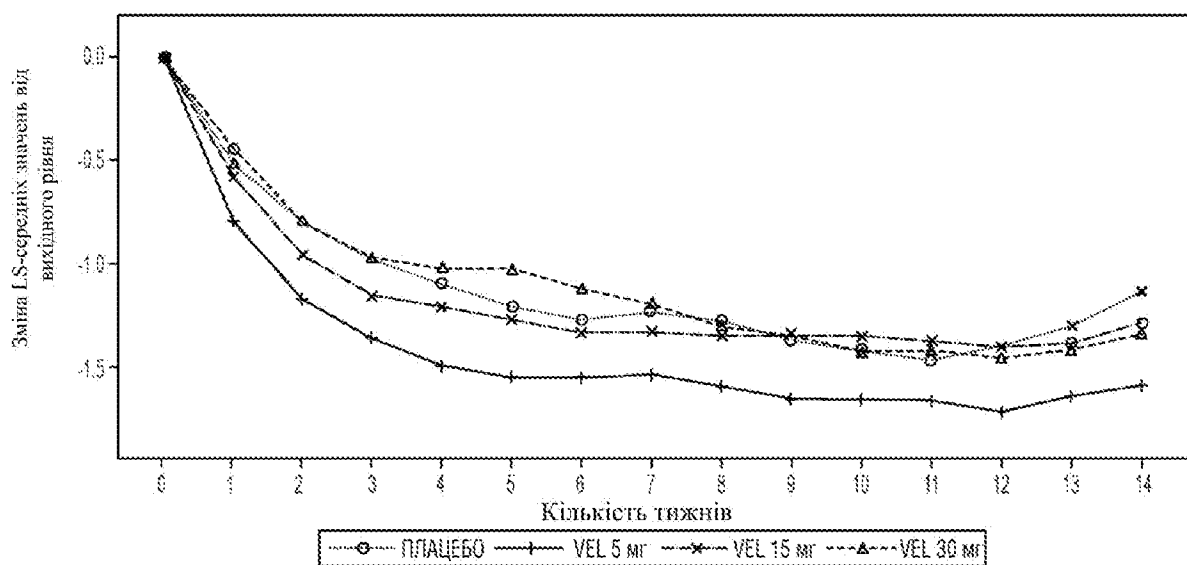
Загалом, для індивідуумів, яких кваліфікували по критеріях GES і які мали оцінку, що піддається GES на 28 добу, процентне збереження через 4 години (LS середнє значення [$\pm$ SE]) було більш високим в групі плацебо (29,5 % [4,0 %]) порівняно з групами лікування велусетрагом (діапазон: від 12,4 % [4,3 %] до 16,1 % [4,2 %] дозозалежним чином), що означає більш високе сповільнення евакуації вмісту шлунка в групі плацебо відносно груп велусетрагу на 28 добу. Всі 3 рівні доз велусетрагу продемонстрували нормалізацію евакуації вмісту шлунка, що визначається як процент утримання в шлунку через 4 години <10 % у статистично вищій кількості індивідуумів (44 %-71 % дозозалежним чином) порівняно з плацебо (0 %).

У той час як даний винахід описано застосовано до конкретних його аспектів або варіантів здійснення фахівцям в даній галузі буде зрозуміло, що різні зміни можуть бути внесені або еквіваленти можуть бути замінені без відхилення від істинної суті і об'єму винаходу. Крім того, в мірі, що допускається застосовним патентними нормами і правилами, всі публікації, патенти і патентні заявки, цитовані в даному описі, включені в даний опис як посилання в повному об'ємі

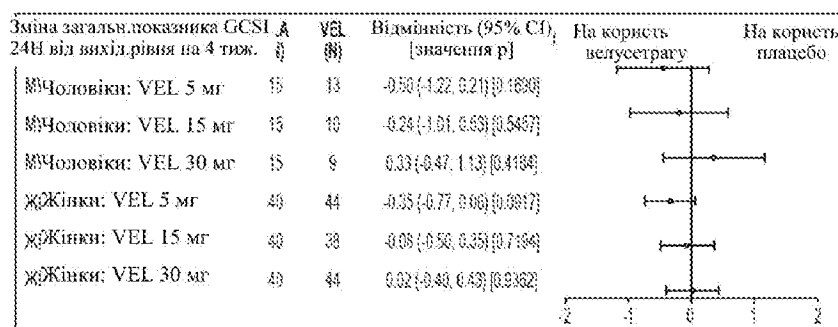
в тій же мірі, як якби кожний індивідуальний документ був включені в даний опис як посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

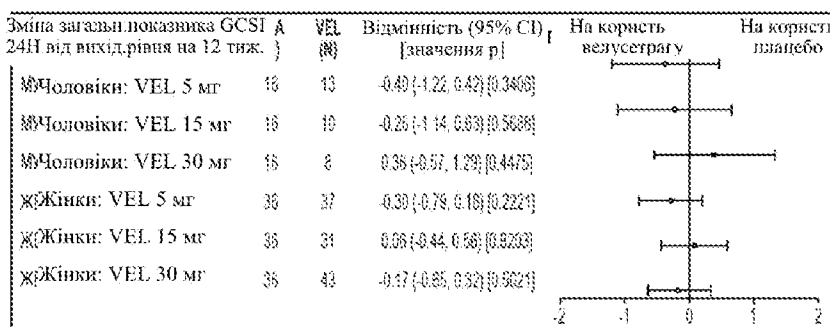
- 5 1. Застосування $\{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2\text{-гідрокси-3-(метансульфонілметиламіно)пропіл}]-8\text{-азабіцикло[3.2.1]окт-3-ил}\}$ аміду 1-ізопропіл-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти (велусетраг) або його фармацевтично прийнятної солі для попередження, пом'якшення, ослаблення, полегшення або лікування одного або декількох основних симптомів гастропарезу, які складаються з почуття переповнення в животі після їжі, раннього насичення, здуття живота, 10 болю у верхніх відділах черевної порожнини, печії, нудоти і блювання, у пацієнта-людини з діабетичним або ідіопатичним захворюванням, причому велусетраг вводять в дозі від 0,5 до 5 мг/добу протягом періоду лікування, який становить один тиждень, переважно два, чотири, вісім, дванадцять тижнів або довше.
- 15 2. Застосування за п. 1, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою сіль хлористоводневої кислоти.
3. Застосування за п. 1, де велусетраг має кристалічну форму і/або форму гідрату.
4. Застосування за п. 1, де зміна від вихідного рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням становить більше 0,6 бала на 4 тижні при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо або де зміна від вихідного 20 рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням становить більше 0,6 бала на 8 тижні при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо, або де зміна від вихідного рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у пацієнтів з ідіопатичним захворюванням зберігається протягом часу лікування при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо.
- 25 5. Застосування за п. 1, де зміна від вихідного рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у діабетичних пацієнтів становить більше 0,2 бала на 4 тижні при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо або де зміна від вихідного рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у діабетичних пацієнтів становить більше 0,1 бала на 8 тижні при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо, або де зміна від 30 вихідного рівня середнього складового показника GCSI-24 Н щодня і за 7 днів у діабетичних пацієнтів зберігається протягом періоду лікування при добовому дозуванні 5 мг велусетрагу порівняно з плацебо.
6. Застосування за п. 1, де введення велусетрагу забезпечує поліпшення щонайменше на 1 бал від вихідного рівня індивідуального компонента GRS за час лікування.
- 35 7. Застосування за п. 1, де симптоми являють собою почуття переповнення/раннього насичення, здуття, біль у верхній частині живота, печію або їхні різні комбінації із загальним показником GRS вище 0,4 порівняно з плацебо.
8. Застосування за п. 1, де зміна загального показника симптомів GRS від вихідного рівня відбувається відносно рівня загального навантаження симптомами від тяжких симптомів до 40 помірних/м'яких симптомів або від м'яких до помірних симптомів.
9. Застосування за будь-яким із пп. 1-8, де лікування велусетрагом або його фармацевтично прийнятною сіллю у пацієнта-людини не спричиняє значного підвищення гіперглікемії або рівня глюкози в крові.
10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, де велусетраг вводять перорально, парентерально, 45 букально, сублінгвально, ректально, внутрішньоочеревинним шляхом або ендотрахеальним шляхом.
11. Застосування за п. 10, де парентеральне введення здійснюють шляхом інфузії, ін'єкції, імплантації або черезшкірним шляхом.
12. Застосування за п. 11, де черезшкірне введення є підшкірним, внутрішньом'язовим, 50 внутрішньовенним, трансдермальним або імплантаційним.
13. Застосування за п. 10, де велусетраг вводять перорально у формі рідини, капсули, таблетки, жувальної таблетки або розчинної плівки.
14. Застосування за п. 10, де велусетраг вводять парентерально у формі рідини, твердої речовини або гелю.
- 55 15. Застосування за будь-яким із пп. 1-14, де велусетраг приймають перорально з їжею або без неї.



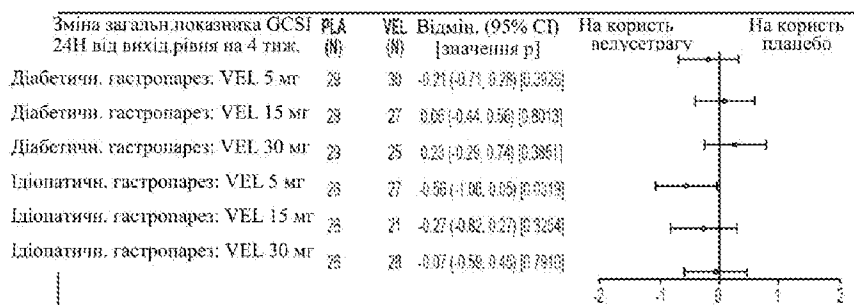
Фіг. 1



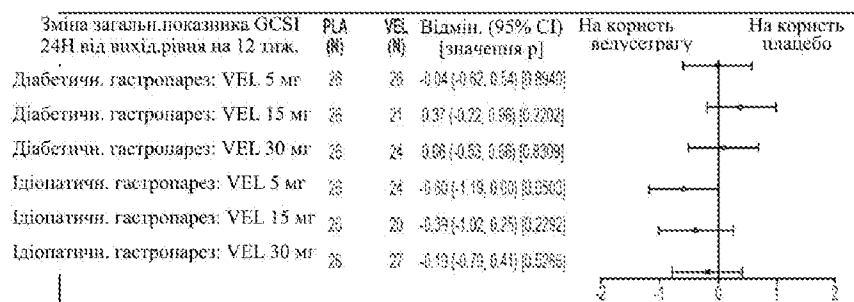
Фіг. 2A



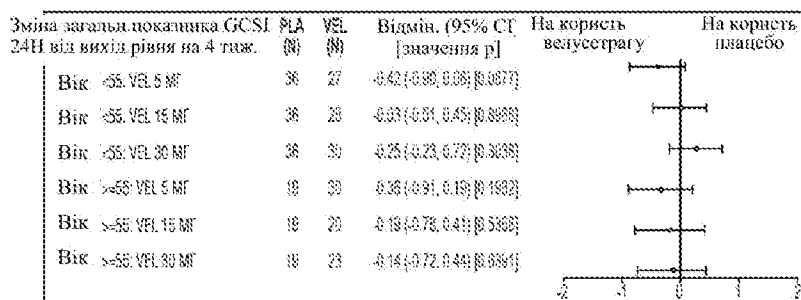
Фіг. 2B



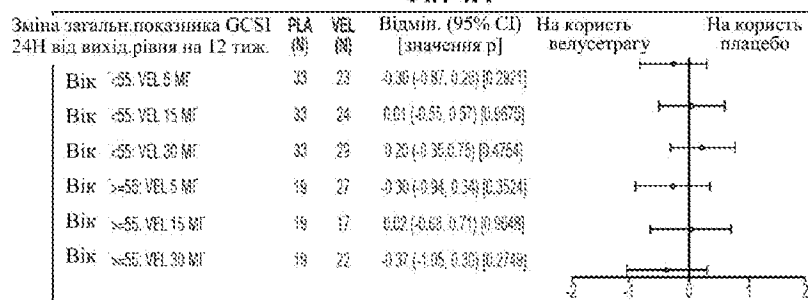
Фіг. 3A



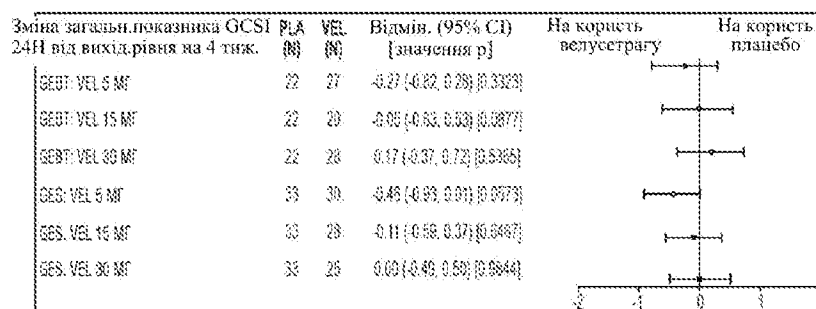
Фіг. 3B



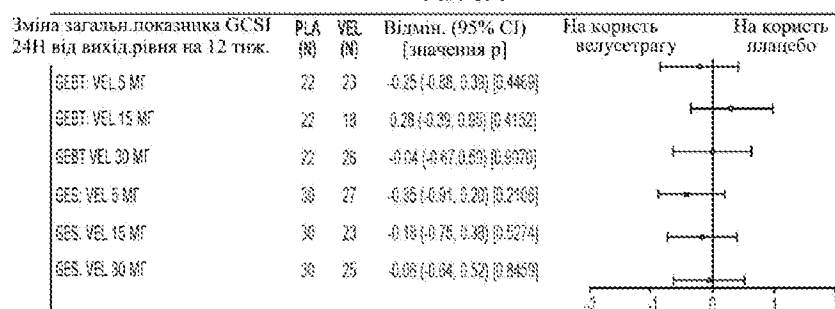
Фіг. 4A



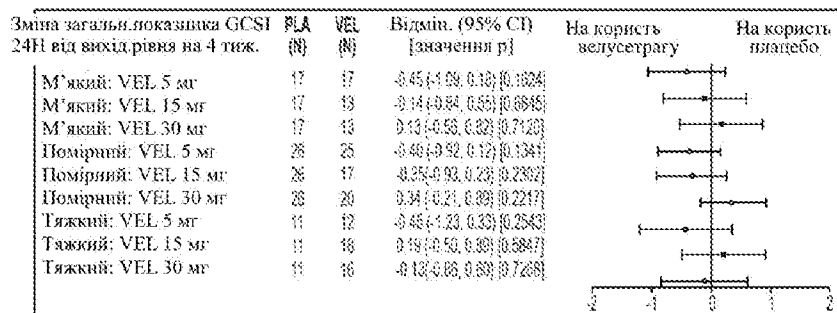
Фіг. 4B



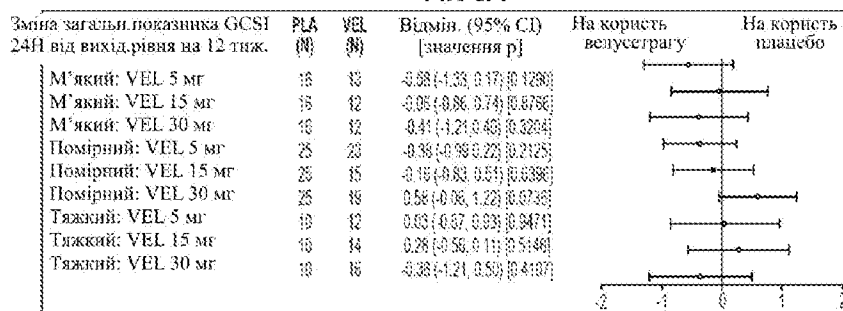
Фіг. 5A



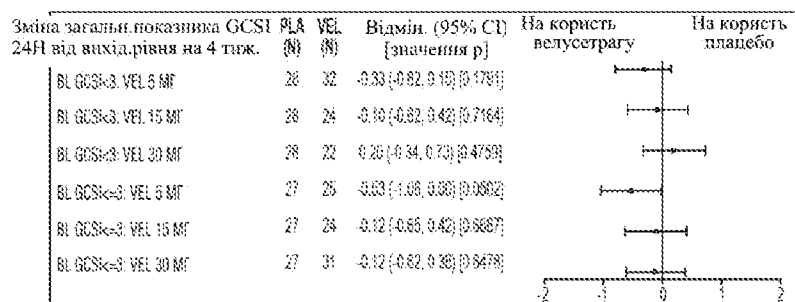
Фіг. 5B



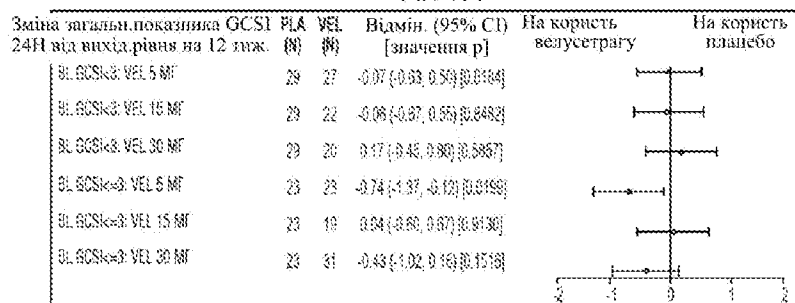
Фіг. 6А



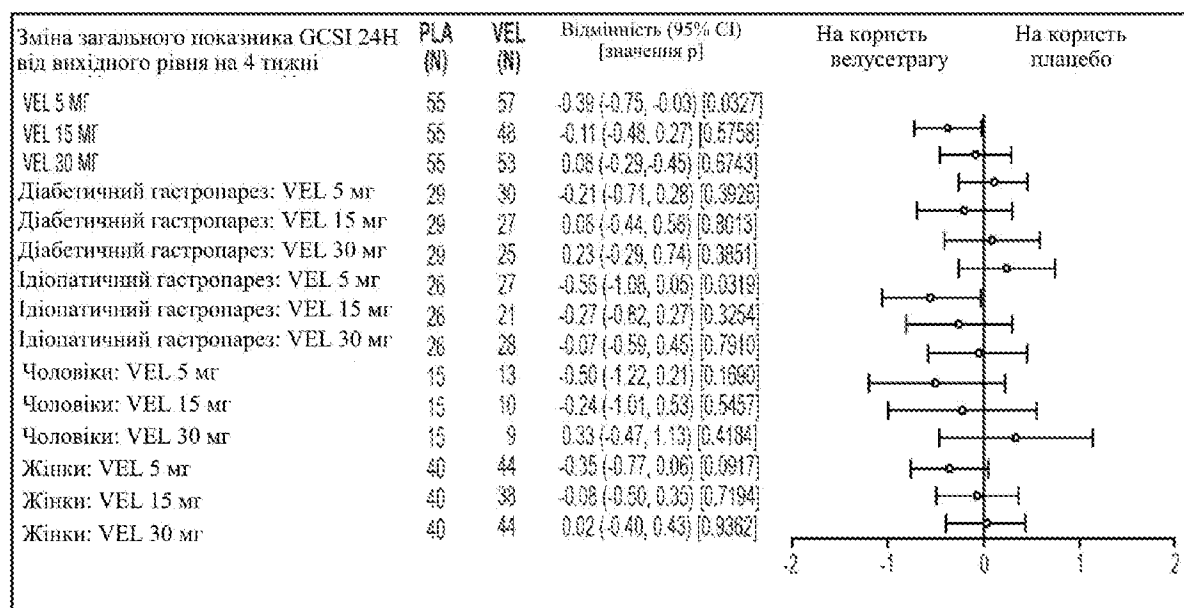
Фіг. 6В



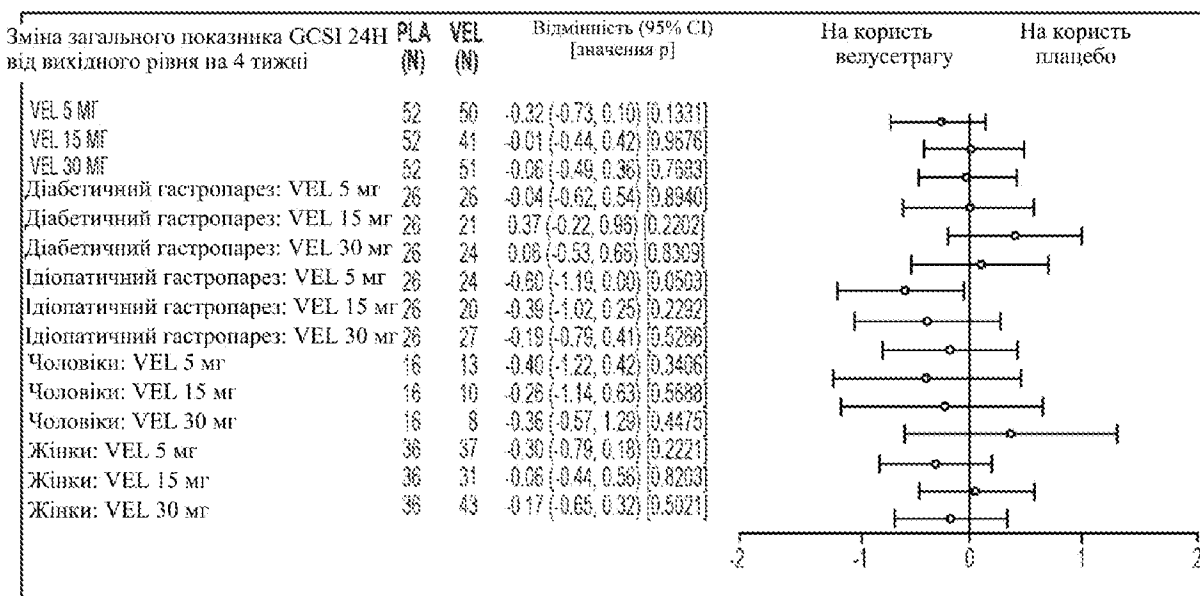
Фіг. 7А



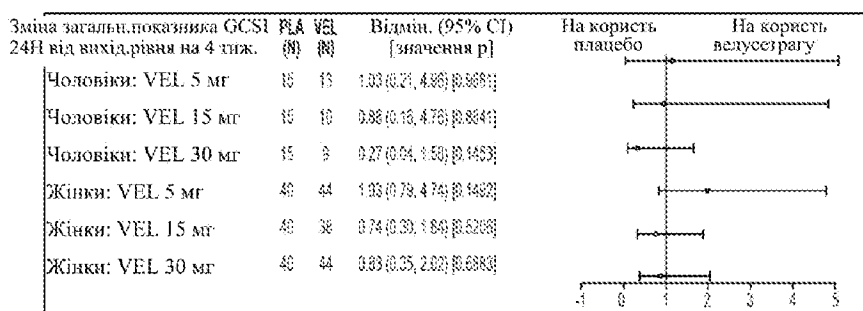
Фіг. 7В



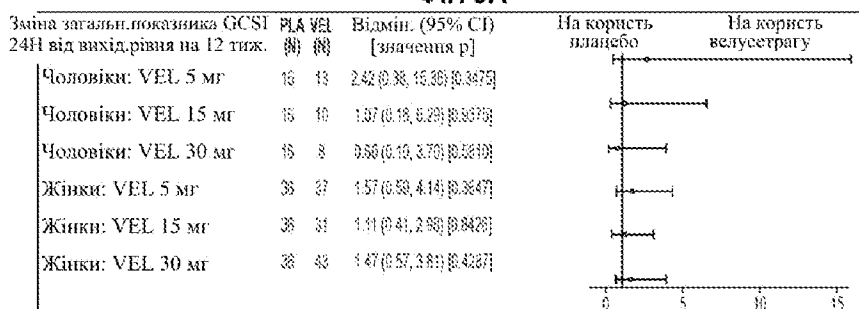
Фіг. 8А



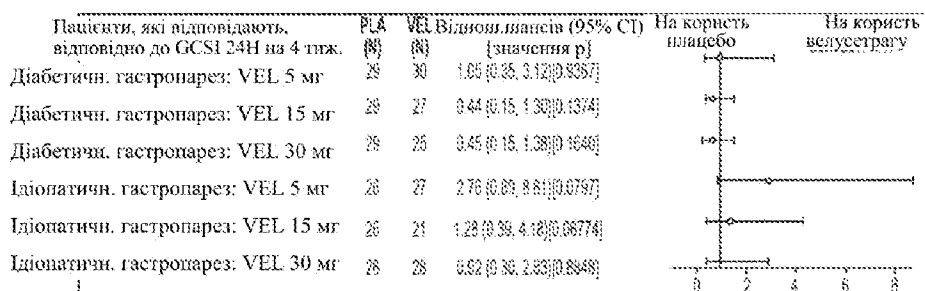
Фіг. 8В



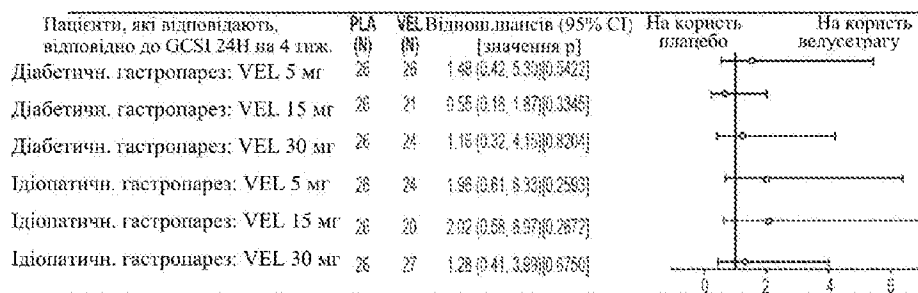
Фіг. 9А



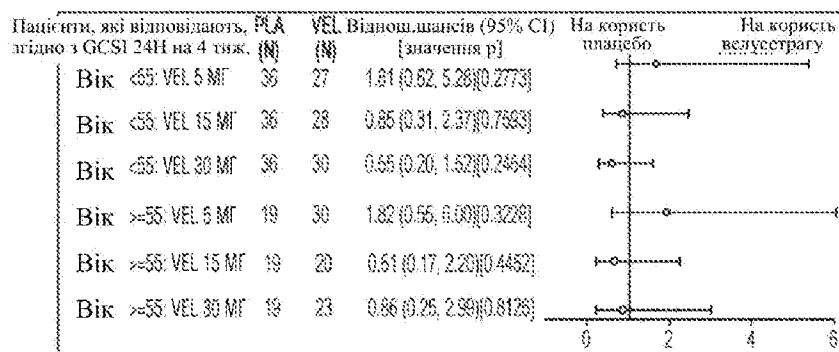
Фіг. 9В



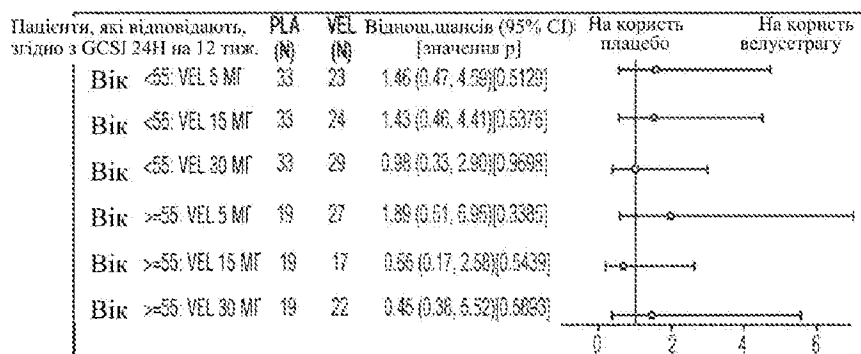
Фіг. 10А



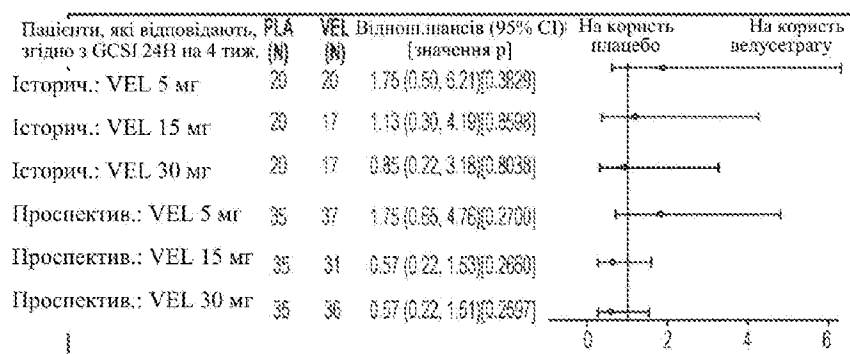
Фіг. 10В



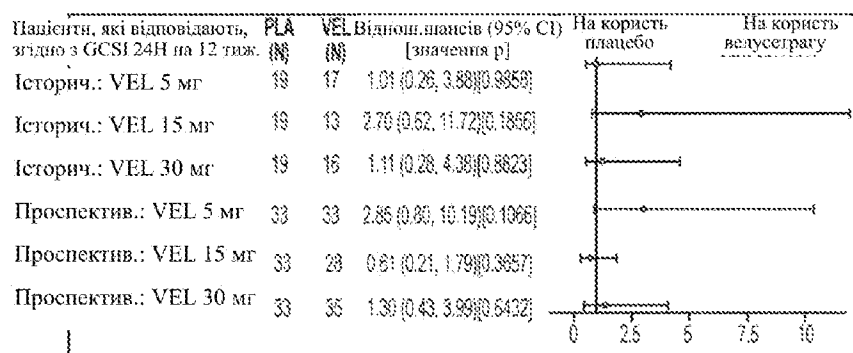
Фіг. 11А



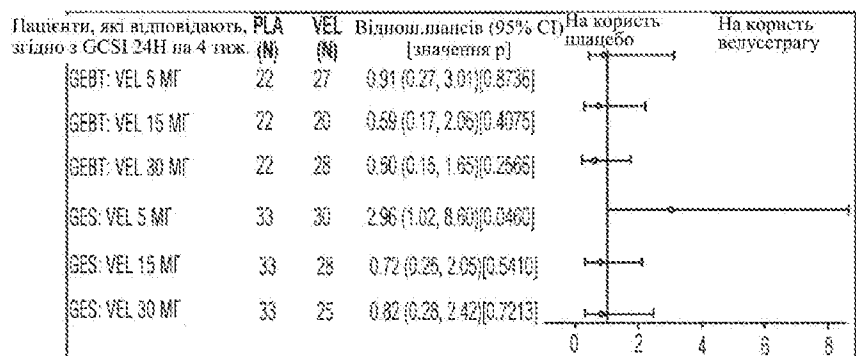
Фіг. 11B



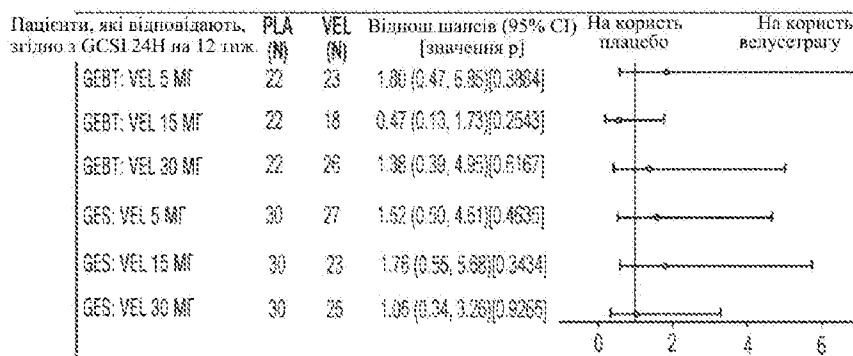
Фіг. 12A



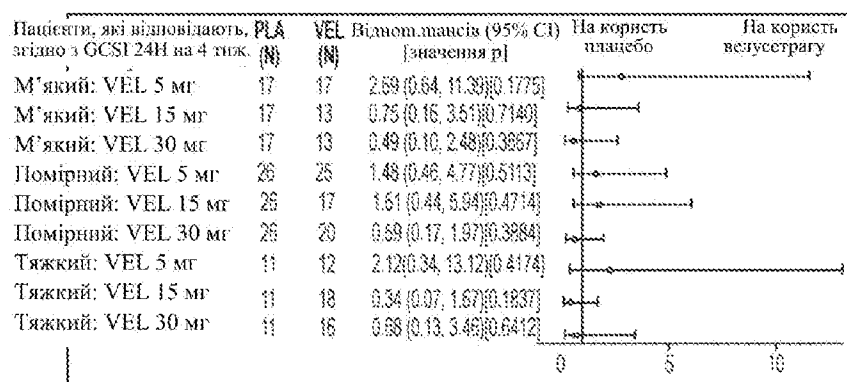
Фіг. 12B



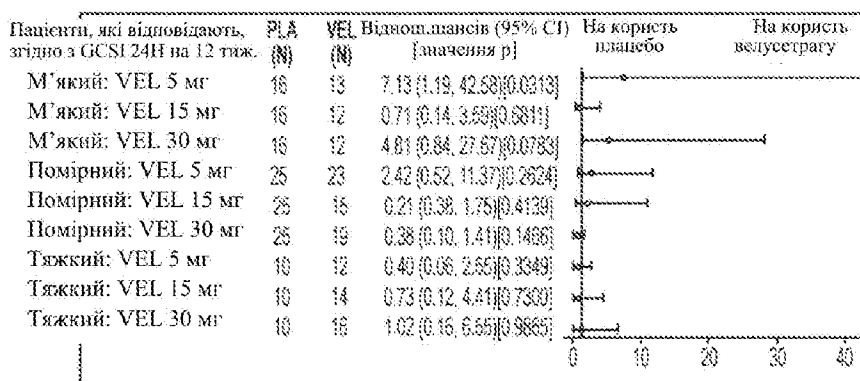
Фіг. 13A



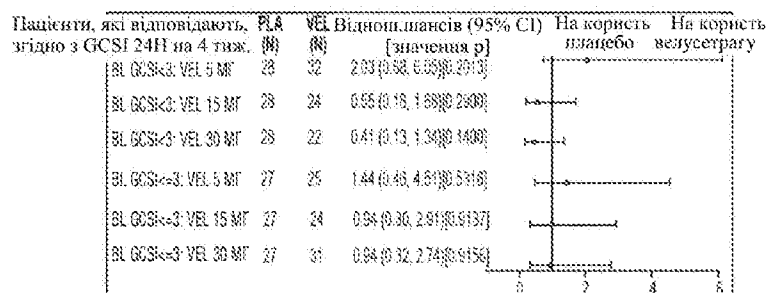
Фіг. 13В



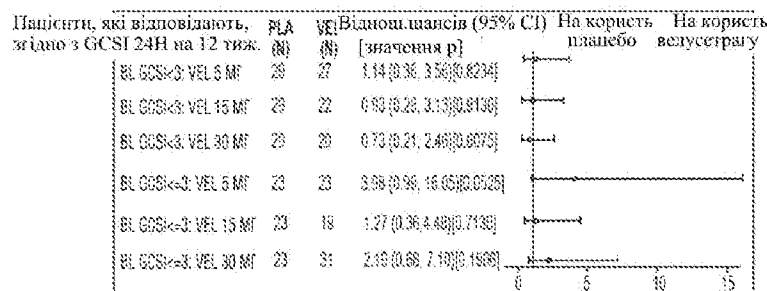
Фіг. 14А



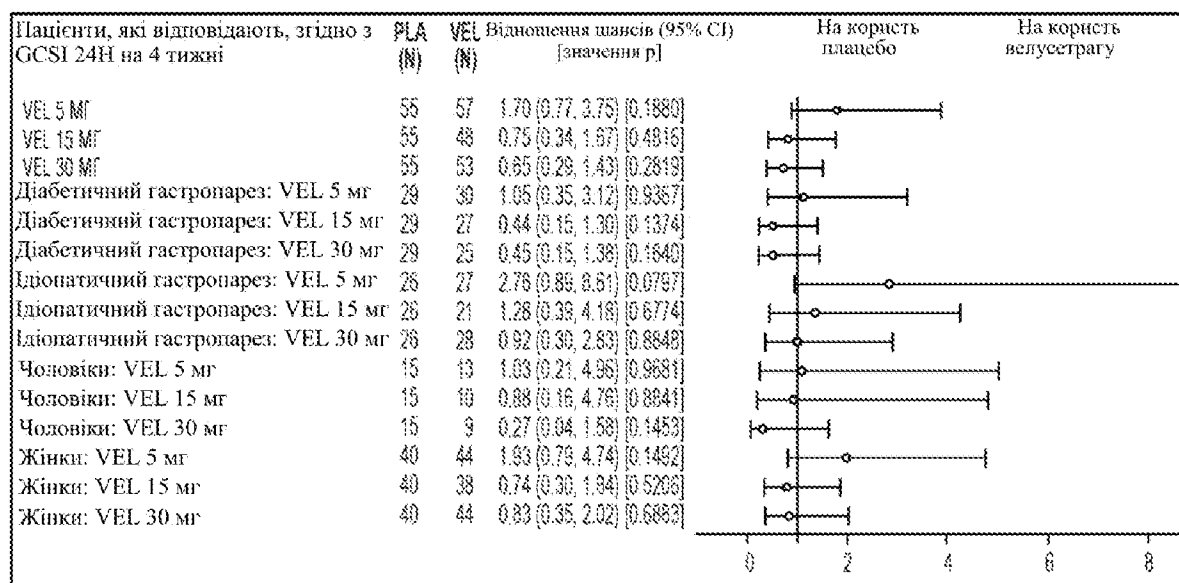
Фіг. 14В



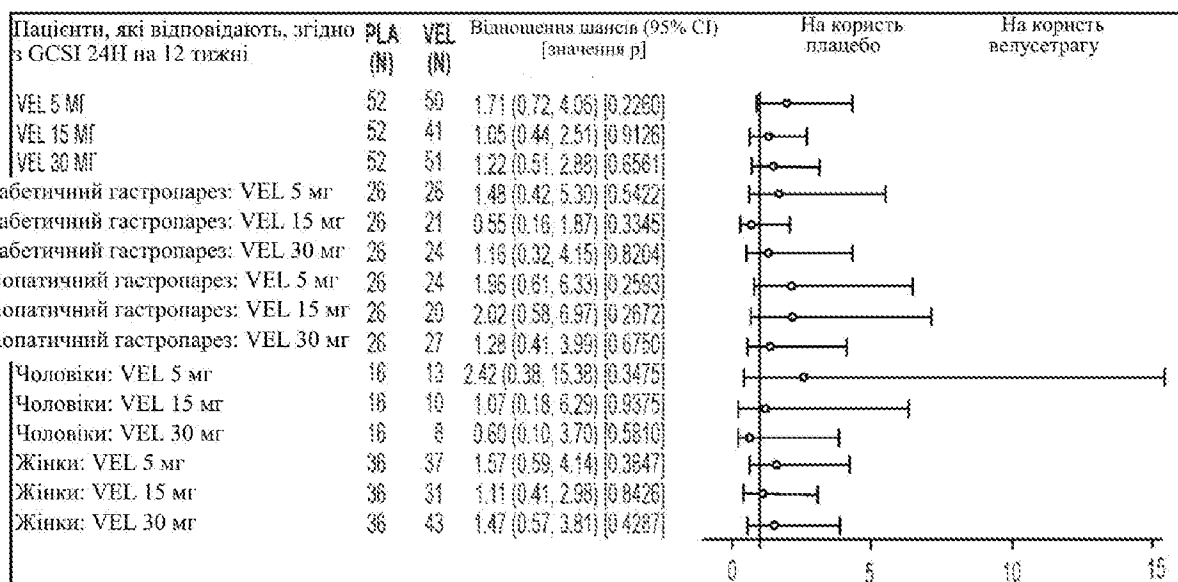
Фіг. 15А



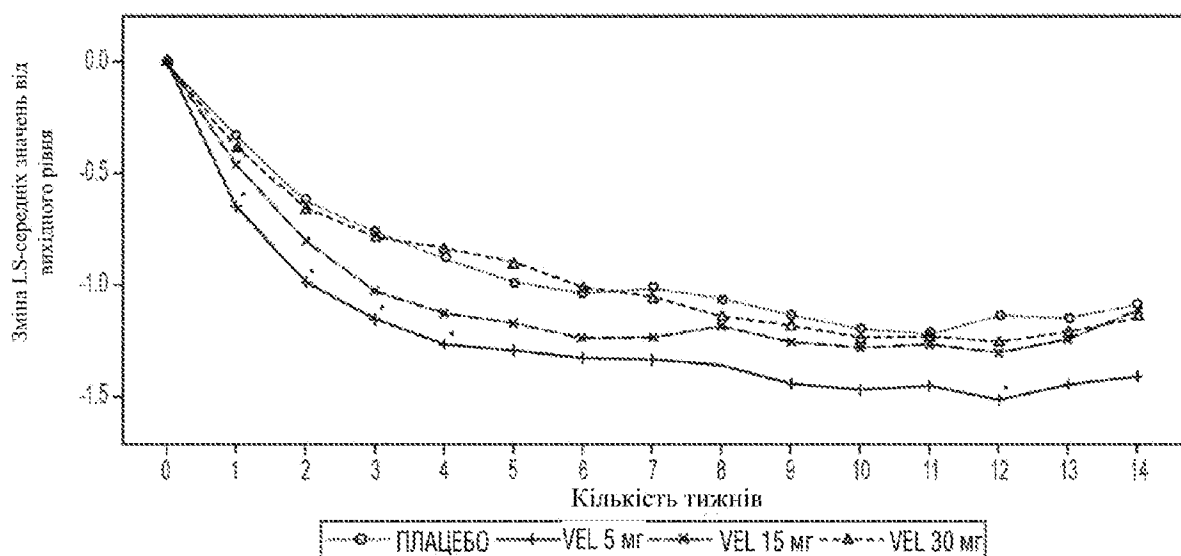
Фіг. 15B



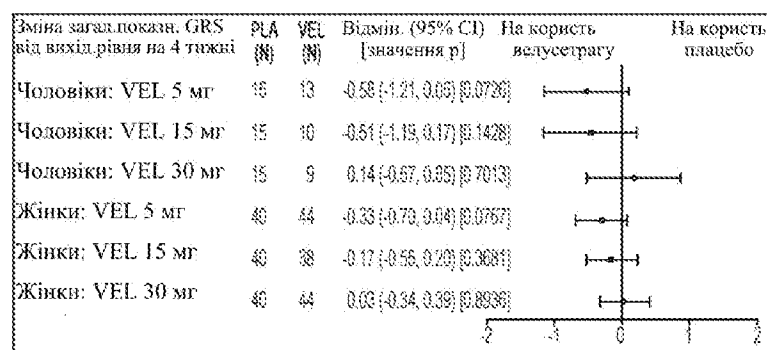
Фіг. 16A



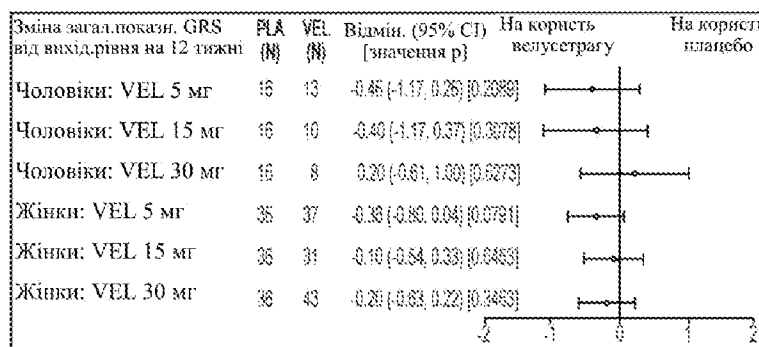
Фіг. 16B



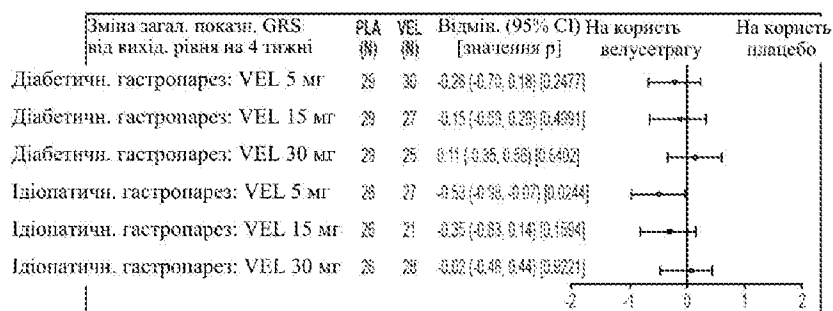
Фіг. 17



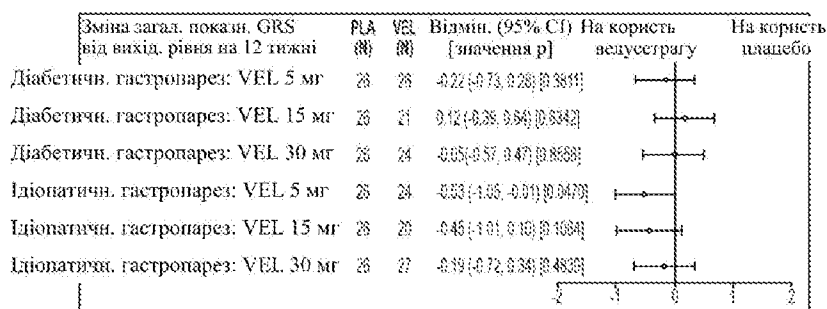
Фіг. 18A



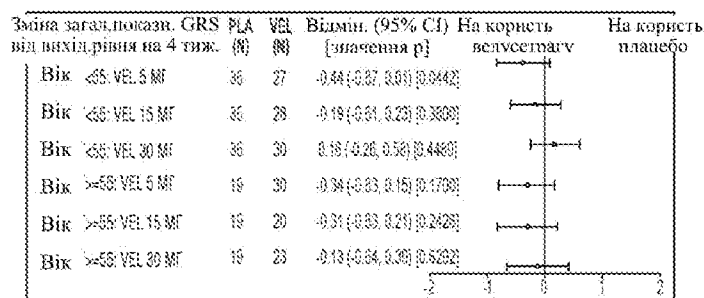
Фіг. 18B



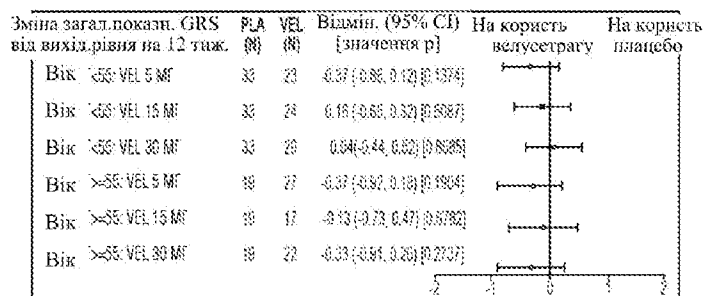
Фіг. 19A



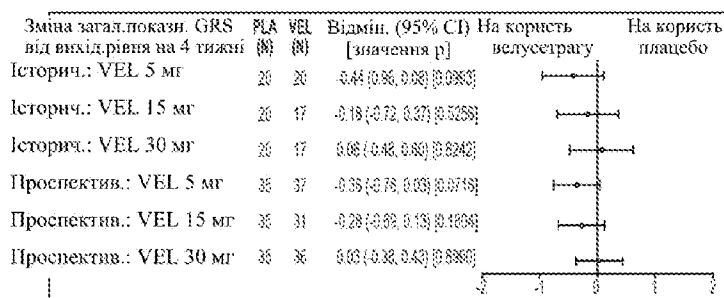
Фіг. 19B



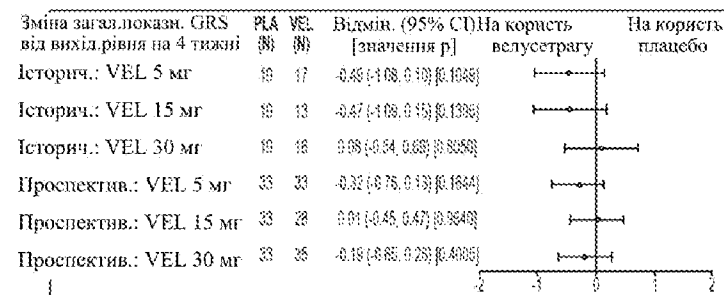
Фіг. 20A



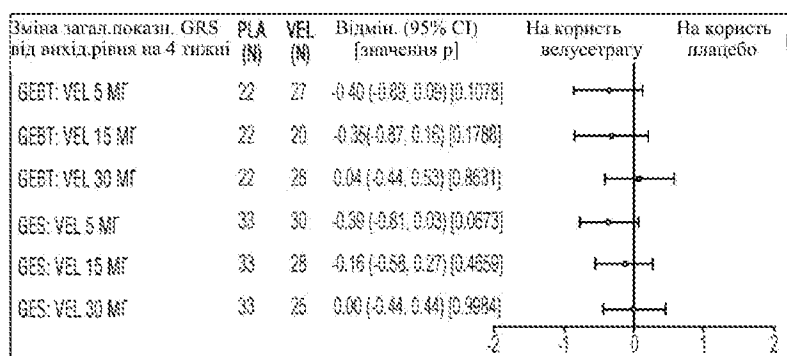
Фіг. 20B



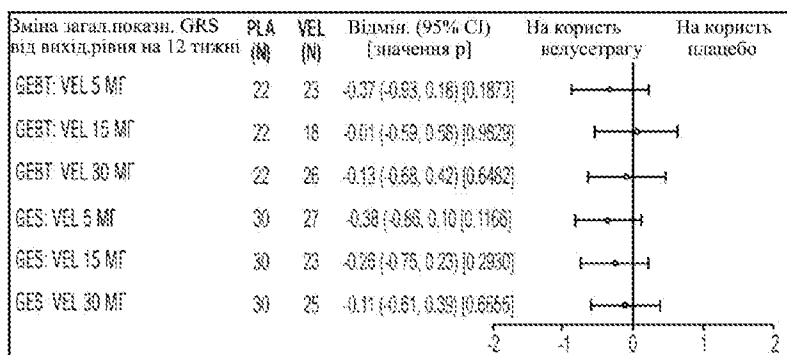
Фіг. 21A



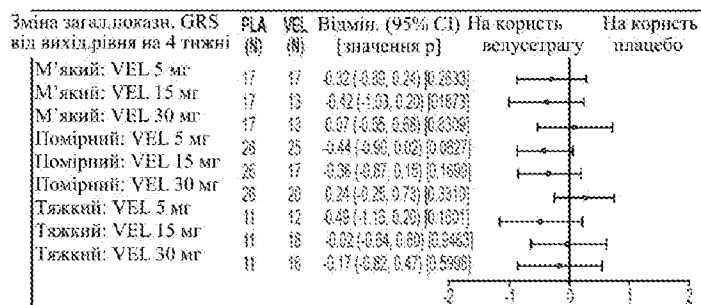
Фіг. 21B



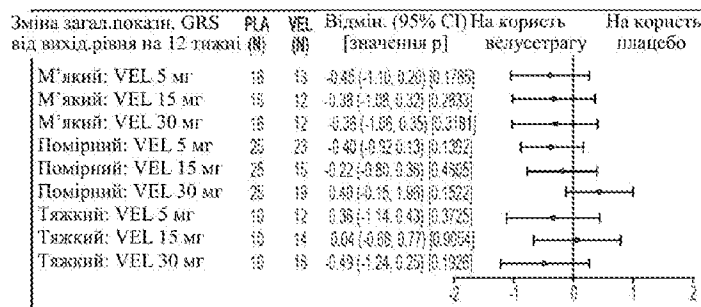
Фіг. 22A



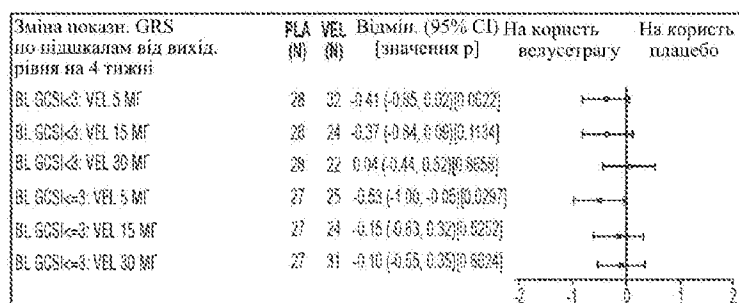
Фіг. 22B



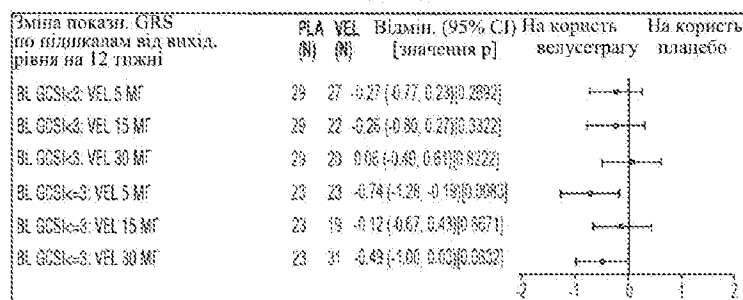
Фіг. 23A



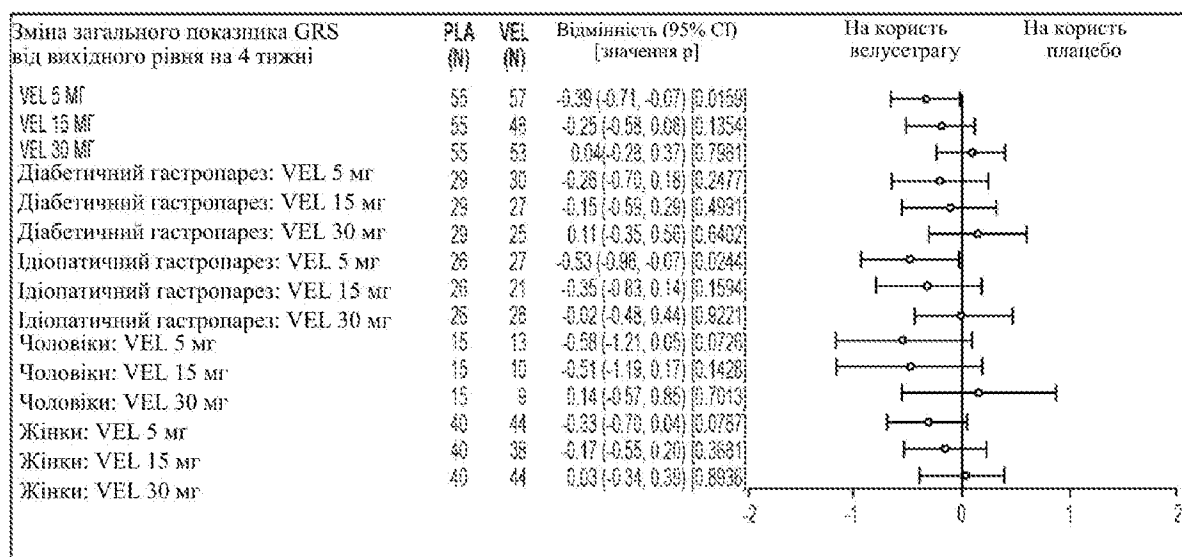
Фіг. 23B



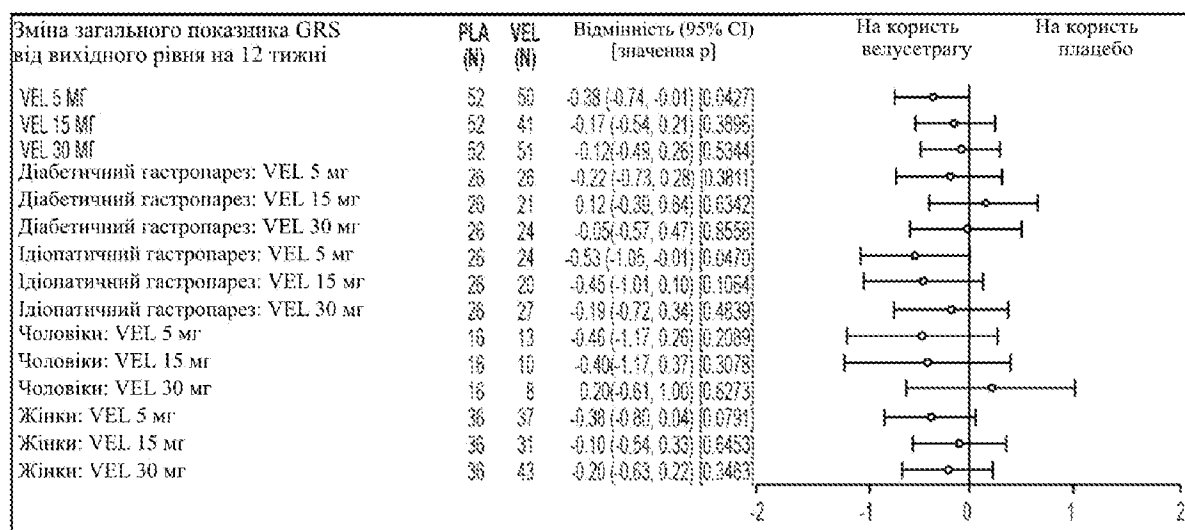
Фіг. 24A



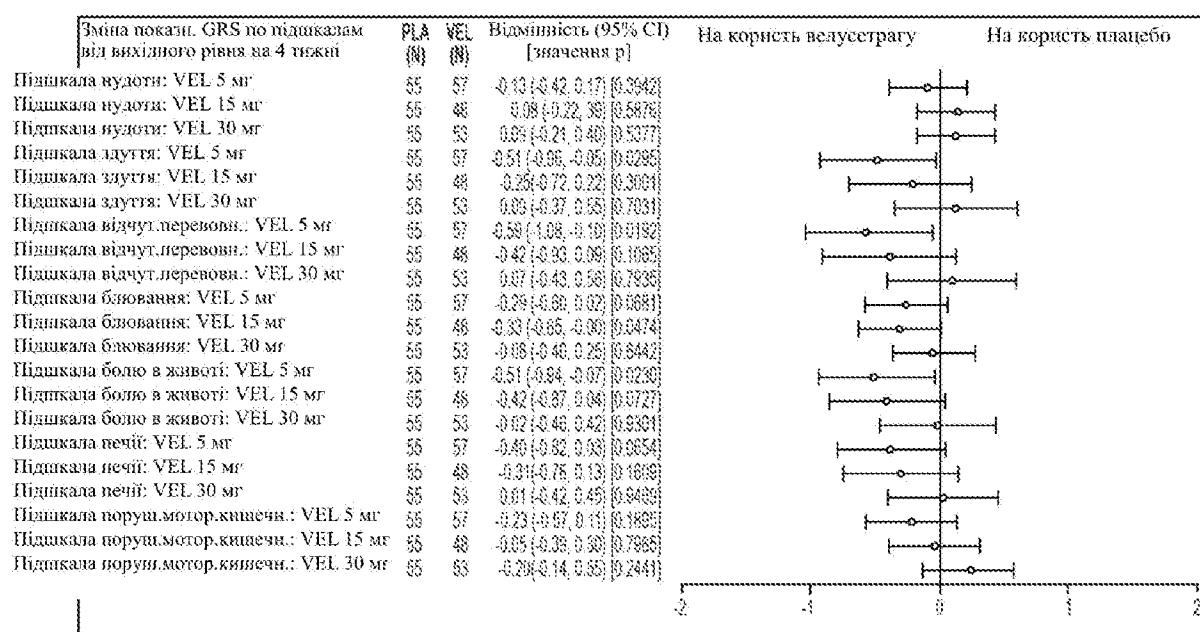
Фіг. 24B



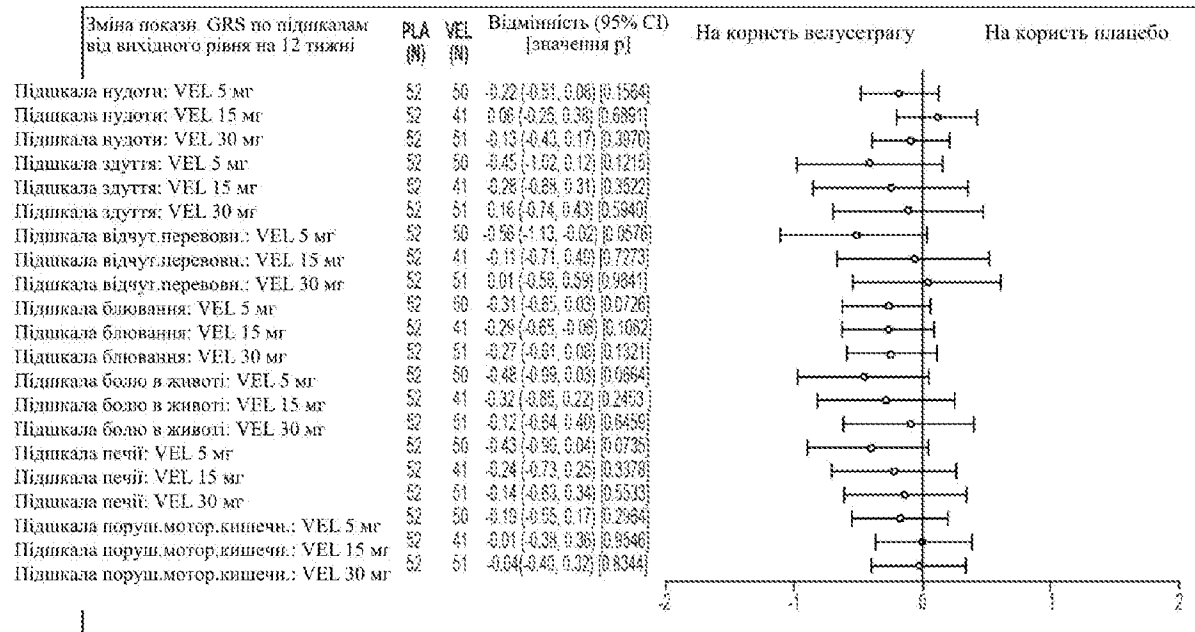
Фіг. 25A



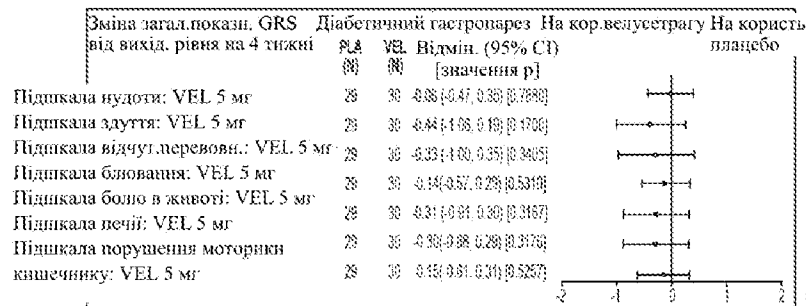
Фіг. 25B



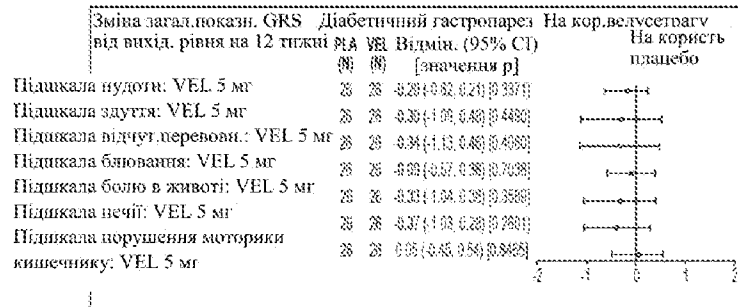
Фіг. 26A



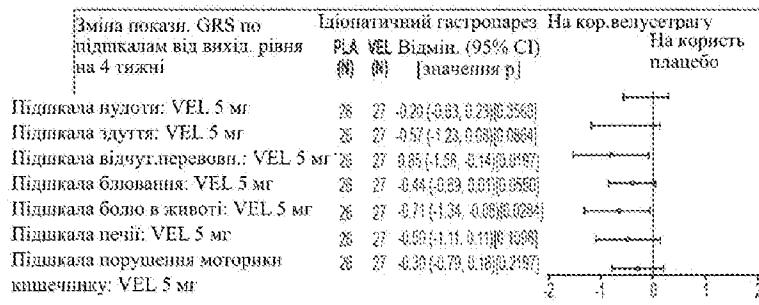
Фіг. 26В



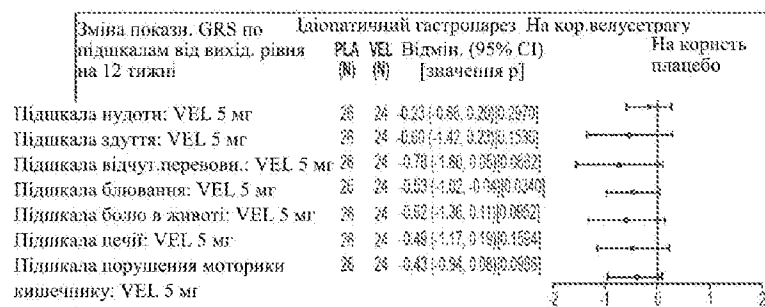
Фіг. 27А



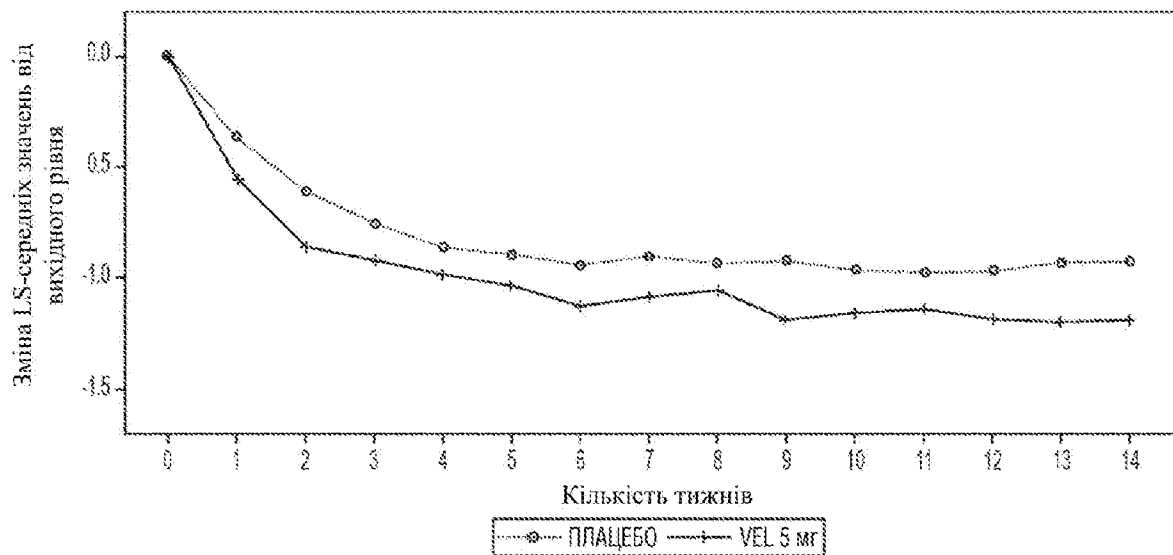
Фіг. 27В



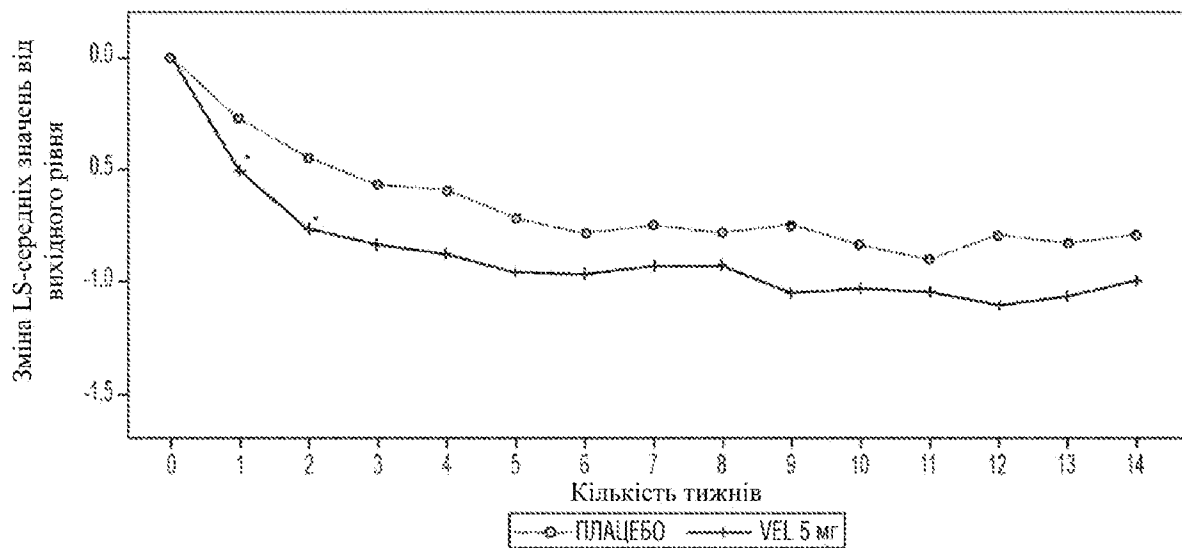
Фіг. 28А



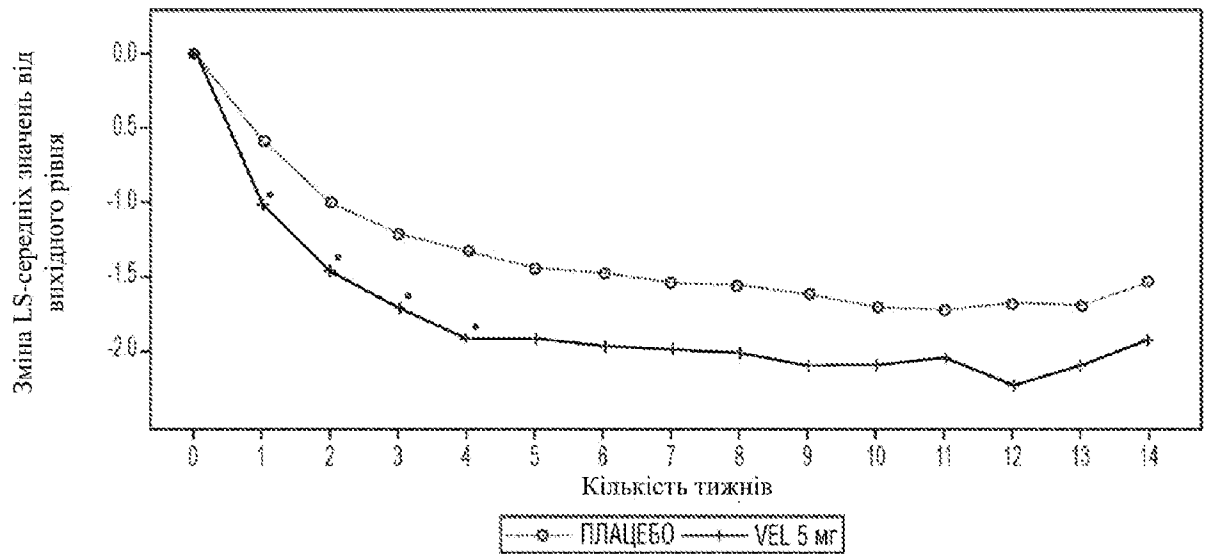
Фіг. 28В



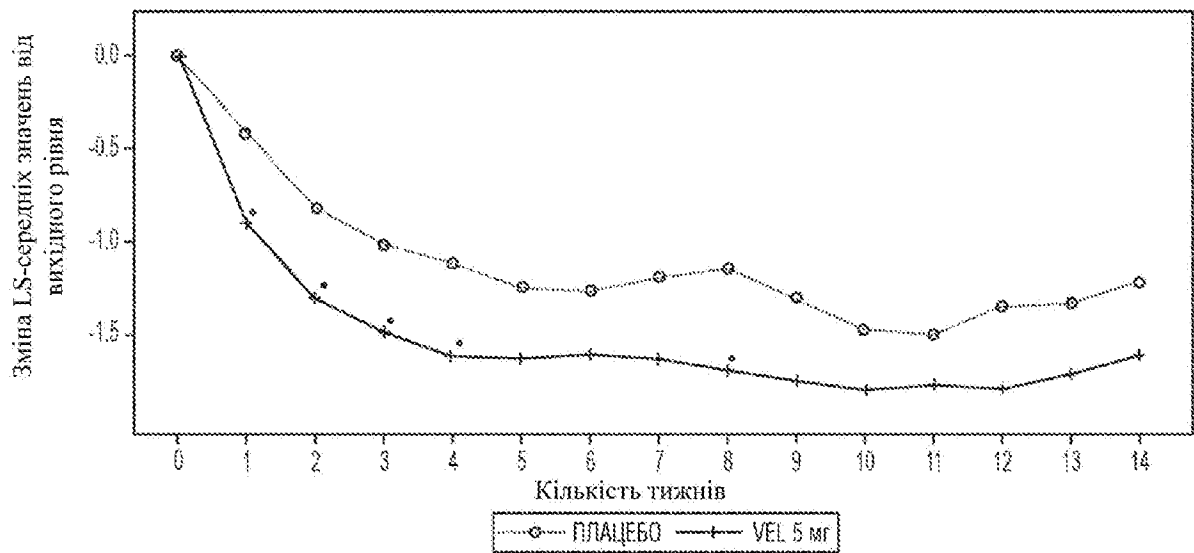
Фіг. 29



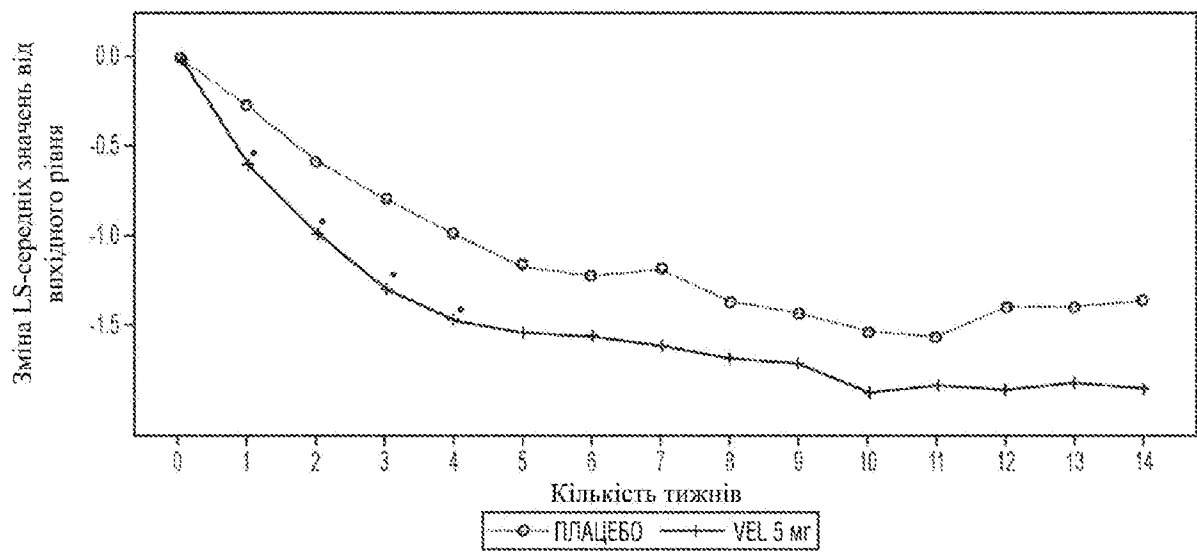
Фіг. 30



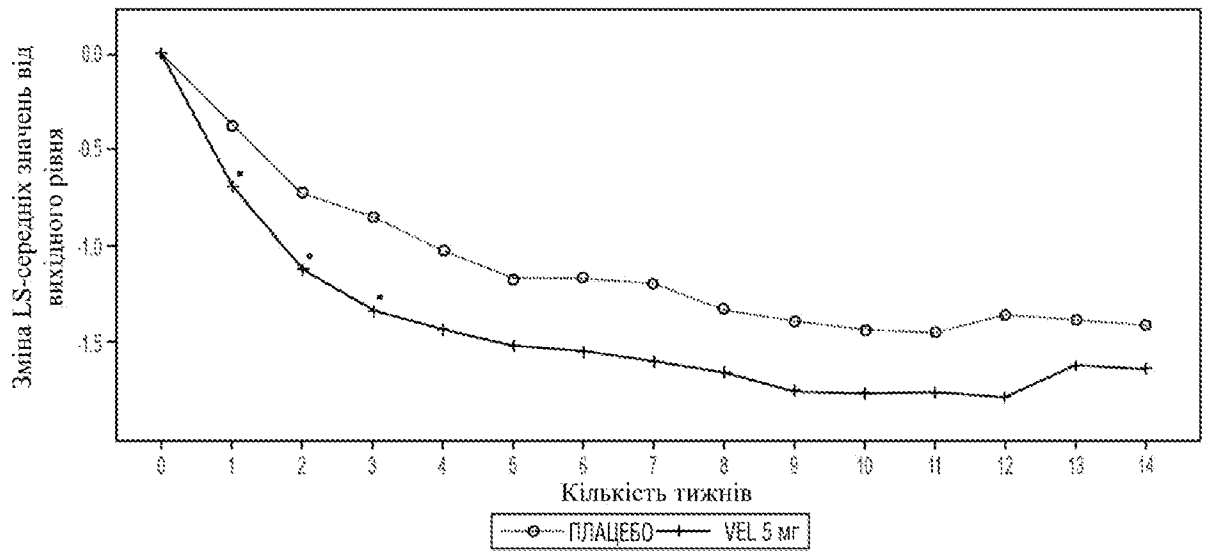
Фіг. 31



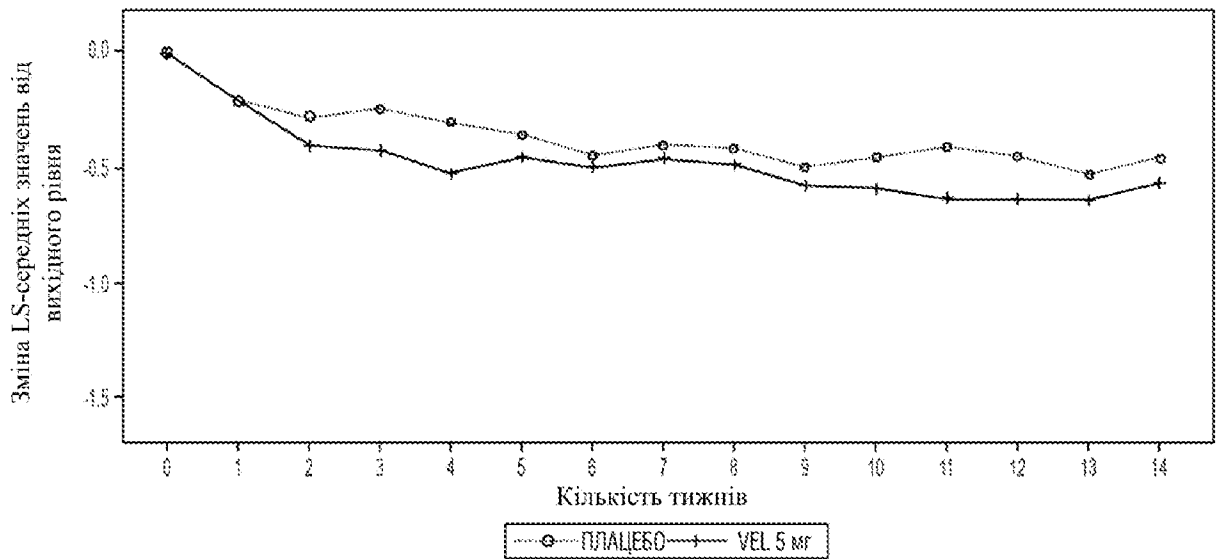
Фіг. 32



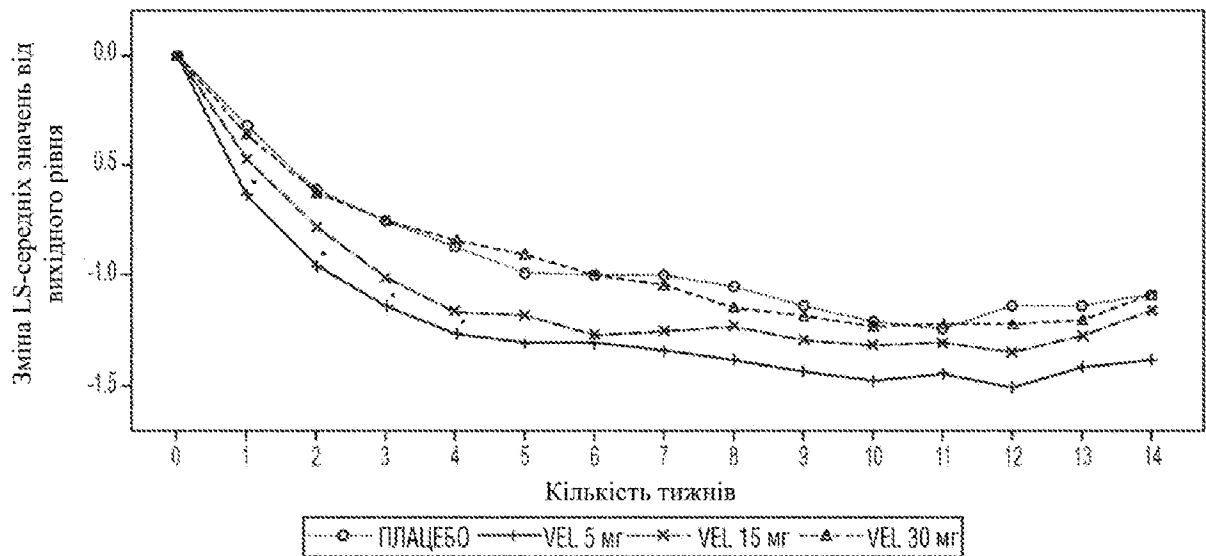
Фіг. 33



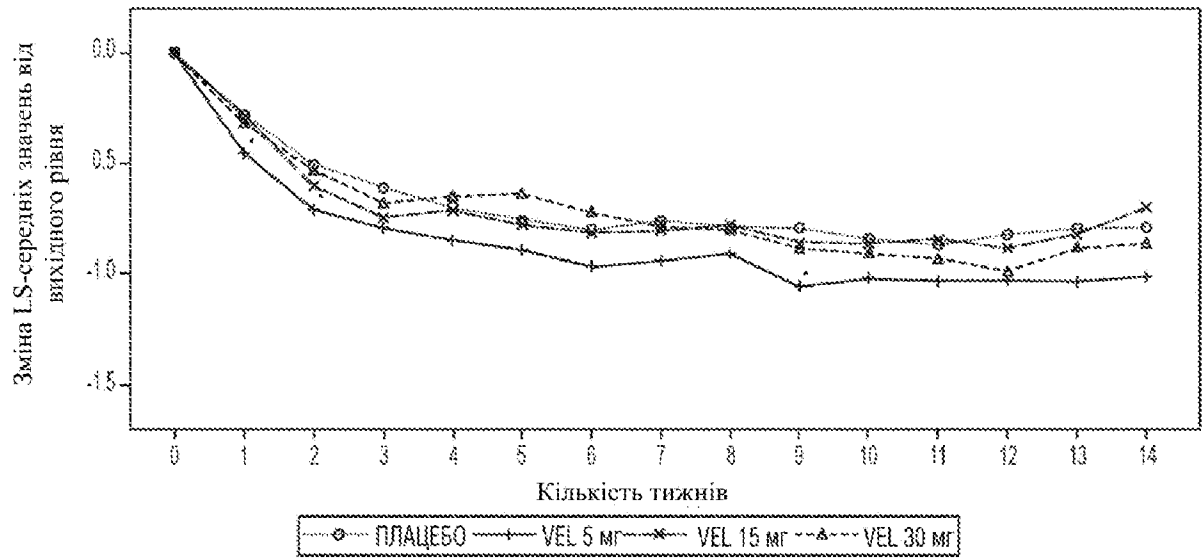
Фіг. 34



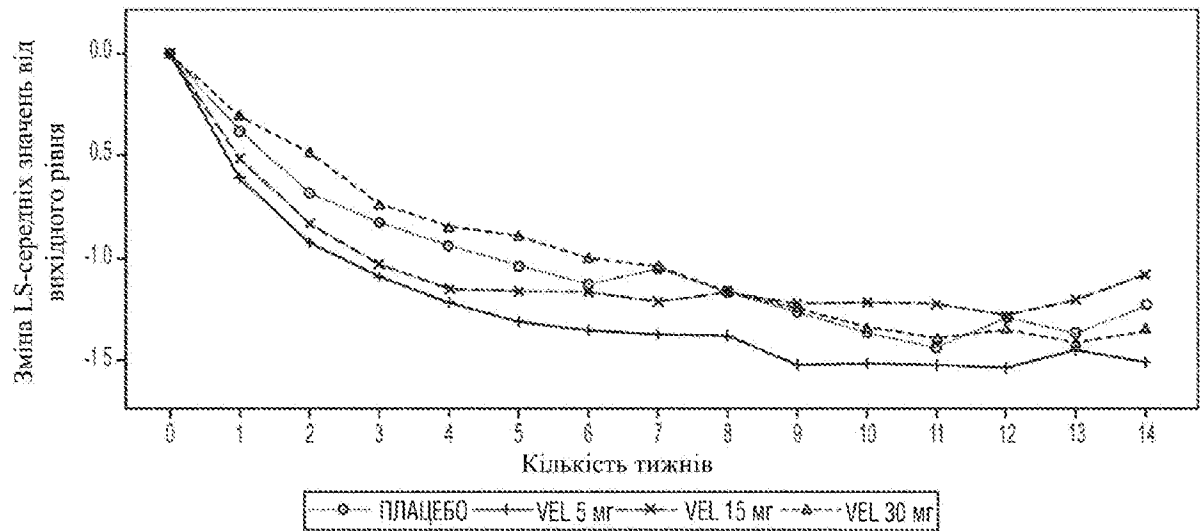
Фіг. 35



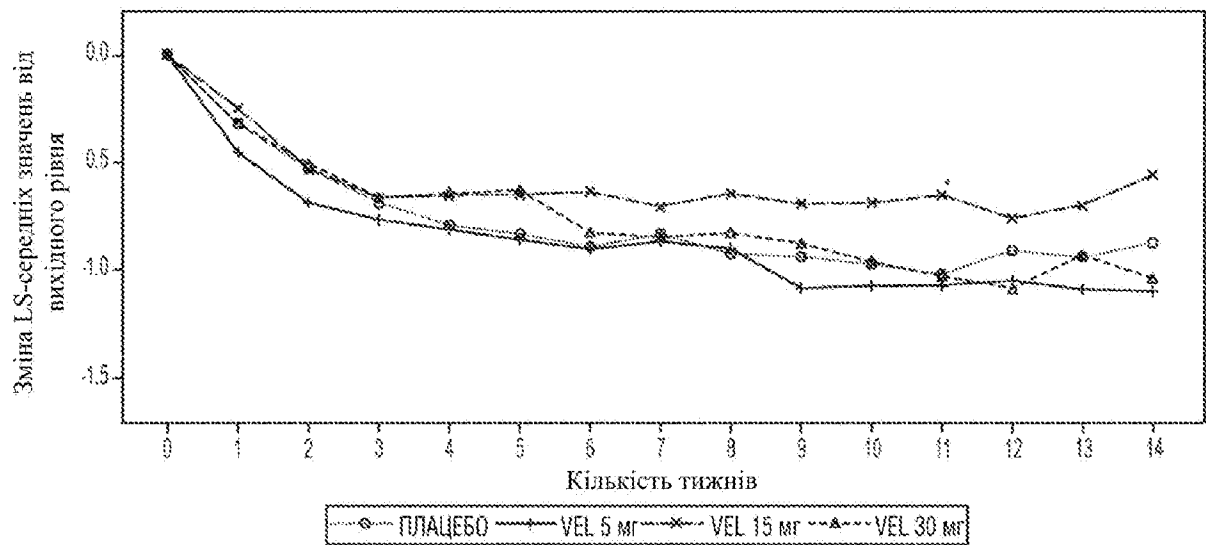
Фіг. 36



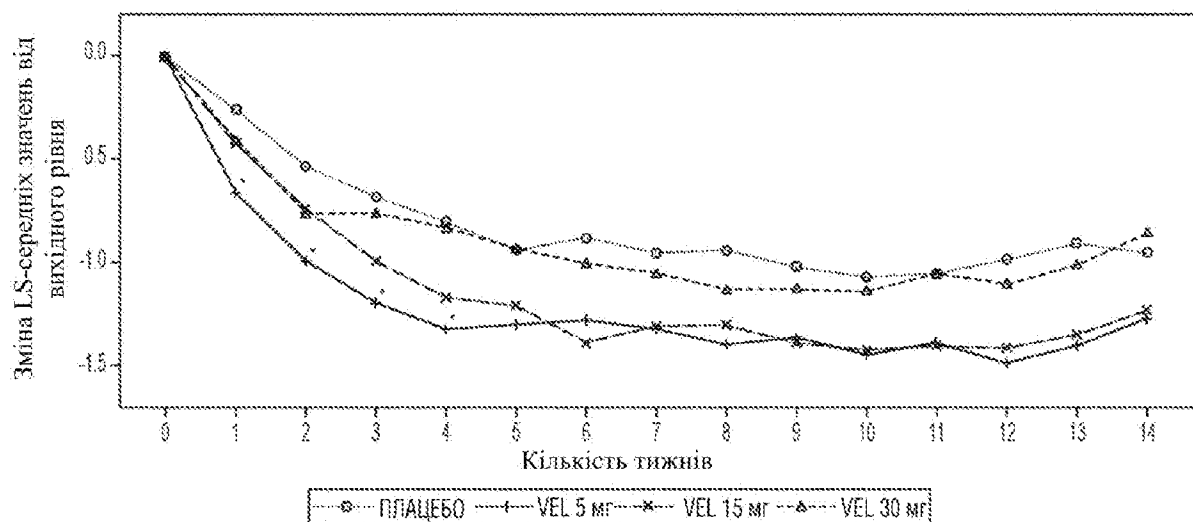
Фіг. 37



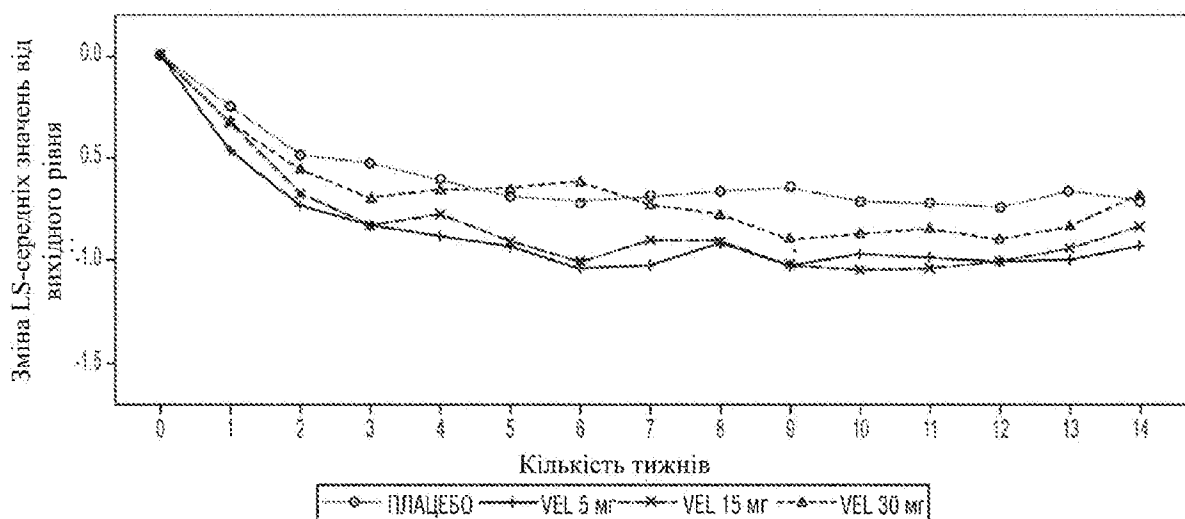
Фіг. 38



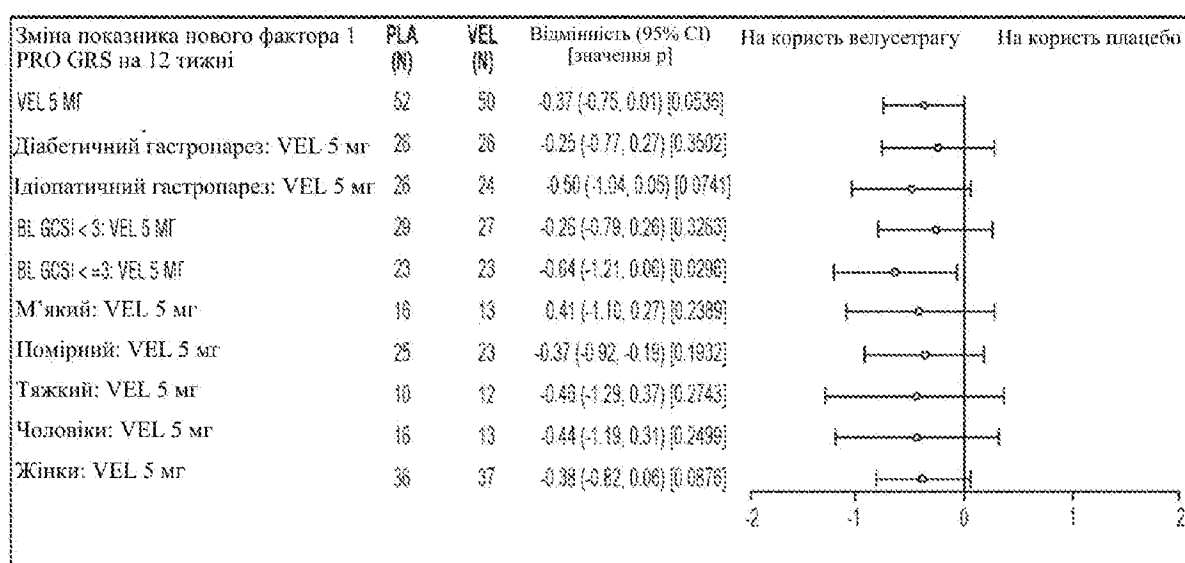
Фіг. 39



Фіг. 40



Фіг. 41



Фіг. 42

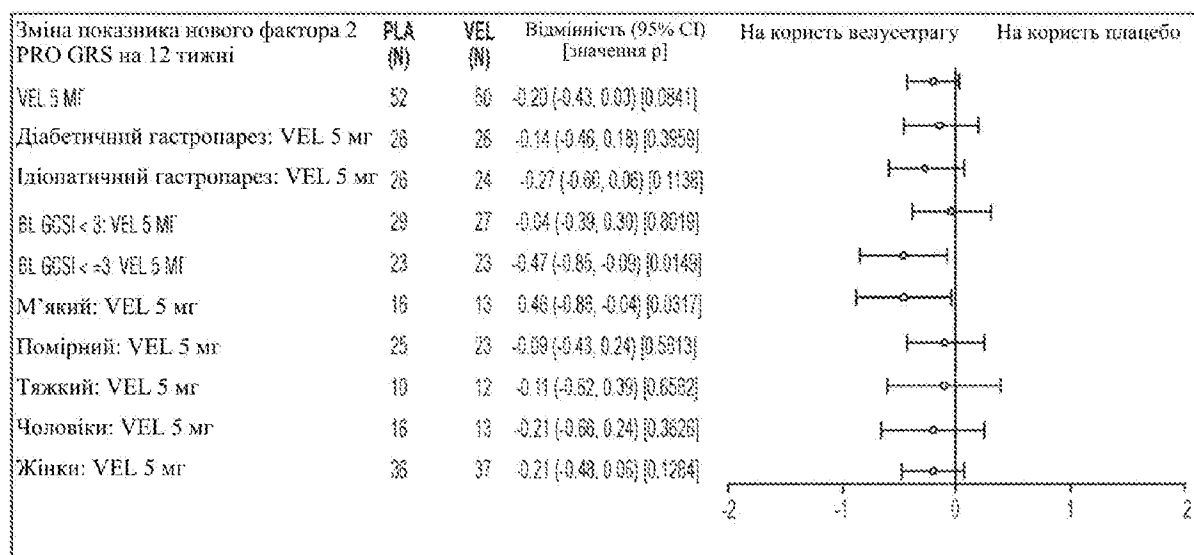


Fig. 43

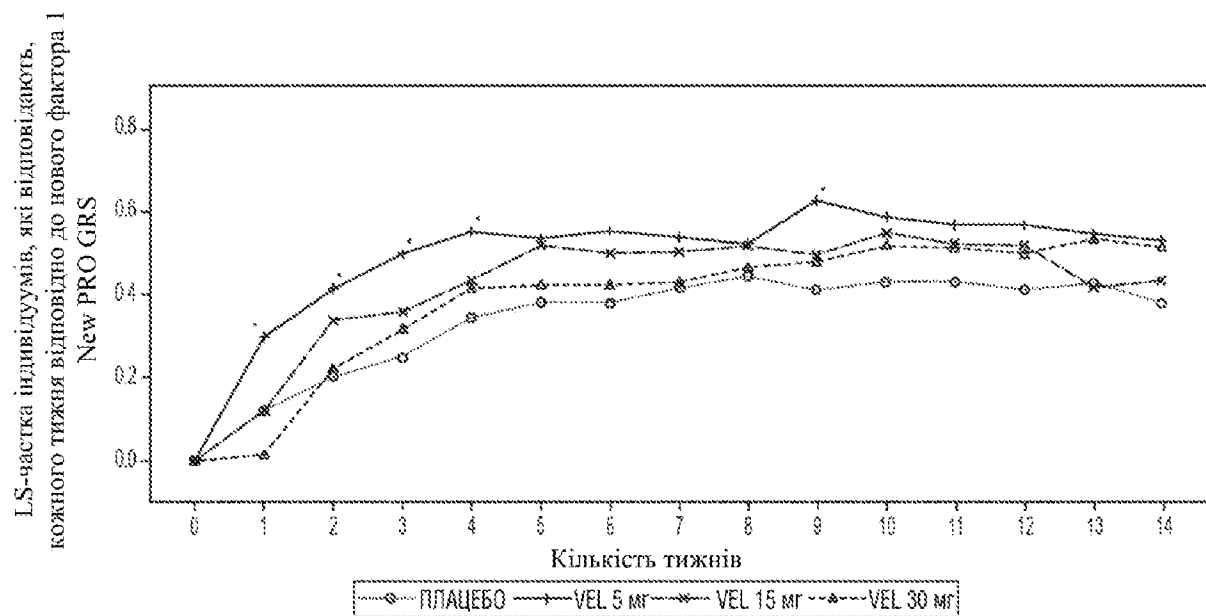


Fig. 44

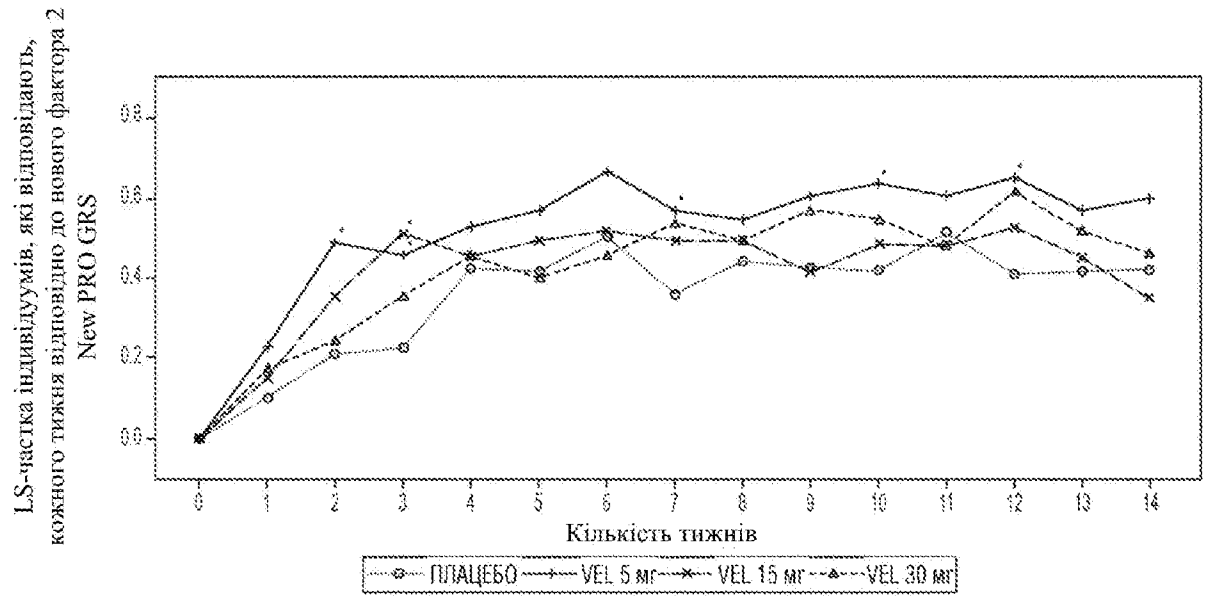


Fig. 45