



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020021101-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/02/2021

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA

(51) Int. Cl.: A61K 31/401; A61P 25/02.

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2018 US 62/658,347.

(71) Depositante(es): BIOGEN MA INC.

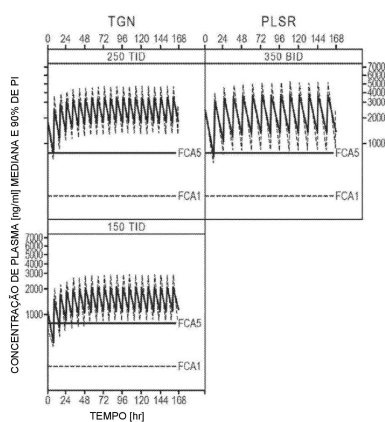
(72) Inventor(es): YUAN ZHAO; HIMANSHU NAIK.

(86) Pedido PCT: PCT US2019027158 de 12/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/204136 de 24/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 15/10/2020

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA. A presente divulgação fornece métodos de tratamento usando (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida e sais farmacologicamente aceitáveis desta.



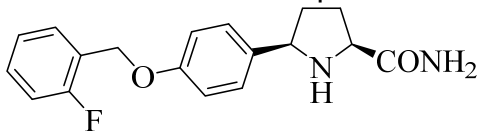
“MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA”

PEDIDOS RELACIONADOS

[01] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório U.S. Nº 62/658,347, depositado em 16 de abril de 2018, cujo conteúdo é incorporado a este documento por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

[02] (2*S*,5*R*)-5-(4-((2-fluorobenzil)oxi)fenil)pirrolidina-2-carboxamida, referida neste documento como o composto de fórmula (I):



(I)

é descrito na Patente U.S. Nº. 7,655,693 como tendo utilidade no tratamento de doenças e condições mediadas por modulação dependente do estado de Nav1.7 e/ou outros subtipos de canais de sódio dependentes de voltagem.

[03] No entanto, existe uma necessidade de desenvolver regimes de dosagem melhorados para otimizar o tratamento de pacientes que sofrem de distúrbios como a neuralgia do trigêmeo e para minimizar seus sintomas debilitantes.

SUMÁRIO

[04] São fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 pela administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, a um sujeito que não esteja recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

[05] Também são fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 pela administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente

aceitável da mesma, a um sujeito, em que o sujeito está recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

[06] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada uma vez ao dia (OID). Em outras modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada duas vezes ao dia (BID). Em outras modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada três vezes ao dia (TID).

[07] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg.

[08] Em algumas modalidades, a doença ou condição é dor. Em modalidades preferenciais, a dor é dor neuropática, como neuropatia diabética; ciática; dor lombar inespecífica; radiculopatia lombossacral dolorosa; dor de esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigêmeo; ou dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou uma condição inflamatória crônica.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[09] A Figura 1 mostra gráficos de modelagem de PK. Para todas as doses, o $C_{\text{Mínimo}}$ é mais alto do que as doses eficazes em modelo animal de inflamação. O FCA5 corresponde a uma dose oral de 5 mg/kg, que reverteu totalmente a hiperalgesia no modelo de inflamação induzida pelo Adjuvante Completo de Freud. FCA1, uma dose oral de 1 mg/kg foi a dose mínima eficaz neste modelo. TGN (neuralgia do trigêmeo), PLSR (radiculopatia lombossacral dolorosa).

[010] A Figura 2 mostra o projeto do estudo de dosagem de BID de 300/400

mg.

[011] A Figura 3 mostra a mudança na PAS (A) e PAD (B) em 24 horas em pacientes ambulatoriais da Avaliação Inicial até o Dia 36.

[012] A Figura 4 mostra a proporção de Observações com Mudanças na PAS (A) ou PAD (B) em 24 horas em Pacientes Ambulatoriais no Dia 36 em Comparação com a Avaliação Inicial.

[013] A Figura 5 mostra a mudança na PAS (A) e PAD (B) em Pacientes Internados em 12 horas desde a Avaliação Inicial até o Dia 35.

[014] A Figura 6 mostra a média aritmética (+/- SD) dos perfis de concentração plasmática para BIIB074 (ng/mL) após o tratamento com BIIB074 por si só ou em combinação com ácido valproico. A exposição de BIIB074 (AUC) aumentou após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com a administração de BIIB074 por si só. Não houve mudança na C_{max} . A eliminação foi prolongada.

[015] A Figura 7 mostra a média aritmética (+/- SD) dos perfis de concentração plasmática para o metabólito de BIIB074 M13 derivado de UGT (ng/mL) após o tratamento com BIIB074 por si só ou em combinação com ácido valproico. A exposição do metabólito M13 derivado de UGT (AUC e C_{max}) foi reduzida após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com BIIB074 por si só.

[016] A Figura 8 mostra a média aritmética (+/- SD) dos perfis de concentração plasmática para M14 (ng/mL) após o tratamento com BIIB074 sozinho ou em combinação com ácido valproico. A exposição de M14 (AUC e C_{max}) aumentou após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com BIIB074 por si só.

[017] A Figura 9 mostra a média aritmética (+/- SD) dos perfis de concentração plasmática para M16 (ng/mL) após o tratamento com BIIB074 sozinho ou em combinação com ácido valproico. A exposição de M16 (AUC e C_{max}) aumentou

após a administração de BII074 com ácido valproico em comparação com BII074 por si só.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[018] De acordo com algumas modalidades, são fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 e/ou outro subtipo de canal de sódio dependente de voltagem em um paciente com necessidade do mesmo por meio da administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em certas modalidades, a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

[019] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada uma vez ao dia (OID). Em outras modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada duas vezes ao dia (BID). Em outras modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada três vezes ao dia (TID).

[020] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg. Em algumas dessas modalidades, a dosagem pode ser de cerca de 50 mg a cerca de 400 mg, cerca de 75 mg a cerca de 400 mg, cerca de 100 mg a cerca de 400 mg, cerca de 125 mg a cerca de 400 mg, cerca de 150 mg a cerca de 400 mg, cerca de 175 mg a cerca de 400 mg, cerca de 200 mg a cerca de 400 mg, cerca de 225 mg a cerca de 400 mg, cerca de 250 mg a cerca de 400 mg, cerca de 275 mg a cerca de 400 mg, cerca de 300 mg a cerca de 400 mg, cerca de 325 mg a cerca de 400 mg, cerca de 350 mg a cerca de 400 mg, cerca de 375 mg a cerca de 400 mg, cerca de 50 mg a cerca de 350 mg,

cerca de 50 mg a cerca de 325 mg, cerca de 50 mg a cerca de 300 mg, cerca de 50 mg a cerca de 275 mg, cerca de 50 mg a cerca de 250 mg, cerca de 50 mg a cerca de 225 mg, cerca de 50 mg a cerca de 200 mg, cerca de 50 mg a cerca de 175 mg, cerca de 50 mg a cerca de 150 mg, cerca de 50 mg a cerca de 125 mg, cerca de 50 mg a cerca de 100 mg, ou cerca de 50 mg a cerca de 75 mg. Em certas modalidades, a dosagem pode ser cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 125 mg, cerca de 150 mg, cerca de 175 mg, cerca de 200 mg, cerca de 225 mg, cerca de 250 mg, cerca de 275 mg, cerca de 300 mg, cerca de 325 mg, cerca de 350 mg, cerca de 375 mg ou cerca de 400 mg. Em certas modalidades, a dosagem é de cerca de 50 mg, cerca de 75 mg, cerca de 100 mg, cerca de 150 mg, cerca de 200 mg ou cerca de 350 mg. Em certas outras modalidades, a dosagem é de cerca de 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg ou 250 mg. Em certas modalidades, as doses listadas acima são administradas uma vez ao dia (OID). Em outras modalidades, as doses listadas acima são administradas duas vezes ao dia (BID). Em outras modalidades, as doses listadas acima são administradas três vezes ao dia (TID).

[021] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida é administrada em uma dosagem de cerca de 200 mg duas vezes ao dia (BID), ou em uma dosagem de cerca de 150 mg ou cerca de 250 mg três vezes ao dia (TID). Em certas modalidades, a dosagem de cerca de 150 mg é administrada apenas a um sujeito identificado como respondente ao tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida. Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[022] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil) metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrado em uma dosagem de cerca de 200 mg duas vezes ao dia (BID), como para o tratamento de radiculopatia lombossacral dolorosa (PLSR), a um sujeito. Em certas modalidades, a dosagem de cerca de 200 mg BID é administrada apenas a um sujeito identificado

como respondente ao tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[023] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrado em uma dosagem de cerca de 150 mg três vezes ao dia (TID). Em certas modalidades, a dosagem de cerca de 150 mg é administrada apenas a sujeitos identificados como respondentes ao tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[024] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil] metil] oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada em uma dosagem de cerca de 250 mg três vezes ao dia (TID), como para o tratamento de neuralgia do trigêmeo (TN) em um sujeito em necessidade do mesmo. Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[025] Em algumas modalidades, uma dosagem de cerca de 250 mg é administrada a um sujeito não tratado anteriormente com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil] metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Em modalidades alternativas, uma dosagem de cerca de 250 mg é administrada a um sujeito previamente tratado com uma dosagem de cerca de 150 mg de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e em que o sujeito foi identificado como não respondente ao tratamento com a dosagem de 150 mg de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[026] Também são fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 e/ou outro subtipo de

canal de sódio dependente de voltagem em um paciente em necessidade, que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, a um sujeito em uma dosagem de cerca de 300 mg a cerca de 400 mg duas vezes ao dia (BID). Em algumas dessas modalidades, o regime de dosagem pode não resultar em uma mudança clinicamente relevante na pressão arterial sistólica (PAS) e na pressão arterial diastólica (PAD) após a dosagem por até 36 dias (ver os resultados do estudo mostrado no Exemplo 4).

[027] Em algumas modalidades, uma dosagem de cerca de 300 mg BID é administrada a uma paciente do sexo feminino. Em modalidades adicionais, a dosagem de cerca de 300 mg BID é administrada após uma dosagem de cerca de 400 mg BID por um período de tempo inicial (como, por exemplo, cerca de 1 semana).

[028] Em outras modalidades, uma dosagem de cerca de 400 mg BID é administrada a um paciente do sexo masculino.

[029] Conforme usado neste documento, a frase "é administrado a um sujeito em uma dosagem de" destina-se a indicar que a forma de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida na quantidade citada. Por exemplo, se a forma de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida for "administrada em uma dosagem de cerca de 150 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 150 mg da base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se a forma de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida for "administrada em uma dosagem de cerca de 250 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 250 mg de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se a forma de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida for "administrada em uma dosagem de cerca de 300 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 300 mg de base livre de (5*R*)-5-(4-[[2-

fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se a forma de base livre de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida for "administrada em uma dosagem de cerca de 400 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 400 mg de base livre de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Se (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida na forma de um sal cloridrato for "administrada em uma dosagem de cerca de 150 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 167 mg do sal cloridrato de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida na forma de um sal cloridrato for "administrada em uma dosagem de cerca de 200 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 223 mg do sal cloridrato de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida na forma de um sal cloridrato for "administrada em uma dosagem de cerca de 250 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 279 mg do sal cloridrato de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida na forma de um sal cloridrato for "administrada em uma dosagem de cerca de 300 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 334 mg do sal cloridrato de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida. Adicionalmente, se (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida na forma de um sal cloridrato for "administrada em uma dosagem de cerca de 400 mg" na forma de comprimido, o comprimido conterá cerca de 446 mg do sal cloridrato de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida.

[030] Também são fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 compreende administração de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, a um sujeito, em que o sujeito que não está

recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

[031] Em algumas modalidades, o método compreende ainda determinar se o sujeito está recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Se o sujeito estiver recebendo tratamento com um inibidor de UGT, o sujeito pode ser instruído a interromper o tratamento com o inibidor de UGT antes de iniciar o tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Entretanto, se o sujeito não estiver recebendo tratamento com um inibidor de UGT, o sujeito pode ser instruído a não iniciar o tratamento com um inibidor de UGT enquanto recebe tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[032] Em algumas modalidades, um sujeito que está recebendo tratamento com um inibidor de UGT é instruído a parar de usar o inibidor de UGT antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Por exemplo, o sujeito pode ser instruído a parar de usar o inibidor de UGT pelo menos três semanas antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Da mesma forma, o sujeito pode ser instruído a parar de usar o inibidor de UGT pelo menos duas semanas antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Alternativamente, o sujeito pode ser instruído a parar de usar o inibidor de UGT pelo menos uma semana antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[033] Também são fornecidos neste documento métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 pela administração de

(5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, a um sujeito recebendo tratamento com um inibidor de UGT.

[034] Em algumas dessas modalidades, a dosagem do sujeito de (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é reduzida em pelo menos 30% em relação ao que teria sido se o sujeito não estivesse usando um inibidor de UGT. Alternativamente, a dosagem do sujeito de (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode ser reduzida em pelo menos 50% em relação ao que teria sido se o sujeito não estivesse usando um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a dosagem do sujeito de (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode ser uma dosagem de 250 mg TID.

[035] Em algumas modalidades, a dosagem de (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida administrada a um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT (por exemplo, como usado para determinar a dosagem de (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida a ser administrada a um sujeito que está recebendo tratamento com um inibidor de UGT) é a dosagem que seria prescrita por um médico de acordo com as diretrizes de prescrição (como as encontradas em um rótulo da FDA). Em certas modalidades, a dosagem de um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT é uma das dosagens descritas em outra parte deste documento. Por exemplo, em certas modalidades, a dosagem de um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT é de cerca de 150 mg a cerca de 400 mg, *por exemplo*, cerca de 200 mg a cerca de 400 mg, cerca de 250 mg a cerca de 400 mg, cerca de 300 mg a cerca de 400 mg, cerca de 350 mg a cerca de 400 mg, cerca de 150 mg a cerca de 350 mg, cerca de 150 mg a cerca de 300 mg, cerca de 150 mg a cerca de 250 mg ou cerca de 150 mg a cerca de 200 mg. Em modalidades específicas, a dosagem de um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT é de cerca de 150

mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg, cerca de 350 mg ou cerca de 400 mg. Em modalidades preferenciais, a dosagem de um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT é de cerca de 150 mg, cerca de 200 mg, cerca de 250 mg, cerca de 300 mg ou cerca de 400 mg.

[036] Em certas modalidades, os métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 (como radiculopatia lombossacral dolorosa) compreendem a administração de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, a uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 350 mg BID para um sujeito recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a dosagem é de cerca de 50 mg BID, cerca de 75 mg BID, cerca de 100 mg BID, cerca de 150 mg BID, cerca de 200 mg BID ou cerca de 350 mg BID.

[037] Em certas modalidades, os métodos de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 (como neuralgia do trigêmeo) compreendem a administração de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg TID para um sujeito recebendo tratamento com um inibidor de UGT. Em certas modalidades, a dosagem é de cerca de 50 mg TID, cerca de 75 mg TID, cerca de 100 mg TID, cerca de 150 mg TID ou cerca de 250 mg TID.

[038] Em certas modalidades para o tratamento de um sujeito que está recebendo tratamento com um inibidor de UGT, o método compreende instruir o sujeito a diminuir a dosagem do inibidor de UGT antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Por exemplo, o sujeito pode ser instruído a diminuir a dosagem do inibidor de UGT pelo menos três semanas antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Da mesma forma, o sujeito pode ser instruído a diminuir a

dosagem do inibidor de UGT pelo menos duas semanas antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Alternativamente, o sujeito pode ser instruído a diminuir a dosagem do inibidor de UGT pelo menos uma semana antes de iniciar a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em certas modalidades, o método compreende instruir o sujeito a interromper o tratamento com o inibidor de UGT.

[039] Exemplos de inibidores de UGT adequados incluem, mas não estão limitados a canagliflozina, dapagliflozina, ácido mefenâmico, probenecida, diclofenaco, quinidina, fluconazol e ácido valproico. Em modalidades preferenciais, o inibidor de UGT é ácido valproico.

[040] Em certas modalidades, a referida doença ou condição é dor. Por exemplo, a doença ou condição pode ser dor inflamatória crônica (*por exemplo*, dor associada à artrite reumatoide, osteoartrite, espondilite reumatoide, artrite gotosa e artrite juvenil); dor musculoesquelética; dor lombar e cervical; entorses e distensões; dor neuropática; dor simpaticamente mantida; miosite; dor associada ao câncer e fibromialgia; dor associada à enxaqueca; dor associada a influenza ou outras infecções virais, como o resfriado comum; febre reumática; dor associada a distúrbios funcionais do intestino, como dispepsia sem úlcera, dor no peito não cardíaca e síndrome do intestino irritável; dor associada a isquemia miocárdica; dor pós-operatória; dor de cabeça; dor de dente; e dismenorreia.

[041] Em algumas modalidades, a dor é dor neuropática. As síndromes de dor neuropática podem se desenvolver após lesão neuronal e a dor resultante pode persistir por meses ou anos, mesmo após a lesão original ter cicatrizado. Lesões neuronais podem ocorrer nos nervos periféricos, raízes dorsais, medula espinhal ou em certas regiões do cérebro. As síndromes neuropáticas da dor são tradicionalmente classificadas de acordo com a doença ou evento que as precipitou. Em certas

modalidades, a dor neuropática é selecionada dentre: neuropatia diabética; ciática; dor lombar inespecífica; radiculopatia lombossacral dolorosa; dor de esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigêmeo; eritromelalgia; neuropatia de fibras pequenas; e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas. Essas condições são difíceis de tratar e, embora se saiba que vários fármacos têm eficácia limitada, o controle completo da dor raramente é alcançado. Os sintomas da dor neuropática são incrivelmente heterogêneos e são frequentemente descritos como tiro espontâneo e dor lancinante, ou dor contínua e ardente. Além disso, a dor neuropática inclui dor associada a sensações normalmente não dolorosas, como "fisgadas e agulhadas" (parestesias e disestesias), aumento da sensibilidade ao toque (hiperestesia), sensação dolorosa após estimulação inócua (alodinia dinâmica, estática ou térmica), aumento da sensibilidade a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fria, mecânica), sensação contínua de dor após a remoção da estimulação (hiperpatia) ou ausência ou déficit nas vias sensoriais seletivas (hipoalgesia).

[042] Em modalidades preferenciais, a dor neuropática é selecionada dentre neuralgia do trigêmeo, radiculopatia lombossacral dolorosa, eritromelalgia e neuropatia de fibras pequenas. Nas modalidades mais preferenciais, a dor neuropática é neuralgia do trigêmeo ou radiculopatia lombossacral dolorosa.

[043] Em algumas modalidades, a doença ou condição é um distúrbio inflamatório, como uma doenças da pele (*por exemplo*, queimaduras solares, queimaduras, eczema, dermatite, psoríase); doenças oftálmicas; distúrbios pulmonares (*por exemplo*, asma, bronquite, enfisema, rinite alérgica, rinite não alérgica, tosse, síndrome do desconforto respiratório, doença dos criadores de pombos, pulmão do agricultor, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD)); distúrbios do trato gastrointestinal (*por exemplo*, doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca, ileíte regional, síndrome do intestino irritável, doença inflamatória do intestino,

doença do refluxo gastroesofágico); ou outras condições com um componente inflamatório, como enxaqueca, esclerose múltipla, isquemia miocárdica.

[044] Sem desejar estar vinculado à teoria, outras doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de Nav1.7 e/ou outros subtipos de canais de sódio dependentes de voltagem são selecionadas da lista que consiste nos [números entre parênteses após as doenças listadas abaixo referem-se ao código de classificação em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª Edição, publicado pela American Psychiatric Association (DSM-IV) e/ou o International Classification of Diseases, 10ª Edição (ICD-10)]:

i) Depressão e transtornos do humor, incluindo Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco, Episódio Misto e Episódio Hipomaníaco; Transtornos Depressivos, incluindo Transtorno Depressivo Maior, Transtorno Distímico (300.4), Transtorno Depressivo Não Especificado de Outra Forma (311); Transtornos bipolares, incluindo Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II (Episódios Depressivos Maiores Recorrentes com Episódios Hipomaníacos) (296.89), Transtorno Ciclotímico (301.13) e Transtorno Bipolar Não Especificado de Outra Forma (296.80); Outros Transtornos do Humor, incluindo Transtorno do Humor Devido a uma Condição Médica Geral (293.83), que inclui os subtipos com Características Depressivas, com Episódio Depressivo Maior com Características Maníacas e com Características Mistas), Transtorno do Humor Induzido por Substância (incluindo os subtipos com Características Depressivas, com Características Maníacas e com Características Mistas) e Transtorno do Humor Não Especificado de Outra Forma (296.90);

ii) Esquizofrenia, incluindo os subtipos de Tipo Paranoico (295.30), Tipo Desorganizado (295.10), Tipo Catatônico (295.20), Tipo Não Diferenciado (295.90) e Tipo Residual (295.60); Transtorno Esquizofreniforme (295.40); Transtorno Esquizoafetivo (295.70), incluindo os subtipos de Tipo Bipolar e Tipo Depressivo; Transtorno Delirante (297.1), incluindo os subtipos de Tipo Erotomaníaco, Tipo

Grandioso, Tipo Ciumento, Tipo Persecutório, Tipo Somático, Tipo Misto e Tipo Não Especificado; Transtorno Psicótico Breve (298.8); Transtorno Psicótico Compartilhado (297.3); Transtorno Psicótico Devido a uma Condição Médica Geral, incluindo os subtipos Com Delírios e Alucinações; Transtorno Psicótico Induzido por Substância, incluindo os subtipos Com Delírios (293.81) e Com Alucinações (293.82); e Transtorno Psicótico Não Especificado de Outra Forma (298.9);

iii) Transtornos de ansiedade, incluindo Ataque de Pânico; Transtorno do Pânico, incluindo Transtorno do Pânico sem Agorafobia (300.01) e Transtorno do Pânico com Agorafobia (300.21); Agorafobia; Agorafobia sem Histórico de Transtorno do Pânico (300.22), Fobia Específica (300.29, antiga Fobia Simples), incluindo os subtipos de Tipo Animal, Tipo Ambiente Natural, Tipo de Lesão por Injeção de Sangue, Tipo Situacional e Outro Tipo), Fobia Social (Transtorno de Ansiedade Social, 300.23), Transtorno Obsessivo-Compulsivo (300.3), Transtorno de Estresse Pós-Traumático (309.81), Transtorno de Estresse Agudo (308.3), Transtorno de Ansiedade Generalizada (300.02), Transtorno de Ansiedade Devido a uma Condição Médica Geral (293.84), Transtorno de Ansiedade Induzida por Substância, Transtorno de Ansiedade de Separação (309.21), Transtornos de Ajuste com Ansiedade (309.24) e Transtorno de Ansiedade Não Especificado de Outra Forma (300.00);

iv) Transtornos relacionados ao uso de substâncias, incluindo Distúrbios por Uso de Substâncias, como Dependência de Substância, Desejo de Substância e Abuso de Substância; Distúrbios Induzidos por Substâncias, como Intoxicação por Substância, Abstinência de Substância, Delírio Induzido por Substância, Demência Persistente Induzida por Substância, Distúrbio Amnésico Persistente Induzido por Substância, Transtorno Amnésico Persistente Induzido por Substância, Distúrbio Psicótico Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Distúrbio de Humor Induzido por Substância, Disfunção Sexual Induzida por Substância, Distúrbio do Sono Induzido por Substância e Distúrbio de Percepção

Persistente por Alucinogênio (Flashbacks); Distúrbios Relacionados ao Álcool, como Dependência de Álcool (303.90), Abuso de Álcool (305.00), Intoxicação por Álcool (303.00), Abstinência de Álcool (291.81), Delírio de Intoxicação Alcoólica, Delírio de Abstinência Alcoólica, Demência Persistente Induzida por Álcool, Transtorno Amnésico Persistente Induzido por Álcool, Transtorno Psicótico Induzido por Álcool, Transtorno do Humor Induzido por Álcool, Transtorno de Ansiedade Induzida por Álcool, Disfunção Sexual Induzida por Álcool, Distúrbio do Sono Induzido por Álcool e Transtorno Relacionado a Álcool Não Especificado de Outra Forma (291.9); Distúrbios relacionados à Anfetamina (ou Semelhantes a Anfetamina), como Dependência de Anfetamina (304.40), Abuso de Anfetamina (305.70), Intoxicação por Anfetamina (292.89), Abstinência de Anfetamina (292.0), Delírio de Intoxicação por Anfetamina, Transtorno Psicótico Induzido por Anfetamina, Transtorno do Humor Induzido por Anfetamina, Transtorno de Ansiedade Induzida por Anfetamina, Disfunção Sexual Induzida por Anfetamina, Distúrbio do Sono Induzido por Anfetamina e Distúrbio Relacionado a Anfetamina Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios relacionados à Cafeína, como Intoxicação por Cafeína (305.90), Distúrbio de Ansiedade Induzida por Cafeína, Distúrbio do Sono Induzido por Cafeína e Distúrbio Relacionado à Cafeína Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Cannabis, como Dependência de Cannabis (304.30), Abuso de Cannabis (305.20), Intoxicação por Cannabis (292.89), Delírio de Intoxicação por Cannabis, Transtorno Psicótico Induzido por Cannabis, Distúrbio de Ansiedade Induzida por Cannabis e Distúrbio Relacionado a Cannabis Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados à Cocaína, como Dependência de Cocaína (304.20), Abuso de Cocaína (305.60), Intoxicação por Cocaína (292.89), Abstinência de Cocaína (292.0), Delírio de Intoxicação por Cocaína, Distúrbio Psicótico Induzido por Cocaína, Transtorno do Humor Induzido por Cocaína, Transtorno de Ansiedade Induzida por Cocaína, Disfunção Sexual Induzida por Cocaína, Distúrbio do Sono

Induzido por Cocaína e Transtorno Relacionado à Cocaína Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtornos Relacionados a Alucinógeno, como Dependência de Alucinógenos (304.50), Abuso de Alucinógenos (305.30), Intoxicação por Alucinógenos (292.89), Transtorno de Percepção Persistente por Alucinógenos (Flashbacks) (292.89), Delírio de Intoxicação por Alucinógenos, Transtorno Psicótico Induzido por Alucinógenos, Transtorno do Humor Induzido por Alucinógenos, Transtorno de Ansiedade Induzida por Alucinógeno e Transtorno Relacionado a Alucinógeno Não Especificado de Outra Forma (292.9); Distúrbios Relacionados a Inalantes, como Dependência de Inalantes (304.60), Abuso de Inalantes (305.90), Intoxicação por Inalantes (292.89), Delírio de Intoxicação por Inalantes, Demência Persistente Induzida por Inalantes, Transtorno Psicótico Induzido por Inalantes, Transtorno do Humor Induzido por Inalantes, Transtorno de Ansiedade Induzida por Inalantes e Transtorno Relacionado a Inalantes Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtornos Relacionados à Nicotina, como Dependência de Nicotina (305.1), Abstinência de Nicotina (292.0) e Transtorno Relacionado à Nicotina Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtornos Relacionados a Opióide, como Dependência de Opióide (304.00), Abuso de Opióide (305.50), Intoxicação por Opióide (292.89), Abstinência de Opióide (292.0), Delírio de Intoxicação por Opióide, Transtorno Psicótico Induzido por Opióide, Transtorno de Humor Induzido por Opióide, Disfunção Sexual Induzida por Opióide, Distúrbio do Sono Induzido por Opióides e Transtorno Relacionado a Opióides Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtornos Relacionados à Fenciclidina (ou Similares a Fenciclidina), como Dependência de Fenciclidina (304.60), Abuso de Fenciclidina (305.90), Intoxicação por Fenciclidina (292.89), Delírio por Intoxicação por Fenciclidina, Transtorno Psicótico Induzido por Fenciclidina, Transtorno do Humor Induzido por Fenciclidina, Transtorno de Ansiedade Induzida por Fenciclidina e Transtorno Relacionado a Fenciclidina Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtornos Relacionados a Sedativos,

Hipnóticos ou Ansiolíticos, como Dependência de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (304.10), Abuso de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (305.40), Intoxicação por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (292.89), Abstinência de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos (292.0), Delírio de Intoxicação por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Delírio de Abstinência de Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Demência Persistente Hipnótica ou Ansiolítica, Transtorno Amnésico Persistente Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno Psicótico Induzido por Sedativo, Hipnótico ou Ansiolítico, Transtorno do Humor Induzido por Hipnóticos, Sedativos ou Ansiolíticos, Transtorno de Ansiedade Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Disfunção Sexual Induzida por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos, Distúrbio do Sono Induzido por Sedativos, Hipnóticos ou Ansiolíticos e Transtorno Relacionado a Hipnóticos, Sedativos ou Ansiolíticos Não Especificado de Outra Forma (292.9); Transtorno Relacionado à Polissubstância, como Dependência de Polissubstância (304.80); e outros Transtornos Relacionados a Substâncias (ou Desconhecidos), como Esteroides Anabolizantes, Inalantes de Nitrato e Óxido Nitroso;

v) Aprimoramento da cognição, incluindo o tratamento de comprometimento cognitivo em outras doenças, como esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão, outros transtornos psiquiátricos e condições psicóticas associadas ao comprometimento cognitivo, *por exemplo*, doença de Alzheimer;

vi) Distúrbios do sono, incluindo distúrbios primários do sono, como Dissonias como Insônia Primária (307.42), Hipersonia Primária (307.44), Narcolepsia (347), Distúrbios do Sono relacionados à Respiração (780.59), Distúrbios do Sono Relacionados ao Ritmo Circadiano (307.45) e Dissonia Não Especificada de Outro Modo (307.47); Distúrbios Primários do Sono, como Parassonias, como Transtorno do Pesadelo (307.47), Transtorno do Terror do Sono (307.46), Transtorno do Sonambulismo (307.46) e Parassonia Não Especificada de Outro Modo (307.47); Distúrbios do Sono Relacionados a Outro Transtorno Mental, como Insônia

Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.42) e Hipersonia Relacionada a Outro Transtorno Mental (307.44); Distúrbio do Sono Devido a uma Condição Médica Geral, em particular distúrbios do sono associados a doenças como transtornos neurológicos, dor neuropática, síndrome das pernas inquietas, doenças cardíacas e pulmonares; e Distúrbio do Sono Induzido por Substância, incluindo os subtipos de Tipo de Insônia, Tipo de Hipersonia, Tipo de Parassonia e Tipo Misto; apneia do sono e síndrome do jet-lag;

vii) distúrbios alimentares, como a Anorexia Nervosa (307.1), incluindo os subtipos de Tipo Restritivo e Tipo de Compulsão Alimentar/Purga; Bulimia Nervosa (307.51), incluindo os subtipos de Tipo de Purga e Tipo de Não Purga; Obesidade; Transtorno Alimentar Compulsivo; Transtorno de Compulsão Alimentar; e Transtorno Alimentar Não especificado de Outra Forma (307.50);

viii) Transtornos do Espectro do Autismo, incluindo Transtorno Autístico (299.00), Transtorno de Asperger (299.80), Transtorno de Rett (299.80), Transtorno Desintegrativo da Infância (299.10) e Transtorno Pervasivo Não Especificado de Outra Forma (299.80, incluindo Autismo Atípico);

ix) Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade incluindo os subtipos de Tipo Combinado de Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (314.01), Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Predominantemente de Tipo Desatento (314.00), Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Tipo Hiperativo-Impulso (314.01) e Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade Não Especificado de Outra Forma (314.9); Transtorno Hipercinético; Transtornos de Comportamento Disruptivo, como Transtorno de Conduta, incluindo os subtipos de tipo de início na infância (321.81), Tipo de Início no Adolescente (312.82) e Início Não Especificado (312.89), Transtorno Desafiador Opositivo (313.81) e Transtorno de Comportamento Disruptivo Não Especificado de Outra Forma; e Distúrbios do Tique, como o Transtorno de Tourette (307.23);

x) Transtornos da Personalidade, incluindo os subtipos Transtorno da Personalidade Paranoide (301.0), Transtorno da Personalidade Esquizoide (301.20), Transtorno da Personalidade Esquizotípica (301.22), Transtorno da Personalidade Antissocial (301.7), Transtorno da Personalidade Borderline (301.83), Transtorno da Personalidade Histriônica (301.50), Transtorno da Personalidade Narcisista (301.81), Transtorno da Personalidade Esquiva (301.82), Transtorno da Personalidade Dependente (301.6), Transtorno da Personalidade Obsessivo-Compulsiva (301.4) e Transtorno da Personalidade Não Especificado de Outro Modo (301.9);

xi) Disfunções sexuais, incluindo Transtornos do Desejo Sexual, como Transtorno do Desejo Sexual Hipoativo (302.71) e Transtorno de Aversão Sexual (302.79); transtornos de excitação sexual, como Transtorno de Excitação Sexual Feminina (302.72) e Transtorno Erétil Masculino (302.72); transtornos orgásmicos tais como Transtorno Orgásmico Feminino (302.73), Transtorno Orgásmico Masculino (302.74) e Ejaculação Precoce (302.75); transtorno de dor sexual como Dispareunia (302.76) e Vaginismo (306.51); Disfunção Sexual Não Especificada de Outra Forma (302.70); parafilias como Exibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Frotteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo Sexual (302.83), Sadismo Sexual (302.84), Fetichismo Transvéstico (302.3), Voyeurismo (302.82) e Parafilia Não Especificada de Outra Forma (302.9); transtornos de identidade de gênero, como Transtorno de Identidade de Gênero em Crianças (302.6) e Transtorno de Identidade de Gênero em Adolescentes ou Adultos (302.85); e Transtorno Sexual Não Especificado de Outra Forma (302.9); e

xii) Transtorno de controle impulsivo, incluindo: Transtorno Explosivo Intermitente (312.34), Cleptomania (312.32), Jogo Patológico (312.31), Piromania (312.33), Tricotilomania (312.39), Transtornos de Controle de Impulsos Não Especificados (312.3), Compulsão Alimentar, Compra Compulsiva, Comportamento Sexual Compulsivo e Acumulação Compulsiva.

[045] Em algumas modalidades, as doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de Nav1.7 e/ou outros canais de sódio dependentes de voltagem são depressão ou transtornos de humor.

[046] Em outras modalidades, as doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de Nav1.7 e/ou outros canais de sódio dependentes de voltagem são transtornos relacionados a substâncias.

[047] Em ainda outras modalidades, as doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de Nav1.7 e/ou outros canais de sódio dependentes de voltagem são Transtornos Bipolares (incluindo Transtorno Bipolar I, Transtorno Bipolar II (*ou seja*, Episódios Depressivos Maiores Recorrentes com Episódios Hipomaniacos) (296.89), Transtorno Ciclotímico (301.13) ou Transtorno Bipolar Não Especificado de Outra Forma (296.80)).

[048] Em ainda outras modalidades, as doenças ou condições que podem ser mediadas pela modulação de Nav1.7 e outros canais de sódio dependentes de voltagem são Transtornos Relacionados à Nicotina, como Dependência de Nicotina (305.1), Abstinência de Nicotina (292.0) ou Transtorno Relacionado à Nicotina Não Especificado de Outra Forma (292.9).

[049] Em algumas modalidades, a doença ou condição é epilepsia, *por exemplo*, epilepsia pós-traumática, transtornos obsessivos compulsivos (TOC), distúrbios do sono (incluindo distúrbios do ritmo circadiano, insônia e narcolepsia), tiques (*por exemplo*, síndrome de Gilles de la Tourette), ataxias, rigidez muscular (espasticidade) e disfunção da articulação temporomandibular. Em outras modalidades, a doença ou condição é hiperreflexia da bexiga após inflamação da bexiga.

[050] Em ainda outras modalidades, a doença ou condição é selecionada dentre doenças neurodegenerativas e neurodegeneração, tais como demência, particularmente demência degenerativa (incluindo demência senil, doença de

Alzheimer, doença de Pick, coreia de Huntington, doença de Parkinson e doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de neurônio motor). A (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, também pode ser útil para o tratamento de esclerose lateral amiotrófica (ELA) ou neuroinflamação.

[051] Em ainda outras modalidades, a doença ou condição é neuroproteção, tal como para a inibição e/ou tratamento da neurodegeneração após acidente vascular cerebral, parada cardíaca, derivação pulmonar, lesão cerebral traumática, lesão da medula espinhal ou similares.

[052] Em algumas modalidades, a doença ou condição é zumbido.

[053] Em algumas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada em combinação com um ou mais medicamentos terapêuticamente eficazes. Em algumas destas modalidades, um ou mais medicamentos terapêuticamente eficazes compreendem um analgésico. Por exemplo, tais analgésicos incluem, por exemplo, inibidores da COX-2 (ciclo-oxigenase-2), como celecoxibe, deracoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, COX-189 ou 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanossulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-*b*]piridazina (WO 99/012930); inibidores de 5-lipoxigenase; NSAIDs (fármacos anti-inflamatórios não esteroides), como diclofenaco, indometacina, nabumetona ou ibuprofeno; bisfosfonatos, antagonistas do receptor de leucotrieno; DMARDs (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença), como o metotrexato; agonistas do receptor de adenosina A1; bloqueadores dos canais de sódio, tais como lamotrigina; moduladores de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), como antagonistas de receptores de glicina ou memantina; ligantes para a $\alpha 2\delta$ -subunidade de canais de cálcio dependentes de voltagem, como gabapentina, pregabalina e solzira; antidepressivos tricíclicos tais como amitriptilina; fármacos antiepilépticos; inibidores de colinesterase tais como galantamina; inibidores de captação mono-

aminérgicos tais como venlafaxina; analgésicos opioides; anestésicos locais; agonistas 5HT₁, tais como triptanos, por exemplo sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano, eletriptano, frovatriptano, almotriptano ou rizatriptano; moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina (nACh); moduladores de receptores de glutamato, por exemplo moduladores do subtipo NR2B; ligantes receptores; EP₄; ligantes receptores de EP₂; ligantes receptores de EP₃; agonistas de EP₄ e agonistas de EP₂; antagonistas de EP₄; antagonistas de EP₂ e antagonistas de EP₃; ligantes de receptores canabinoides; ligantes do receptor de bradicinina; ligantes do receptor vaniloide ou do Potencial Transitório do Receptor (TRP); e ligantes do receptor purinérgico, incluindo antagonistas em P2X₃, P2X_{2/3}, P2X₄, P2X₇ ou P2X_{4/7}; abridores de canais KCNQ/Kv7, como retigabina; inibidores de COX-2 adicionais são divulgados nas Patentes US Nos. 5,474,995, US 5,633,272, US 5,466,823, US 6,310,099 e US 6,291,523; e em WO 96/25405, WO 97/38986, WO 98/03484, WO 97/14691, WO 99/12930, WO 00/26216, WO 00/52008, WO 00/38311, WO 01/58881 e WO 02/18374.

[054] Em algumas modalidades, os métodos divulgados neste documento compreendem a administração conjunta de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um ou mais analgésicos (*por exemplo*, tramadol ou amitriptilina), fármacos anticonvulsivantes (*por exemplo*, gabapentina, neurontin ou pregabalina (*ou seja*, Lyrica)) ou fármacos antidepressivos (*por exemplo*, duloxetina (*ou seja*, Cymbalta) ou venlafaxina). A quantidade terapêuticamente eficaz de co-terapia, compreendendo a administração de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e pelo menos um fármaco analgésico, anticonvulsivante ou antidepressivo adequado seria a quantidade de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi)fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e a quantidade de fármacos analgésicos, anticonvulsivantes ou

antidepressivos adequados que, quando tomados em conjunto ou sequencialmente, têm um efeito combinado que é terapeuticamente eficaz. Adicionalmente, será reconhecido pelos versados na técnica que, no caso de terapia conjunta, a quantidade de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e/ou a quantidade de fármaco analgésico, anticonvulsivante ou antidepressivo adequado pode ou não ser terapeuticamente eficaz se administrado separadamente nessa quantidade.

[055] A “administração” ou “administração de” uma substância, um composto ou um agente a um sujeito pode ser realizada usando um de uma variedade de métodos conhecidos pelos versados na técnica. Por exemplo, um composto ou agente pode ser administrado por via intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, ocular, sublingual, oral (por ingestão), intranasal (por inalação), intraespinhal, intracerebral e transdérmica (por absorção, *por exemplo*, através de um duto cutâneo). Um composto ou agente também pode ser adequadamente introduzido por dispositivos poliméricos recarregáveis ou biodegradáveis ou outros dispositivos, *por exemplo*, adesivos e bombas ou formulações, que fornecem a liberação prolongada, lenta ou controlada do composto ou agente. A administração pode ser realizada, por exemplo, uma vez, uma pluralidade de tempos e/ou sobre um ou mais períodos prolongados.

[056] Os métodos adequados para administrar uma substância, um composto ou um agente a um sujeito também dependerão, por exemplo, da idade e/ou condição física do sujeito e das propriedades químicas e biológicas do composto ou agente (*por exemplo*, solubilidade, digestibilidade, biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade). Em algumas modalidades, um composto ou um agente é administrado por via oral, *por exemplo*, a um sujeito por ingestão. Em algumas modalidades, o composto ou agente administrado por via oral está em uma formulação de liberação prolongada ou de liberação lenta, ou administrado usando um dispositivo para essa liberação lenta

ou prolongada.

[057] Conforme usada neste documento, a frase "administração conjunta" se refere a qualquer forma de administração de dois ou mais agentes terapêuticos diferentes de modo a que o segundo composto seja administrado enquanto o agente terapêutico administrado anteriormente ainda estiver em efeito no corpo (*por exemplo*, os dois agentes estão simultaneamente em efeito no paciente, o que pode incluir efeitos sinérgicos dos dois agentes). Por exemplo, os diferentes compostos terapêuticos podem ser administrados na mesma formulação ou em formulações separadas, em simultâneo ou sequencialmente. Assim, um sujeito que recebe esse tratamento pode se beneficiar de um efeito combinado de diferentes agentes terapêuticos.

[058] Quando (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e o(s) agente(s) analgésico(s), anticonvulsivante(s) ou antidepressivo(s) são administrados em formas de dosagem separadas, o número de dosagens administradas por dia para cada composto pode ser o mesmo ou diferente. (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e o(s) agente(s) analgésico(s), anticonvulsivante(s) ou antidepressivo(s) podem ser administrados por vias de administração iguais ou diferentes. Exemplos de métodos adequados de administração incluem, mas não estão limitados a, vias oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutânea (sc), intranasal, transdérmica e retal. (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, também pode ser administrada diretamente ao sistema nervoso incluindo, mas não se limitando a, vias de administração intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinhal e/ou peri-espinhal por distribuição via agulhas e/ou cateteres intracranianos ou intravertebrais com ou sem dispositivos de bomba. (5R)-5-(4-{{(2-fluorofenil)metil}oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um

sal farmacologicamente aceitável da mesma, e o(s) agente(s) analgésico(s), anticonvulsivante(s) ou antidepressivo(s) podem ser administrados de acordo com regimes simultâneos ou alternados, ao mesmo tempo ou em momentos diferentes durante o curso da terapia, simultaneamente em formas divididas ou únicas.

[059] Em uma modalidade, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é administrada por via oral.

[060] Também é fornecido neste documento a (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7, em que o medicamento é para administração a um sujeito que não está recebendo tratamento com um inibidor de UGT.

[061] Também é fornecido neste documento o uso de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7, em que o medicamento é para administração de acordo com um regime que exclui o tratamento conjunto com um inibidor de UGT.

[062] Também é fornecida neste documento uma composição que compreende (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um inibidor de UGT, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7.

[063] Também é fornecido neste documento o uso de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, para o tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 em conjunto com um inibidor de UGT.

[064] O termo "sujeito", conforme usado neste documento, refere-se a um animal humano ou não humano. O termo "sujeito", portanto, inclui mamíferos, como humanos, primatas, animais de criação (incluindo bovinos, suínos, *etc.*), animais de companhia (*por exemplo*, caninos, felinos, *etc.*) e roedores (*por exemplo*, camundongos e ratos).

[065] "Tratar" uma condição ou paciente refere-se a medidas para obter resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Conforme usado neste documento, e como bem entendido na técnica, "tratamento" é uma abordagem para obtenção de resultados benéficos ou desejados, incluindo resultados clínicos. Resultados clínicos benéficos ou desejados podem incluir, mas não estão limitados a, melhora ou alívio de um ou mais dos sintomas ou condições, diminuição da extensão da doença, estado da doença estabilizado (*isto é*, sem piora), prevenir que a doença se espalhe, retardamento ou diminuição da progressão da doença, melhora ou palição do estado da doença e remissão (tanto parcial quanto total), quer sejam detectáveis ou indetectáveis. "Tratamento" pode significar também prolongar a sobrevida em relação à sobrevida esperada se não receberem tratamento.

[066] O termo "prevenção" é reconhecido na técnica e, quando usado em relação a uma condição, tal como uma recorrência local (*por exemplo*, dor) é bem compreendido na técnica e inclui a administração de uma composição que reduz a frequência ou atrasa o surgimento de sintomas de uma condição médica em um sujeito em relação a um sujeito que não recebe a composição. Assim, a prevenção de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7 inclui, por exemplo, reduzir a quantidade de dor experimentada por sujeitos que recebem um tratamento profilático em relação a uma população de controle não tratada e/ou atrasar a dor experimentada por sujeitos em um população tratada versus uma população controle não tratada, *por exemplo*, por uma quantidade estatisticamente e/ou clinicamente significativa.

[067] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou uma "dose terapeuticamente eficaz" de um fármaco ou agente é uma quantidade de um fármaco ou agente que, quando administrado a um sujeito, terá o efeito terapêutico pretendido. O efeito terapêutico total não ocorre necessariamente por administração de uma dose, e pode ocorrer somente após a administração de uma série de doses. Assim, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser administrada em uma ou mais administrações. A quantidade efetiva precisa necessária para um sujeito dependerá, por exemplo, do tamanho, saúde e idade do sujeito e da natureza e extensão da condição sendo tratada, como dor, *por exemplo*, dor neuropática. O trabalhador versado na técnica pode determinar prontamente a quantidade efetiva para uma determinada situação por experimentação de rotina.

[068] (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, pode ser administrada como o produto químico bruto, mas o ingrediente ativo é preferencialmente formulado em um composição farmacêutica. Assim, em algumas modalidades, (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, é administrado como uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais carreadores, diluentes e/ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[069] (5R)-5(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida pode ser administrada na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. O sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula (I) pode ser, por exemplo, um sal de adição ácida não tóxico formado com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico e fosfórico, com ácidos carboxílicos ou com ácidos organossulfônicos. Exemplos incluem os sais HCl, HBr, HI, sulfato ou bissulfato, nitrato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartarato, gluconato, camsilato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato. Para revisões

sobre sais farmacêuticos adequados, ver Berge *et al* (1977) J. Pharm Sci. 66, 1-19; PL Gould (1986) International Journal of Pharmaceutics, 33, 201-217; e Bighley *et al*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc, New York 1996, Volume 13, páginas 453-497.

[070] Em certas modalidades, (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida é fornecida como um sal cloridrato.

[071] O carreador, diluente e/ou excipiente deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não prejudicial para o seu receptor.

[072] Conforme usado neste documento, o termo "composição" se destina a englobar um produto que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, de combinações dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

[073] Uma vez que a (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, descrito neste documento é destinado ao uso em composições farmacêuticas, será prontamente entendido que é preferencialmente fornecido na forma substancialmente pura, por exemplo, pelo menos 60% puro, mais adequadamente pelo menos 75% puro e preferencialmente pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% puro (% são dadas em uma base de peso por peso). As preparações impuras de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida podem ser usadas para preparar as formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas.

[074] Composições farmacêuticas contendo (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, como o ingrediente ativo pode ser preparado misturando intimamente (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, com um carreador farmacêutico, *por exemplo*, de acordo com

técnicas convencionais de composição farmacêutica. Estes procedimentos podem envolver mistura, granulação e compressão, ou dissolução dos ingredientes como adequado para a preparação desejada.

[075] A (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, pode ser administrada em formas de dosagem convencionais preparadas combinando (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, com carreadores ou diluentes farmacêuticos padrão de acordo com procedimentos convencionais bastante conhecidos na técnica. Estes procedimentos podem envolver a mistura, granulação e compressão ou dissolução dos ingredientes conforme apropriado para a preparação desejada.

[076] (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, pode ser administrado por qualquer método adequado, *por exemplo*, por administração oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, retal ou transdérmica, e as composições farmacêuticas adaptadas em conformidade, para administração a mamíferos, incluindo humanos. Em algumas modalidades, a (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou sal da mesma é administrado por via oral.

[077] (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, pode ser formulada como líquidos ou sólidos, *por exemplo*, como xaropes, suspensões, emulsões, comprimidos, cápsulas ou pastilhas.

[078] As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas para os olhos e colírios ou gotas para os ouvidos, curativos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados, tais como conservantes, solventes para auxiliar a penetração do fármaco e emolientes em pomadas e cremes.

[079] As formulações tópicas podem também conter carreadores convencionais compatíveis, tal como, bases de creme ou pomada, e etanol ou álcool oleílico para loções. Tais carreadores podem estar presentes desde cerca de 1% até cerca de 98% da formulação. Mais geralmente, eles formarão até cerca de 80% da formulação.

[080] Uma formulação líquida geralmente consistirá em uma suspensão ou solução do ingrediente ativo em um carreador líquido adequado, *por exemplo*, um solvente aquoso, como água, etanol ou glicerina, ou um solvente não aquoso, como polietileno glicol ou um óleo. A formulação também pode conter um agente de suspensão, conservante, aromatizante e/ou corante.

[081] Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinilpirrolidona; excipientes, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata; ou agentes umectantes aceitáveis tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes emulsificantes, por exemplo lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis),

por exemplo óleo de amêndoa, ésteres oleosos como glicerina, propileno glicol ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metil ou propil ou ácido sórbico e, se desejado, agentes aromatizantes ou corantes convencionais.

[082] As composições parentéricas típicas consistem de uma solução ou suspensão do ingrediente ativo em um veículo estéril, preferencialmente água, ou óleo parentericamente aceitável, por exemplo polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de sésamo. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada e depois reconstituída com um solvente adequado imediatamente antes da administração. (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser suspensa ou dissolvida no veículo. Na preparação de soluções (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode ser dissolvida em água para injeção e esterilizada por filtro antes de ser colocada em um frasco ou ampola adequado e vedado.

[083] Vantajosamente, agentes como anestésicos locais, conservantes e agentes tampão podem ser dissolvidos no veículo. Para melhorar a estabilidade, a composição pode ser congelada após o preenchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então selado no frasco para injetáveis e um frasco para injetáveis de água para injeção pode ser fornecido para reconstituir o líquido antes do uso. As suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto que (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, é suspensa no veículo em vez de ser dissolvida e a esterilização não pode ser realizada por filtração. (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode ser esterilizada por exposição a óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente umectante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme de (5R)-5-(4-[[2-

fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

[084] As composições para administração nasal podem convenientemente ser formuladas como aerossóis, gotas, géis e pós. As formulações de aerossol compreendem tipicamente uma solução ou suspensão fina do ingrediente ativo em um solvente aquoso ou não aquoso farmacologicamente aceitável e são usualmente apresentadas em quantidades únicas ou múltiplas em forma estéril em um recipiente selado que pode assumir a forma de um cartucho ou refil para uso com um dispositivo pulverizador. Alternativamente, o recipiente selado pode ser um dispositivo distribuidor descartável, tal como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol equipado com uma válvula de dosagem. Quando a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol, conterá um propulsor que pode ser um gás comprimido, *por exemplo*, ar, ou um propulsor orgânico, como um fluoro-cloro-hidro-carbono ou hidrofluorocarbono. As formas de dosagem de aerossol também podem assumir a forma de pulverizadores.

[085] As composições adequadas para administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, tabletes e pastilhas, em que o ingrediente ativo é formulado com um carreador tal como açúcar e acácia, tragacanto ou gelatina e glicerina. As composições para administração retal estão convenientemente na forma de supositórios contendo uma base de supositório convencional, como manteiga de cacau. As composições adequadas para administração transdérmica incluem pomadas, géis e adesivos.

[086] Em algumas modalidades, a composição está em forma de dose unitária tal como um comprimido, cápsula ou ampola.

EXEMPLOS

[087] A fim de que a invenção descrita neste documento possa ser mais completamente entendida, os exemplos a seguir são apresentados. Os exemplos

descritos neste pedido são oferecidos a fim de ilustrar os compostos, composições farmacêuticas e métodos fornecidos neste documento e não devem ser interpretados como limitativos quanto ao seu escopo.

Materiais e Métodos

Desenho do Estudo (Study Design)

[088] Este foi um estudo de Fase 1, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de dose repetida, cruzado de 2 períodos para investigar o efeito do BII074 300-400 mg bid na pressão arterial ambulatorial (PAA) em participantes saudáveis (Figura 2). O estudo compreendeu: triagem (a ocorrer no máximo 30 dias antes da primeira avaliação inicial); dois períodos de tratamento de 36 dias, cada um precedido por uma consulta de avaliação inicial e separados por um período de eliminação de 7 dias (para minimizar possíveis efeitos de transição); e um período de acompanhamento de 7-14 dias após a última dose. Antes deste estudo, nenhuma mulher havia recebido BII074; por isso, uma sessão de dose única de BII074 no nível de dose de 400 mg também foi realizada em participantes do sexo feminino uma semana antes da consulta de avaliação inicial do período 1. Após esta sessão, previu-se que alguns participantes excediam o limite de PK predefinido (área sob a curva de concentração plasmática-tempo [AUC] 97 µg.h/mL) ao receber 400 mg bid no estado estacionário. Portanto, nas fases subsequentes do estudo, todas as participantes do sexo feminino receberam uma dose menor de 300 mg bid (os do sexo masculino receberam 400 mg bid).

[089] O estudo foi realizado em um centro clínico (Buffalo Clinical Research Center) nos Estados Unidos. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito. O protocolo do estudo, as informações dos participantes e os formulários de consentimento informado foram revisados e aprovados por comitês de ética independentes relevantes ou conselhos de revisão institucionais, e o estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Conferência Internacional de

Harmonização de Boas Práticas Clínicas e os princípios da Declaração de Helsinque.

População do estudo

[090] Os participantes elegíveis eram homens ou mulheres saudáveis com idades entre 18-65 anos. Os seguintes critérios adicionais aplicados para elegibilidade: peso corporal ≥ 50 kg; índice de massa corporal (IMC) na faixa de 19-40,0 kg/m²; sem anormalidades significativas no exame clínico, química clínica ou parâmetros hematológicos; potencial para não engravidar ou desejo de usar os métodos contraceptivos acordados.

[091] Os voluntários tiveram que se abster de tomar fármacos prescritos ou não prescritos dentro de 7 dias (ou 14 dias se o fármaco for um indutor enzimático em potencial) ou 5 meias-vidas, o que for mais longo, antes da primeira dose do medicamento do estudo até a conclusão da consulta de acompanhamento, a menos que na opinião do investigador e do patrocinador, o medicamento não interfira com o estudo.

Randomização e mascaramento

[092] Os participantes foram designados a sequências de tratamento de acordo com um cronograma de randomização gerado pela Discovery Biometrics, antes do início do estudo, usando um software validado. O tratamento do estudo foi BIIB074 400 mg bid para homens/300 mg bid para mulheres, ou placebo, por 36 dias. Antes da dosagem, os voluntários foram randomizados em uma das seguintes sequências de tratamento, BIIB074 (período 1):placebo (período 2) ou placebo (período 1):BIIB074 (período 2), e mais especificamente AB e BA se homem e CAB e CBA se feminino, em que A = placebo, B = BIIB074 400 mg bid em homens e 300 mg bid em mulheres, C = BIIB074 400 mg dose única em mulheres. Os números de randomização foram atribuídos pelo site garantindo um equilíbrio de sequências (AB/BA e CAB/CBA) em cada grupo. Os períodos 1 e 2 são de mascaramento duplo para os pacientes e pessoal do estudo.

Medicação do estudo

[093] O BII074 foi fornecido como comprimidos revestidos com película, amarelo acastanhada, oblongos, biconvexos em duas concentrações: 150 mg e 200 mg. Os comprimidos de placebo correspondem visualmente aos comprimidos ativos. Todos os comprimidos foram tomados por via oral com 240 mL de água.

Resultados

[094] O critério de avaliação primário foi a mudança na média de PAS e PAD em 24 horas desde a avaliação inicial até o dia 36, conforme determinado por MAPA. Medições de resultados secundários incluíram: mudança na média de PAS e PAD em 24 horas desde a avaliação inicial até os dias 4 e 15; alteração na média de PAS e PAD em um intervalo de dosagem de 12 horas desde a avaliação inicial até os dias 14 e 35 (paciente internado); mudança na frequência cardíaca ambulatorial média em 24 horas desde a avaliação inicial até os dias 4, 15 e 36; proporção de participantes cuja PAS e PAD em 24 horas aumentaram em <5, 5-9, 10-14, 15-19 e >20 mm Hg em comparação com a avaliação inicial; parâmetros de PK de BII074 após uma única dose oral em participantes saudáveis do sexo feminino e após repetidas doses orais administradas duas vezes ao dia a participantes saudáveis do sexo masculino e feminino; análises de PK/farmacodinâmica (PD) para examinar a correlação entre a PAA e os níveis plasmáticos e/ou métricas da exposição sistêmica do BII074.

[095] A PAA foi coletada ao longo de 24 horas em regime de paciente ambulatorial na avaliação inicial e nos dias 4, 15 e 36, e ao longo de 12 horas em regime de paciente internado na avaliação inicial e nos dias 14 e 35. O dispositivo de MAPA foi colocado no braço não dominante (exceto em situações clínicas que proibiam a medição da PA no braço não dominante). A PA e a frequência cardíaca foram medidas a cada 15 minutos.

[096] A segurança foi avaliada por meio do monitoramento de eventos adversos (EAs), sinais vitais, eletrocardiograma (ECG) e testes de segurança

laboratoriais (incluindo química clínica).

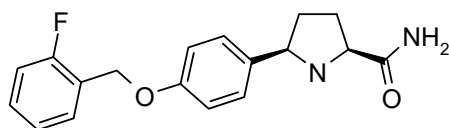
Análise estatística

[097] A não inferioridade foi baseada no intervalo de confiança (IC) unilateral de 95% para BIIB074-placebo excluindo um efeito de ≥ 5 mmHg na PAS ou PAD. Foi planejado recrutar aproximadamente 60 participantes a fim de obter um mínimo de 48 avaliáveis para MAPA durante a fase de dose repetida, para pelo menos 90% de potência, presumindo um desvio padrão intra-sujeito (SDw) de 8,21 mmHg.

[098] Os dados de MAPA foram analisados usando um modelo de efeitos mistos de medições repetidas, em que os efeitos fixos foram tratamento, dia, tratamento*dia, período, avaliação inicial média*dia, avaliação inicial ajustada por período*dia, sexo e tratamento*sexo; o efeito aleatório foi por sujeito; e o efeito repetido foi por dia. Todas as estatísticas resumidas foram realizadas usando SAS 8.02 para UNIX em execução no ambiente do Harmonization of Analysis and Reporting Program (HARP). Os parâmetros de PK foram calculados por análise não compartimental padrão de acordo com as práticas de trabalho e usando Win Nonlin Pro v. 5.2.

[099] A população de segurança foi a população de análise primária para este estudo e incluiu todos os participantes que receberam uma ou mais doses do BIIB074. A população de PK foi definida como participantes da população de segurança para os quais uma amostra de PK foi obtida e analisada.

Exemplo 1: Cloridrato de (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi} fenil)-L-prolinamida (E1; também referido neste documento e/ou conhecido como vixotrigina, raxatrigina, BIIB074, GSK1014802 e CNV1014802)



.HCl

[0100] (5R)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida do Exemplo 1

pode ser preparada como descrito no Exemplo 2, Procedimentos 1 a 5 da US 7,655,693.

Exemplo 2: Metodologia de Seleção de Dose

[0101] A seleção da dose de 150 e 250 mg TID da presente invenção foi baseada em três critérios diferentes: eficácia em modelos pré-clínicos de dor, comparação com a dose de 350 mg BID que demonstrou benefício clínico em um estudo de Fase 2 de radiculopatia lombossacral dolorosa e comparação com doses eficazes de fármacos comercializados na neuralgia do trigêmeo, usando um ensaio *in vitro* para quantificar a atividade no alvo primário hNav1.7.

[0102] No estado estacionário, a exposição $C_{Mínima}$ do Exemplo 1 na dose baixa de 150 mg TID e na dose alta de 250 mg TID (1099 ng/ml e 1750 ng/ml, respectivamente) é maior do que a exposição plasmática total equivalente à escala humana de 786 ng/ml, em que uma eficácia robusta foi observada em um modelo de inflamação de rato (ver Figura 1). Neste modelo, a inflamação foi induzida por injeção intraplantar de Adjuvante Completo de Freud.

[0103] A hipersensibilidade mecânica foi então avaliada usando suporte de peso. A dose oral de 1mg/kg foi identificada como a dose eficaz mínima e 5 mg/kg reverteu totalmente a hipersensibilidade mecânica.

[0104] A partir dos gráficos de modelagem de PK, o C_{Max} para 250 mg TID foi equivalente ao de outra dose, 350 mg BID (Tabela 1), que demonstrou benefício clínico em um estudo de Fase 2 em pacientes com radiculopatia lombossacral (um estudo novo de prova de conceito, randomizado, duplo-cego, cruzado, demonstrando a segurança e eficácia de CNV1014802 em sujeitos com dor neuropática de radiculopatia lombossacral, reunião da American Pain Society, Palm Springs, 2015).

Tabela 1. Comparação da atividade de anticonvulsivantes clínicos e do Exemplo 1 em várias doses: Os níveis de inibição (% de inibição) são extraídos dos gráficos de resposta à dose do Exemplo 1 no ponto médio da inativação para cada

subtipo de Nav. As exposições para o Exemplo 1 são extraídas de gráficos de modelagem de dose e as exposições/doses para anticonvulsivantes comercializados foram encontradas em várias fontes de literatura abaixo.

C_{max}	Fração livre	Plasma livre (μM)	Nav.1.7 humano % de inibição
^{1, 2} Carbamazepina (TGN) 200mg qid (4-12 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) EFICÁCIA OBSERVADA	24%	4-12	11-38
Exemplo 1 350 mg bid (3,74 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) EFICÁCIA OBSERVADA na PLSR	3,2%	0,37	38
Exemplo 1 200 mg bid (2,8 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) EFICÁCIA ESPERADA na PLSR	3,6%	0,29	40
Exemplo 1 250 mg tid (3,43 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) EFICÁCIA ESPERADA em TN	3,2%	0,36	38
Exemplo 1 150mg tid (2,06 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) EFICÁCIA OBSERVADA em TN	3,2%	0,21	31
^{3, 4} Lamotrigina (TN) 200 mg bid (3,4 $\mu\text{g/ml}$ de plasma total) NENHUMA EFICÁCIA OBSERVADA	44%	5,8	6

¹Wiffen *et al* (2014) Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Edição 4.

² Prescribing information Carbamazepine (Informações sobre prescrição de Carbamazepina), <https://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/tegretol.pdf>, setembro de 2015

³ Wiffen *et al* (2013) Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Edição 12.

⁴ Rambeck B e Wolf P. (1993) Lamotrigine clinic pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, 25(6):433-43.

[0105] A $C_{Mínima}$ para 250 mg TID é maior do que 350 mg BID, o que é outro

motivo para a seleção desta dose.

[0106] Na Tabela 1, as exposições de C_{Max} de plasma livre do Exemplo 1 obtidas a partir da modelagem de diferentes regimes de dosagem foram usadas para quantificar a quantidade resultante de bloqueio no alvo primário hNav1.7. No ensaio escolhido para fins de comparação, nas doses de 250 mg TID, 350 mg TID e 150 mg TID, as inibições em NaV1.7 são 38, 38% e 31%, respectivamente. As doses de fármacos comercializados usados na neuralgia do trigêmeo foram comparadas usando o mesmo paradigma. A quantidade de inibição de hNav1.7 obtida com o Exemplo 1 está na faixa de atividade obtida com as melhores exposições de carbamazepina usada a 200 mg QID (11 a 38% de inibição), e muito maior do que as exposições obtidas com lamotrigina usada a 200 mg bid (6% de inibição), que apresenta pouca ou nenhuma eficácia no trigêmeo, fornecendo confiança no resultado favorável de eficácia.

[0107] A convergência de evidências pré-clínicas e clínicas no Exemplo 1 forneceu a justificativa para selecionar a nova dose de 250 mg TID para neuralgia do trigêmeo.

Exemplo 3: Estudo de dosagem de 150 mg TID

[0108] Um ensaio clínico foi conduzido para avaliar certos parâmetros farmacocinéticos do composto do Exemplo 1 quando dosado a 150 mg TID durante sete dias. 15 jovens do sexo masculino e feminino com idades entre 18 e 45 foram programados para receber éter do composto do Exemplo 1 a 150 mg TID durante um primeiro período de 8 dias seguido por placebo durante um segundo período de 8 dias; ou placebo durante o primeiro período e o composto do Exemplo 1 durante o segundo período.

[0109] Os sujeitos exibiram os seguintes parâmetros farmacocinéticos no dia 8 do período durante o qual receberam o composto do Exemplo 1: AUC_{0-8} (h•ng/mL) = 15319 (20,6); C_{max} (ng/mL) = 2711 (21,0); C_{min} = 1313 (25,7).

Exemplo 4: Estudo de Dosagem de 300/400 mg BID

[0110] Este estudo relata os resultados de um ensaio cruzado randomizado de Fase 1 projetado para avaliar o monitoramento da pressão arterial ambulatorial (MAPA) em pacientes internados e ambulatoriais em voluntários saudáveis tratados com o composto do Exemplo 1 (BIIB074) por 36 dias.

Resultados

[0111] O primeiro participante foi inscrito no estudo em 13 de julho de 2009 e o último participante concluiu em 21 de dezembro de 2009. No geral, 60 participantes foram inscritos, dos quais 10 desistiram prematuramente (7 devido a um EA, 2 a critério do investigador e 1 retirou o consentimento).

[0112] A média de idade da população geral (n = 60) foi de 34,3 anos e 40% eram do sexo feminino. A demografia da avaliação inicial dos participantes é resumida na Tabela 2. A duração média do tratamento com BIIB074 (dosagem repetida de 300-400 mg bid) foi de 35,4 dias, e a dose média de BIIB074 foi de 361,1 mg. A duração média do tratamento com placebo foi de 34,4 dias.

Tabela 2. Dados Demografia de avaliação inicial

Demografia	Todos os participantes N = 60		
Idade em anos, média (SD)	34,3 (11,63)		
Sexo, n (%)			
Feminino	24 (40)		
Masculino	36 (60)		
IMC em kg/m ² , média (SD)	27,07 (4,009)		
Altura em cm, média (SD)	169,9 (9,23)		
Peso em kg, média (SD)	78,35 (13,679)		
Sinais vitais da avaliação inicial no Dia 1, pré-dose*	Placebo N = 54	BIIB074 300-400 mg de dose repetida N = 54	BIIB074 400 mg em dose única N=22
PAS (SBP) em mmHg, média (SD)	116,9 (11,78)	117,1 (11,03)	114,8 (10,66)

PAD (DBP) em mmHg, média (SD)	78,6 (7,77)	77,5 (7,85)	78,5 (4,56)
Frequência cardíaca em batimentos/min, média (SD)	79,5 (13,00)	78,3 (12,20)	81,9 (12,50)

N, número de participantes; IMC, índice de massa corporal; SD, desvio padrão; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

*Os sinais vitais foram registrados no Dia 1 de cada período de tratamento, tempo pré-dose e posição de pé. Os dados devem ser interpretados com cautela, devido ao projeto cruzado e o potencial de transferência entre os períodos de tratamento, apesar das eliminações.

Monitoramento da pressão arterial ambulatorial

[0113] Nenhum participante teve alterações de PA ou frequência cardíaca que atendiam aos critérios de sinalização definidos no protocolo ou que foram consideradas clinicamente significativas pelo investigador.

MAPA de Paciente Ambulatorial

[0114] As mudanças nas PAs da avaliação inicial a cada hora ao longo de 24 horas no final do período de 36 dias são mostradas na Figura 3. Estes dados demonstram que o BIIB074 teve efeitos na PA ao longo de 24 horas semelhantes aos do placebo.

[0115] Além da avaliação das mudanças médias da PA de avaliação inicial em 24 horas, é relevante estudar a faixa de mudanças individuais em fármaco versus placebo para determinar se pode haver uma pequena porcentagem de casos atípicos substanciais. O exame da mudança da PAS e PAD de avaliação inicial em 24 horas em pacientes ambulatoriais revelou uma distribuição normal (Figura 4), com a maioria das medições de PAS e PAD no dia 36 dentro de 0-10 mmHg de sua avaliação inicial correspondente ao tempo associada para ambos os tratamentos. Não houve evidência para sugerir um aumento significativo na PAS ou PAD para BIIB074.

[0116] Adicionalmente, um efeito clinicamente relevante foi considerado como > 20% dos participantes tomando BIIB074 tendo um aumento médio na PAS >

30 mmHg ou PAD > 20 mmHg em 24 horas da avaliação inicial versus o placebo. 4/1249 observações (0%) ficaram na categoria de PAS > 30 mmHg no dia 36 para BIIB074 (versus 4/1072 observações [0%] para placebo) (Figura 4). Além disso, 35/1249 observações (3%) ficaram na categoria PAD > 20 mmHg no dia 36 para BIIB074 (versus 19/1072 observações [2%] para o placebo) (Figura 4).

[0117] Resumos e resultados de medições repetidas de modelo misto das análises de PAS e PAD de pacientes ambulatoriais após 24 horas nos dias 4, 15 e 36, durante 24 horas são fornecidos na Tabela 3. A mudança média na PAS média desde a avaliação inicial até o dia 36 foi de -0,327. A não inferioridade do BIIB074 em comparação com o placebo foi demonstrada na PAS e PAD do paciente ambulatorial em 24 horas, uma vez que o IC unilateral de 95% para BIIB074-placebo excluiu um efeito ≥ 5 mmHg. Na verdade, devido à variabilidade intra-sujeito muito baixa observada nesses participantes saudáveis normais (SDw = 3,8 mmHg para PAS e SDw = 2,9 mmHg para PAD), a potência do estudo foi maior do que o planejado e um tamanho de efeito menor que 5 mmHg poderia ser descartado. O limite superior do IC unilateral de 95% também foi <2 mmHg para a maioria das comparações de PAS e PAD nos dias 4, 15 e 36, com exceção da PAS no dia 4 (aproximadamente 2,2 mmHg).

Tabela 3. Resumo da Análise da Mudança de PAS e PAD Média em 24 horas da Avaliação Inicial até os Dias 4, 15 e 36 (Paciente Ambulatorial)

Parâmetro	Visita (Dia)	Média de LS BIIB074 300-400 mg	Média de LS Placebo	BIIB074-Placebo	90% de IC para Diferença*
PAS (mmHg)	4	2,372	1,366	1,006	(-0,226, 2,238)
	15	0,915	0,621	0,294	(-0,929, 1,516)
	36	-0,327	0,180	-0,507	(-1,755, 0,741)
PAD (mmHg)	4	1,856	1,066	0,789	(-0,258, 1,837)
	15	0,907	0,262	0,645	(-0,395, 1,685)
	36	0,201	-0,086	0,287	(-0,776, 1,350)

LS, mínimo quadrado; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial

diastólica; IC, intervalo de confiança.

*O IC de 90% bilateral equivale a um IC de 95% unilateral.

[0118] Para explorar adicionalmente a ocorrência em potencial de mudanças clinicamente relevantes na PA, as proporções de participantes cuja PA aumentou mais de 10 mmHg desde a avaliação inicial e que tiveram um valor absoluto resultante > 130 mmHg para PAS ou > 80 mmHg para PAD. No dia 36, 6,0% dos valores da PA com placebo e 5,0% das observações com BIIB074 ficaram nesta categoria para o PAS, enquanto 6,3% das observações no placebo e 6,9% das observações com BIIB074 ficaram nesta categoria para a PAD (Tabela 4).

Tabela 4. Proporção de Observações com Mudanças na PAS > 10 mmHg que Causaram Mudança para a faixa hipertensiva (PAS > 130 mmHg e PAD > 80 mmHg) ao longo de 24 horas para os dias 4, 15 e 36 (paciente ambulatorial)

Visita (Dia)		Placebo (N = 54)	BIIB074 Dose repetida de 300-400 mg (N = 54)
4	n	1197	1294
	PAS: Mudança >10 e valor absoluto >130 mmHg	92 (7,7%)	116 (9,0%)
	PAD: Mudança >10 e valor absoluto >80 mmHg	103 (8,6%)	137 (10,6%)
15	n	1199	1322
	PAS: Mudança >10 e valor absoluto >130 mmHg	72 (6,0%)	95 (7,2%)
	PAD: Mudança >10 e valor absoluto >80 mmHg	77 (6,4%)	109 (8,3%)
36	n	1072	1249
	PAS: Mudança >10 e valor absoluto >130 mmHg	64 (6,0%)	63 (5,0%)
	PAD: Mudança >10 e valor absoluto >80 mmHg	67 (6,3%)	86 (6,9%)

N, número de participantes; n, número de observações; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

MAPA de Paciente Internado

[0119] A análise do MAPA de 12 horas do paciente internado apresentou

resultados muito semelhantes aos dados do MAPA capturados ao longo de 24 horas como um paciente ambulatorial (Figura 5). Não houve diferenças significativas entre o BIIB074 e o placebo após 36 dias de terapia. Semelhante aos resultados de MAPA de paciente ambulatorial, a maioria das medições de PAS e PAD em pacientes internados em 12 horas no dia 35 estavam dentro de 0-10 mmHg de sua avaliação inicial correspondente ao tempo associada para ambos os tratamentos. Nenhuma observação mostrou um aumento ≥ 30 mmHg para PAS e apenas algumas observações mostraram um aumento ≥ 20 mmHg para PAD.

[0120] Em contraste com as leituras de MAPA de pacientes ambulatoriais, as medições de MAPA de pacientes internados demonstraram um ligeiro aumento na mudança da avaliação inicial (2,0-2,5 mmHg/bpm) nos dias 14 e 35 para PAS, PAD e frequência cardíaca; no entanto, isto não foi considerado clinicamente significativo e foi demonstrada a não inferioridade de BIIB074 em comparação com o placebo, uma vez que o IC de 95% unilateral para a diferença BIIB074-placebo excluiu um efeito ≥ 5 mmHg.

Segurança

[0121] Os EAs mais comuns durante o tratamento com BIIB074 foram transtornos do sistema nervoso, como dor de cabeça e tonturas, seguidos por nasofaringite, náuseas e vômitos. A taxa de EAs foi geralmente muito semelhante à do placebo, particularmente para o EA mais comum de dor de cabeça (n = 11 [20%] para BIIB074 300-400 mg bid em dose repetida versus n = 10 [19%] para o placebo). A maioria dos EAs associados a dose repetida de 300-400 mg bid de BIIB074 foram de natureza leve, exceto 9 EAs de intensidade moderada (dor de cabeça, tontura, 2 x dor orofaríngea, congestão nasal, úlcera hemorrágica [literalmente: "ulcerações hemorrágicas nos lábios"], dor no pescoço, dor nos olhos, teste de função hepática anormal) e 2 EAs de intensidade grave (dor de cabeça, transtorno oral [literalmente: "lesões orais"]). Todos os EAs associados à dose única de BIIB074 de 400 mg em

mulheres foram de natureza leve. A Tabela 6 resume os EAs que ocorreram em ≥ 2 participantes em qualquer grupo de tratamento.

[0122] Dos dez (17%) participantes que foram removidos do estudo, 7 (12%) foram devido a EAs (2 tomaram placebo e 5 tomaram BIIB074 no momento da remoção). Para 1 participante tomando placebo, o EA começou antes da dosagem. Uma das remoções foi devido a eritema multiforme (com úlceras bucais hemorrágicas) em um participante que recebeu BIIB074. Nenhum EA grave foi relatado neste estudo. Não houve alterações de ECG clinicamente significativas em nenhum dos grupos de tratamento e a maioria dos ECGs do dia 1-35 foram normais. Não houve alterações nos valores de laboratório clínico que foram consideradas de importância clínica.

Tabela 6. Eventos adversos ocorrendo em ≥ 2 participantes em qualquer grupo de tratamento

Prazo Preferencial	Placebo N = 54 n (%)	Dosagem repetida de BIIB074 de 300-400 mg bid N = 54 n (%)	BIIB074 400 mg em dose única N=22 n (%)
Participantes com qualquer EA	26 (48)	25 (46)	12 (55)
Dor de cabeça	10 (19)	11 (20)	6 (27)
Tontura	3 (6)	6 (11)	5 (23)
Náusea	2 (4)	4 (7)	3 (14)
Vômito	2 (4)	3 (6)	1 (5)
Diarreia	3 (6)	1 (2)	0
Nasofaringite	5 (9)	6 (11)	0
Dor orofaríngea	1 (2)	2 (4)	0
Pirexia	1 (2)	2 (4)	0
Fadiga	0	2 (4)	0
Dor na extremidade	2 (4)	0	0
Erupção cutânea	3 (6)	1 (2)	0

Prazo Preferencial	Placebo N = 54 n (%)	Dosagem repetida de BIIB074 de 300-400 mg bid N = 54 n (%)	BIIB074 400 mg em dose única N=22 n (%)
Hipersensibilidade*	0	2 (4)	0

EA, evento adverso; bid, duas vezes ao dia. *Literalmente: sintomas de alergia.

Farmacocinética

[0123] Após a administração de dose única a participantes do sexo feminino, o BIIB074 foi caracterizado por uma absorção rápida e extensa (as concentrações plasmáticas foram mensuráveis em todas as participantes do sexo feminino entre 0,5 e 24 horas). Os níveis máximos foram alcançados em 1,5 hora após a dosagem e, posteriormente, os níveis plasmáticos diminuíram com uma meia-vida terminal média ($t_{1/2}$) de aproximadamente 9 horas (Tabela 7). AUC ao longo do intervalo de dosagem de 24 horas [$AUC_{(0-24)}$] foi caracterizada por uma pequena variabilidade entre os sujeitos (coeficiente de variação entre os sujeitos [CV%] 20-25%). A $AUC_{(0-24)}$ em homens que receberam a dose repetida de BIIB074 em um nível de dose de 400 mg bid foi em média 10% maior do que em mulheres que receberam o mesmo composto em um nível de dose de 300 mg bid, nos dias 14 e 35. Nas mesmas condições, a concentração máxima observada (C_{max}) em homens foi em média 11-19% maior do que em mulheres. Após a dose repetida (dias 14 e 35), a AUC e C_{max} de dose normalizada foram, em média, 17-18% e 11-17% mais baixas nos participantes do sexo masculino do que do sexo feminino (Tabela 7), provavelmente devido a uma dependência do tamanho do corpo da exposição a BIIB074.

Tabela 7. Parâmetros Farmacocinéticos de BIIB074

Parâmetro PK*	Dose Única (400 mg)	Dose repetida (mulheres: 300 mg bid; homens: 400 mg bid)					
		Dia 1		Dia 14		Dia 35	
	Sexo Feminino (N = 22)	Sexo Feminino (N = 21)	Sexo Masculino (N = 33)	Sexo Feminino (N = 21)	Sexo Masculino (N = 33)	Sexo Feminino (N = 21)	Sexo Masculino (N = 33)
AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng.h/mL)*	24200 (20,9)	16200 (20,4)	19100 (19,9)	29200 (24,7)	32100 (23,5)	27400 (23,4)	30100 (21,8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)*	48300 (20,9)	32400 (20,4)	38300 (19,9)	58300 (24,7)	64100 (23,5)	54800 (23,4)	60100 (21,8)
C _{max} (ng/mL)*	3780 (20,4)	2570 (22,2)	3210 (22,1)	4030 (21,2)	4790 (24,1)	3990 (26,6)	4410 (21,6)
t _{max} (h) [†]	1,50 (0,50, 3,0)	1,50 (0,50, 3,0)	1,00 (0,50, 3,0)	1,50 (1,00, 3,0)	1,00 (0,50, 2,5)	1,00 (0,50, 2,5)	1,00 (0,50, 3,0)
C _{12h} (ng/mL)*	ND	746 (20,8)	889 (23,6)	1440 (29,9)	1590 (28,3)	1310 (24,0)	1460 (26,4)
AUC _(0-t) (ng.h/mL)*	32800 (21,9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AUC _(0-∞) (ng.h/mL)*	38700 (24,1)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
AUC _{ex} (%) [†]	15,2 (8,70, 26,6)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
t _{1/2} (h)	8,91 (13,7)	ND	ND	ND	ND	ND	ND

As análises de PK/PD dos dados de MAPA de pacientes internados (para os quais as concentrações plasmáticas observadas estavam disponíveis) indicaram um aumento linear estatisticamente significativo, mas mínimo, da PAD e PAS com o aumento das concentrações plasmáticas de BIIB074 observadas (Figura 6). As inclinações das relações lineares foram pequenas (aproximadamente $0,00077 \pm 0,00012$ e $0,00056 \pm 0,00013$ mmHg/(ng/mL)), indicando, em média, um aumento da PAD e da PAS inferior a 3 e 2 mmHg, respectivamente, ao longo do intervalo de 24 horas.

Discussão

[0124] Com base nos resultados gerais deste estudo, concluiu-se que o MAPA pacientes ambulatoriais e internados foram consistentes em demonstrar uma falta de alteração clinicamente relevante na PAS e PAD após doses repetidas de

BIB074 por 36 dias. A não inferioridade foi demonstrada uma vez que o IC bilateral de 90% (IC unilateral de 95%) para BIB074-placebo excluiu um efeito de 5 mmHg para PA sistólica e diastólica de pacientes ambulatoriais e internados. As análises de PK/PD de dados de MAPA de pacientes internados indicaram um pequeno aumento de PAD e PAS com o aumento das concentrações plasmáticas de BIB074 observadas. No entanto, esta análise sugeriu que o aumento foi inferior a 3 e 2 mmHg para PAD e PAS, respectivamente, e não foi considerado clinicamente relevante.

[0125] O BIB074 foi bem tolerado neste estudo, com a maioria dos EAs de leves a moderados. Os EAs mais comuns durante o tratamento com BIB074 foram dor de cabeça e tonturas, ocorrendo a uma taxa semelhante à do placebo. Os EAs também foram consistentes com estudos de Fase 1 anteriores (dose única e múltipla ascendente) em voluntários saudáveis do sexo masculino (Dados em Arquivo) e estudos de Fase 2 em TN (Tate *et al.* (2015) American Pain Society - 34th Annual Scientific Meeting. 16(4): S72[386]) and PLSR (Tate *et al.* (2015) American Pain Society - 34th Annual Scientific Meeting. 16(4): S72[387]). Um participante relatou erupção cutânea de eritema multiforme, que foi considerada como relacionada ao BIB074. Como reações alérgicas na pele foram observadas com outros bloqueadores de canais de sódio (por exemplo, lamotrigina), estudos futuros continuarão a monitorar de perto a ocorrência de erupções cutâneas graves.

[0126] O monitoramento ambulatorial da PA é um meio mais robusto do que as medições clínicas para avaliar a desestabilização dos valores da PA em um fármaco não cardíaco (White *et al.* (2002) Hypertension 39(4): 929-934). O uso de MAPA neste estudo tem a vantagem de fornecer leituras de PA quando os sujeitos estão em seu próprio ambiente (paciente ambulatorial), o que é considerado no campo como mais representativo da mudança em oposição a um ambiente clínico. Os benefícios adicionais de MAPA incluem: 1) não invasividade para os sujeitos monitorados; 2) confiabilidade superior (mais de 24 horas) em comparação com uma

medição única; 3) valor mais alto (mais preciso) na avaliação geral de risco cardiovascular e gravidade da hipertensão (Mancia and Verdecchia (2015) *Circulation Research* 116(6): 1034-1045). Portanto, acredita-se que os resultados observados nos 54 participantes que completaram este ensaio superam aqueles dos estudos anteriores de Fase 1 que indicaram possíveis efeitos na PA (dados não mostrados).

[0127] A duração do tratamento de 36 dias neste estudo foi racionalmente projetada para determinar se a tolerância foi desenvolvida para quaisquer efeitos potenciais de BIIB074 na PAS ou PAD, uma vez que os efeitos da PA foram resolvidos no dia 28 no estudo de fase 1 anterior. Os dados deste estudo mostram uma ligeira tendência para uma diminuição na diferença da PA entre o BIIB074 e o placebo entre o dia 4 e o dia 35, embora as diferenças fossem mínimas em todos os momentos. Um ponto adicional digno de nota é que, em estudos pré-clínicos de segurança/farmacologia, não houve efeitos do BIIB074 nos parâmetros cardiovasculares em cães, e nenhum efeito na hipertensão induzida por tiramina em ratos (dados não mostrados). Assim, o corpo de evidências, que abrange estudos clínicos e pré-clínicos, corroboram a segurança e os efeitos mínimos do BIIB074 sobre os parâmetros da PA/cardiovascular.

[0128] As limitações do presente estudo foram a população relativamente pequena e a duração de curto prazo do tratamento e avaliação da PA (36 dias). Deve-se considerar também que a investigação foi realizada em indivíduos saudáveis, e não na população de pacientes com dor neuropática e comorbidades associadas desejada. A população do estudo atual também era mais jovem (idade média de 34,3 anos) do que a população de pacientes desejada; por exemplo, o pico de idade de início de TN é entre 50-60 anos (Cruccu *et al.* (2008) *Eur J Neurol* 15(10): 1013-1028); e para PLSR, os indivíduos têm maior probabilidade de desenvolver sintomas entre 40-60 anos de idade (Tarulli and Raynor (2007) *Neurol Clin* 25(2): 387-405). Existem, adicionalmente, algumas limitações inerentes aos dispositivos de MAPA atuais, que

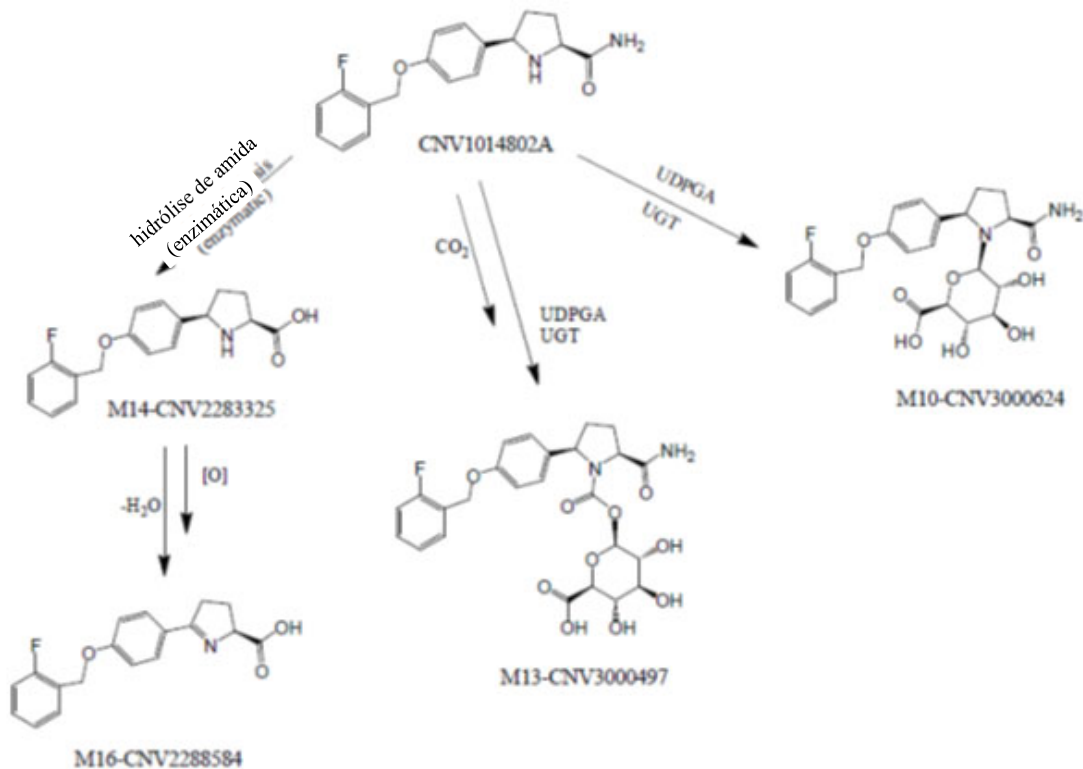
registram apenas leituras de PA intermitente (a cada 15 minutos) de todo o perfil de PA de 24 horas, em comparação com um dispositivo de PA ambulatorial de batimento a batimento futurístico ideal (Mancia and Verdecchia (2015) *Circulation Research* 116(6): 1034-1045).

[0129] No geral, apesar dessas limitações, os resultados deste estudo confirmam que é improvável que um sinal hipertensivo clinicamente importante seja observado para BIIB074 em sujeitos normotensos, e acredita-se que o monitoramento da PA na clínica não precisa ser realizado em estudos maiores.

Exemplo 5: Fase 1, Estudo Aberto, de Sequência Fixa para Avaliar o Efeito da Inibição de UGT pelo Ácido Valproico na Farmacocinética de BIIB074 em Sujeitos Saudáveis

[0130] Nos hepatócitos humanos, o BIIB074 é metabolizado principalmente pelas uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGTs). Com base nos estudos clínicos realizados até o momento, o metabolismo de BIIB074 por UGTs em humanos produz 2 metabólitos de glicuronídeo: M13 (N carbamoil glucuronídeo, CNV3000497) e M10 (N glucuronídeo, CNV3000624), em que este último é instável. Dois metabólitos circulantes adicionais dignos de nota foram observados em humanos: M14 (ácido carboxílico, CNV2283325), produzido por hidrólise de amida, e M16 (ácido iminocarboxílico, CNV2288584), que surge da oxidação de M14. Em um estudo de absorção, metabolismo e excreção humana, > 90% de BIIB074 e seus metabólitos foram eliminados na urina, e o principal metabólito (aproximadamente 40%) excretado na urina foi o M13, resultante do metabolismo mediado por UGT de BIIB074. Assim, a PK de BIIB074 pode ser afetada pela co-administração de compostos que induzem ou inibem UGTs.

Esquema 1. Perfil de metabolismo de BIIB074



[0131] Na prática clínica, o BIIB074 pode ser coadministrado com inibidores da UGT, o que pode aumentar potencialmente a exposição ao BIIB074 ao reduzir a extensão do metabolismo do BIIB074 pelas UGTs. O ácido valproico, que tem sido usado há muito tempo como um medicamento para tratar convulsões e transtorno bipolar, é um inibidor não específico de UGTs e tem sido usado como uma sonda para determinar o efeito da inibição de UGT na PK de compostos que são metabolizados por múltiplas UGTs. Neste documento, o potencial do ácido valproico inibidor da UGT de alterar a PK, segurança e tolerabilidade de dose única de BIIB074 foi avaliada para informar a viabilidade e segurança da co-administração de BIIB074 com compostos conhecidos por inibir UGTs.

Objetivos/Critérios de Avaliação Primários

- Avaliar o efeito de doses múltiplas do ácido valproico inibidor de uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) na PK de dose única de BIIB074.
 - Os critérios de avaliação primários relacionados a este objetivo são: concentração máxima observada (C_{max}), área sob a curva (AUC) do tempo 0 ao infinito

(AUC_{inf}) e AUC do tempo 0 ao tempo da concentração mensurável final (AUC_{final}) para BIIB074.

- Outros critérios de avaliação relacionados ao objetivo primário são o tempo para atingir a C_{max} (T_{max}), o tempo da concentração mensurável final (T_{final}), t_{1/2}, depuração aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) para BIIB074.

Objetivos/Critérios de Avaliação Secundários

- Avaliar a segurança e a tolerabilidade do BIIB074 quando administrado sozinho e quando coadministrado com o ácido valproico inibidor de UGT.

- Os critérios de avaliação relacionados a este objetivo são a incidência de eventos adversos (AEs) e eventos adversos graves (SAEs), e alterações em avaliações de parâmetros laboratoriais clínicos, sinais vitais, eletrocardiogramas (ECGs) de 12 derivações e Escala de Classificação de Gravidade de Suicídio de Columbia (C-SSRS).

- Avaliar o efeito do ácido valproico inibidor de UGT na PK dos metabólitos M13, M14 e M16 de BIIB074.

- Os critérios de avaliação que se relacionam com este objetivo são: C_{max}, AUC_{inf}, AUC_{final}, T_{max}, T_{final}, t_{1/2} e razão metabólito para precursor em AUC (MR_{AUC}) dos metabólitos M13, M14 e M16 de BIIB074

Projeto do Estudo

1. Uma única dose oral de BIIB074 administrada de manhã nos Dias 1 e 16 após um jejum de 8 horas. A dose do Dia 16 foi coadministrada com a dose matinal de ácido valproico.

2. 500 mg TID de ácido valproico foram administrados nos dias 8 a 22. A dose matinal no Dia 16 foi coadministrada com BIIB074 após um jejum de 8 horas.

3. Amostras de sangue para BIIB074 e PK de metabólito foram coletadas pré-dose e 168 horas após a dose nos Dias 1 a 8 e nos Dias 16 a 23.

4. Amostras de sangue únicas foram coletadas nos Dias 13 a 15 apenas

antes da dose matinal de ácido valproico, a fim de determinar os níveis mínimos de ácido valproico.

Disposição/Exposição/Populações/Narrativas

- 30 sujeitos participaram, 27 sujeitos completaram o estudo
- 1 sujeito descontinuou no Dia 14 devido a AE (vômito) relacionado ao ácido valproico
- 1 sujeito descontinuou no Dia 17 (a última dose do tratamento do estudo foi no Dia 16) devido a EA (vômito) relacionado ao ácido valproico
- 1 sujeito descontinuou no Dia 15 devido ao não cumprimento do protocolo (comportamento inadequado).
- População de segurança: 30 sujeitos
- 2 sujeitos sem dados de segurança para BII074 com ácido valproico
- População de PK: 30 sujeitos
- 2 sujeitos sem dados de PK para BII074 com ácido valproico

Desvios de Protocolo

Principais:

- Para todos os sujeitos, foi usado um formulário C-SSRS incorreto que excluía a questão do comportamento suicida no Dia 8 devido a um erro da equipe. Com a aprovação do patrocinador, a pergunta foi respondida pelos sujeitos em uma data posterior. Não houve respostas positivas a qualquer questão da C-SSRS por qualquer sujeito durante o estudo e nenhum AE considerado relacionado a pensamentos ou tendências suicidas.

- O desvio foi considerado como não possuindo impacto na integridade do estudo.

Secundários:

- 24 ocorrências de amostras de sangue PK fora do período de tempo ou amostras de química/hematologia

- 7 ocorrências de amostras de sangue centrifugadas tardiamente
- 7 ocorrências de sinais vitais ou dados de ECG fora do período de tempo ou tempo/dados não documentados
- 4 ocorrências de água pós-dose ou restrições de postura não documentadas
- 1 instância de exame físico realizado tardiamente devido à indisponibilidade de PI.
- Esses desvios foram considerados como não tendo nenhum impacto na segurança dos sujeitos ou na integridade dos dados.

Conforme mostrado na FIG. 6, a exposição de BIIB074 (AUC) aumentou após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com a administração de BIIB074 por si só. Nenhuma alteração no C_{max} . Eliminação prolongada.

Conforme mostrado na FIG. 7, a exposição do metabólito M13 derivado de UGT (AUC e C_{max}) foi reduzida após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com BIIB074 por si só.

Conforme mostrado na FIG. 8, a exposição de M14 aumentou (AUC e C_{max}) após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com BIIB074 por si só.

Conforme mostrado na FIG. 9, a exposição de M16 aumentou (AUC e C_{max}) após a administração de BIIB074 com ácido valproico em comparação com BIIB074 por si só.

Tabela 8. Resumo da análise estatística do efeito do ácido valproico na PK de BIIB074 e metabólitos após tratamento com BIIB074 por si só ou em combinação com ácido valproico

		BIIB074 com ácido valproico		BIIB074 por si só			90% de IC de Razão	
Analito	Parâmetro	N	Média Geo LS	N	Média Geo LS	Razão da Média Geo LS	Inferior	Superior

BIIB074	AUC _{inf} (h*ng/mL)	28	26929,72	30	16038,18	1,68	1,62	1,74
	AUC _{final} (h*ng/mL)	28	26536,46	30	15742,44	1,69	1,63	1,74
	C _{max} (ng/ml)	28	1264,27	30	1306,41	0,97	0,93	1,01
CNV3000497 (M13)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	28	28215,56	30	53961,18	0,52	0,50	0,55
	AUC _{final} (h*ng/mL)	28	27773,23	30	53617,65	0,52	0,49	0,54
	C _{max} (ng/ml)	28	1102,29	30	3440,68	0,32	0,30	0,34
CNV2283325 (M14)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	28	6817,47	29	3448,00	1,98	1,88	2,08
	AUC _{final} (h*ng/mL)	28	6386,44	30	3071,67	2,08	1,95	2,21
	C _{max} (ng/ml)	28	199,01	30	153,11	1,30	1,25	1,35
CNV2288584 (M16)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	28	12107,90	30	7147,81	1,69	1,60	1,80
	AUC _{final} (h*ng/mL)	28	11525,02	30	6535,09	1,76	1,65	1,89
	C _{max} (ng/ml)	28	200,66	30	130,14	1,54	1,44	1,65
Observação:								
<p>1: Média Geo LS = Antilog da média dos mínimos quadrados (LS) estimado de uma análise de modelo misto; Razão da Média Geo LS = Razão de BIIB074 com ácido valproico/BIIIB074 por si só; 90% de IC de Razão = 90% de Intervalo de Confiança Exponenciado da diferença média dos dados transformados em log.</p> <p>2: AUC_{inf} = Área sob a curva de concentração-tempo desde o tempo zero ao infinito; AUC_{final} = Área sob a curva concentração-tempo desde o tempo 0 até o momento da concentração mensurável final; C_{max} = Concentração máxima observada.</p> <p>3: Resultados obtidos a partir de um modelo de efeitos mistos do parâmetro de PK transformado em log natural, incluindo termos para tratamento como um efeito fixo e sujeito como um efeito aleatório.</p> <p>4: CNV2283325 (M14): Os dados do sujeito 100-113 para o parâmetro de PK AUC_{inf} são excluídos do resumo para o período de tratamento com BIIB074 por si só desde a área extrapolada de AUC_{inf} > 30%.</p>								

- Os efeitos do ácido valproico no BIIB074 e nas exposições de metabólito foram avaliados calculando as razões de média geométrica dos mínimos quadrados (LS) (BIIB074 com ácido valproico para BIIB074 por si só).
- As exposições de BIIB074 com base em AUC_{inf} e AUC_{final} foram ~70% maiores quando é realizada administração com ácido valproico do que quando administradas isoladamente. Nenhuma alteração na C_{max} foi observada. Os intervalos de confiança (IC) de 90% para AUCs foram todos acima de 1, e para C_{max} continha 1, indicando aumento da exposição sistêmica (AUC), mas nenhum efeito para C_{max}.
- As exposições de M13 com base em AUCs e C_{max} foram ~50% e

~70% mais baixas, respectivamente, quando BIIB074 foi administrado com ácido valproico do que quando administrado por si só.

- As exposições de M14 e M16 com base nas AUCs e C_{max} foram maiores quando o BIIB074 foi administrado com ácido valproico do que quando administrado por si só.

Conclusões de PK

- A exposição plasmática de uma dose única de BIIB074 foi aproximadamente 1,7 vezes maior quando administrada com o ácido valproico inibidor de UGT no estado estacionário do que quando administrada por si só. A fase de eliminação de BIIB074 foi prolongada na presença de ácido valproico, conforme refletido por um valor $t_{1/2}$ aumentado.

- A exposição plasmática de M13, o metabólito glucuronídeo UGT de BIIB074, foi aproximadamente 50% menor com base na AUC e aproximadamente 70% menor com base na C_{max} quando uma única dose de BIIB074 foi administrada com ácido valproico no estado estacionário do que quando administrada por si só. A MR_{AUC} para M13 foi inferior quando uma dose única de BIIB074 foi administrada com ácido valproico no estado estacionário ($MR_{AUC} = 0,6$) do que quando administrada por si só ($MR_{AUC} = 2,0$), consistente com o metabolismo de BIIB074 mediado por UGT reduzido.

Tabela 9. Resumo Geral dos Efeitos Adversos

	BIIB074 por si só (N=30) n (%)	Ácido valproico por si só (N=30) n (%)	BIIB074 com ácido valproico (N=28) n (%)	Geral (N=30) n (%)
Números de sujeitos com				
Qualquer evento	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Gravidade (a)				
Leve	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Moderada	0	0	0	0
Severo	0	0	0	0
Evento	0	0	0	0

relacionado (b)				
Evento sério	0	0	0	0
Evento sério relacionado (b)	0	0	0	0
Eventos que levam à retirada do medicamento	0	0	0	0
Eventos que levam à retirada do estudo	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
Evento fatal	0	0	0	0
<p>NOTA 1: Um sujeito pode aparecer em mais de uma categoria. (a) Cada sujeito contou uma vez na gravidade máxima. (b) Relacionado a BIIB074 conforme avaliado pelo investigador Retirada do medicamento se refere à retirada do BIIB074 Os AEs com uma data/hora de início após a Alta Clínica do sujeito ou data/hora ETV por meio da Chamada Telefônica de Acompanhamento de Segurança são contados apenas na coluna geral.</p>				

Tabela 10. Análise de Efeitos Adversos

	BIIB074 por si só (N=30) n (%)	Ácido valproico por si só (N=30) n (%)	BIIB074 com ácido valproico (N=28) n (%)	Geral (N=30) n (%)
Número de sujeitos com qualquer evento	2 (6,7)	6 (20,0)	7 (25,0)	10 (33,3)
Distúrbios gastrointestinais	1 (3,3)	4 (13,3)	7 (25,0)	9 (30,0)
Náusea	0	4 (13,3)	7 (25,0)	9 (30,0)
Vômito	0	2 (6,7)	2 (7,1)	3 (10,0)
Diarreia	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
Dispepsia	0	2 (6,7)	0	2 (6,7)
Dor abdominal	0	0	1 (3,6)	1 (3,3)
Fezes moles	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Glossodinia	1 (3,3)	0	0	1 (3,3)
Distúrbios do sistema nervoso	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (7,1)	3 (10,0)
Dor de cabeça	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (7,1)	3 (10,0)
Tontura	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)
Distúrbios gerais e administração	0	1 (3,3)	1 (3,6)	2 (6,7)
condições de local				
Astenia	0	0	1 (3,6)	1 (3,3)
Dor torácica não cardíaca	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Vasculopatias	0	0	2 (7,1)	2 (6,7)
Palidez	0	0	2 (7,1)	2 (6,7)
Distúrbios cardíacos	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)
Distúrbios da pele e	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)

do tecido subcutâneo				
Prurido	0	1 (3,3)	0	1 (3,3)
Palpitações	0	1 (3,3)	1 (3,6)	1 (3,3)

NOTA 1: Em cada período de tratamento e no geral, um sujeito foi contado apenas uma vez em cada classe de órgãos do sistema e termo preferido (MedDRA versão 20.0).
 2: A classe de órgãos do sistema e o termo preferido são apresentados em frequência decrescente na coluna mais à direita da tabela.
 3. Os AEs com uma data/hora de início após a Alta Clínica do sujeito ou data/hora ETV por meio da Chamada Telefônica de Acompanhamento de Segurança são contados apenas na coluna geral.

Tabela 10. Análise de AEs

- Os TEAEs mais frequentemente relatados em geral por termo preferido foram náusea (9 [30,0%] sujeitos), dor de cabeça (3 [10,0%] sujeitos), vômito (3 [10,0%] sujeitos), diarreia (2 [6,7%] sujeitos), dispepsia (2 [6,7%] sujeitos) e palidez (2 [6,7 %] sujeitos). Todos os outros TEAEs foram relatados em apenas um único sujeito.

- Todos os TEAEs de náusea, vômito, diarreia e dispepsia foram relatados em sujeitos nos grupos de tratamento com ácido valproico ou BIIB074 com ácido valproico e foram considerados relacionados ao ácido valproico.

- Nenhum TEAE foi considerado relacionado a BIIB074

Sinais Vitais, ECGs, Exames Físicos, C-SSRS e Conclusão de Segurança

Sinais vitais: Sujeitos em todos os grupos de tratamento tiveram valores de sinais vitais clinicamente relevantes esporádicos, mas nenhum deles foi considerado clinicamente significativo ou relatado como um TEAE.

ECGs de 12 derivações: Nenhum sujeito teve um aumento no QTcF de avaliação inicial > 30 msec ou um QTcF absoluto > 450 msec para homens ou > 460 msec para mulheres. Sujeitos em todos os grupos de tratamento tiveram valores de ECG fora do intervalo esporádicos ou alterações para achados anormais, mas nenhum deles foi considerado clinicamente significativo ou relatado como um TEAE.

Exames Físicos: Nenhum achado anormal em exames físicos pós-dose foi relatado como TEAE.

C-SSRS: Nenhum evento relacionado a suicídio foi relatado com base nas avaliações de C-SSRS.

Conclusão de Segurança:

O BIIB074 foi seguro e bem tolerado neste estudo quando administrado por si só e quando administrado com ácido valproico.

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

[0132] Todas as publicações e patentes mencionadas neste documento são incorporadas por referência na sua totalidade, como se cada publicação individual, ou patente fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada por referência. Em caso de conflito, o presente pedido, incluindo quaisquer definições contidas neste documento, prevalecerá.

EQUIVALENTES

[0133] Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido discutidas, o relatório descritivo acima é ilustrativo e não restritivo. Muitas variações da invenção tornar-se-ão aparentes àqueles versados na técnica mediante revisão deste relatório descritivo e das reivindicações abaixo. O escopo total da invenção deve ser determinado por referência às reivindicações, juntamente com seu escopo completo de equivalentes, e o relatório descritivo, juntamente com tais variações.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta a um sujeito que não esteja recebendo tratamento com um inibidor de UGT.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de UGT é selecionado dentre canagliflozina, dapagliflozina, ácido mefenâmico, probenecida, diclofenaco, quinidina, fluconazol e ácido valproico.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende ainda

a) determinar se o sujeito está recebendo tratamento com um inibidor de UGT e

b) se o sujeito estiver recebendo tratamento com um inibidor de UGT, descontinuar o tratamento com o inibidor de UGT antes de iniciar o tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e/ou

c) se o sujeito não estiver recebendo tratamento com um inibidor de UGT, instruir o sujeito a não iniciar o tratamento com um inibidor de UGT enquanto recebe tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende instruir o sujeito a descontinuar o tratamento com o inibidor de UGT antes de iniciar o tratamento com

(5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a descontinuação do tratamento com o inibidor de UGT compreende a descontinuação do tratamento com o inibidor de UGT pelo menos três semanas antes de iniciar o tratamento com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta.

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta uma vez por dia (OID).

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta duas vezes por dia (BID).

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta, compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta três vezes por dia (TID).

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacêuticamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 150 mg

a cerca de 400 mg.

11. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito é do sexo feminino.

12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito é do sexo masculino.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 200 mg duas vezes por dia (BID).

14. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 150 mg três vezes por dia (TID).

15. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 250 mg três vezes por dia (TID).

16. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito não foi tratado anteriormente com (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta.

17. Método, de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que o sujeito foi previamente tratado com uma dosagem de 150 mg de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta; *por exemplo*, em que o sujeito foi identificado como não respondendo ao tratamento com uma dosagem de cerca de 150 mg de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 300 mg a cerca de 400 mg duas vezes por dia (BID).

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 300 mg BID.

20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito é um sujeito do sexo feminino.

21. Método, de acordo com a reivindicação 19 ou 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende ainda a administração de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 400 mg BID por um período de tempo inicial antes da administração de (5R)-5-(4-[[[(2-fluorofenil)metil]oxi]fenil]-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 300 mg BID.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o período de tempo inicial é de cerca de uma semana.

23. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 400 mg BID.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sujeito é um sujeito do sexo masculino.

25. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta oralmente.

26. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi]fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em combinação com um ou mais medicamentos terapêuticamente eficazes.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é dor.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor é dor neuropática.

29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é selecionada dentre neuropatia diabética; ciática; dor lombar inespecífica; radiculopatia lombossacral dolorosa; dor de esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigêmeo; e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas.

30. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é selecionada dentre neuralgia do trigêmeo, radiculopatia lombossacral dolorosa, eritromelalgia e neuropatia de fibras pequenas.

31. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é a neuralgia do trigêmeo.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo

fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta ao sujeito em uma dosagem de cerca de 250 mg três vezes por dia (TID).

33. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é uma radiculopatia lombossacral dolorosa.

34. Método, de acordo com a reivindicação 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta ao sujeito em uma dosagem de cerca de 200 mg duas vezes por dia (BID).

35. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta é administrado como uma composição farmacêutica que compreende um ou mais carreadores, diluentes e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

36. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida está presente como um sal cloridrato.

37. Método de tratamento de uma doença ou condição mediada pela modulação de Nav1.7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta a um sujeito que esteja recebendo tratamento com um inibidor de UGT.

38. Método, de acordo com a reivindicação 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição está associada a um defeito ou disfunção de Nav1.7.

39. Método, de acordo com a reivindicação 37 ou 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o inibidor de UGT é selecionado dentre canagliflozina, dapagliflozina,

ácido mefenâmico, probenecida, diclofenaco, quinidina, fluconazol e ácido valproico.

40. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta uma vez por dia (OID).

41. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta duas vezes por dia (BID).

42. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta, compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta três vezes por dia (TID).

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem pelo menos 30% menor do que uma dosagem para um sujeito que não usa um Inibidor de UGT.

44. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem pelo menos 50%

menor do que uma dosagem para um sujeito que não usa um Inibidor de UGT.

45. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 350 mg BID.

46. Método, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 50 mg BID, cerca de 100 mg BID, cerca de 150 mg BID, cerca de 200 mg BID ou cerca de 350 mg BID.

47. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg TID.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 50 mg TID, cerca de 75 mg TID, cerca de 100 mg TID, cerca de 150 mg TID ou cerca de 250 mg TID.

49. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta compreende a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta oralmente.

50. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração de (5*R*)-5-(4-(((2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta

compreende a administração (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta em combinação com um ou mais medicamentos terapêuticamente eficazes.

51. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 50, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a doença ou condição é dor.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor é dor neuropática.

53. Método, de acordo com a reivindicação 52, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é selecionada dentre neuropatia diabética; ciática; dor lombar inespecífica; radiculopatia lombossacral dolorosa; dor de esclerose múltipla; fibromialgia; neuropatia relacionada ao HIV; neuralgia pós-herpética; neuralgia do trigêmeo; e dor resultante de trauma físico, amputação, câncer, toxinas ou condições inflamatórias crônicas.

54. Método, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é selecionada dentre neuralgia do trigêmeo, radiculopatia lombossacral dolorosa, eritromelalgia e neuropatia de fibras pequenas.

55. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é a neuralgia do trigêmeo.

56. Método, de acordo com a reivindicação 55, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta ao sujeito em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 250 mg TID.

57. Método, de acordo com a reivindicação 56, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 50 mg TID, cerca de 75 mg TID, cerca de 100 mg TID, cerca de 150 mg TID ou cerca de 250 mg TID.

58. Método, de acordo com a reivindicação 54, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dor neuropática é uma radiculopatia lombossacral dolorosa.

59. Método, de acordo com a reivindicação 58, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta ao sujeito em uma dosagem de cerca de 50 mg a cerca de 350 mg BID.

60. Método, de acordo com a reivindicação 59, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem é de cerca de 50 mg BID, cerca de 75 mg BID, cerca de 100 mg BID, cerca de 150 mg BID, cerca de 200 mg BID ou cerca de 350 mg BID.

61. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 60, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração de (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida ou um sal farmacologicamente aceitável desta como uma composição farmacêutica que compreende um ou mais carreadores, diluentes e/ou excipiente(s) farmacologicamente aceitáveis.

62. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 61, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil]metil]oxi}fenil)-L-prolinamida está presente como um sal cloridrato.

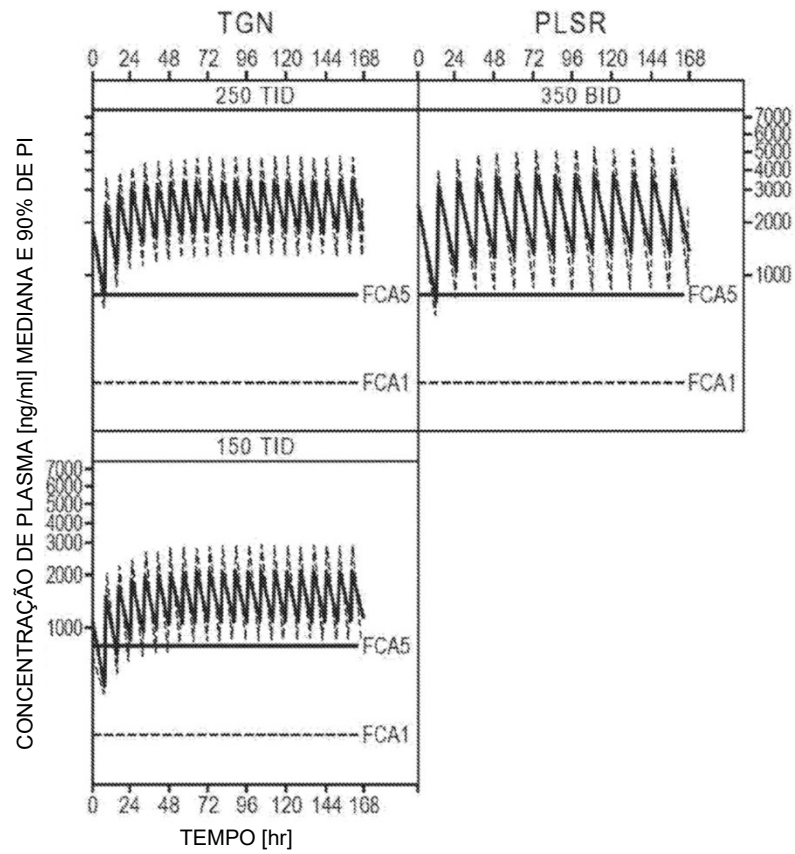


FIG. 1

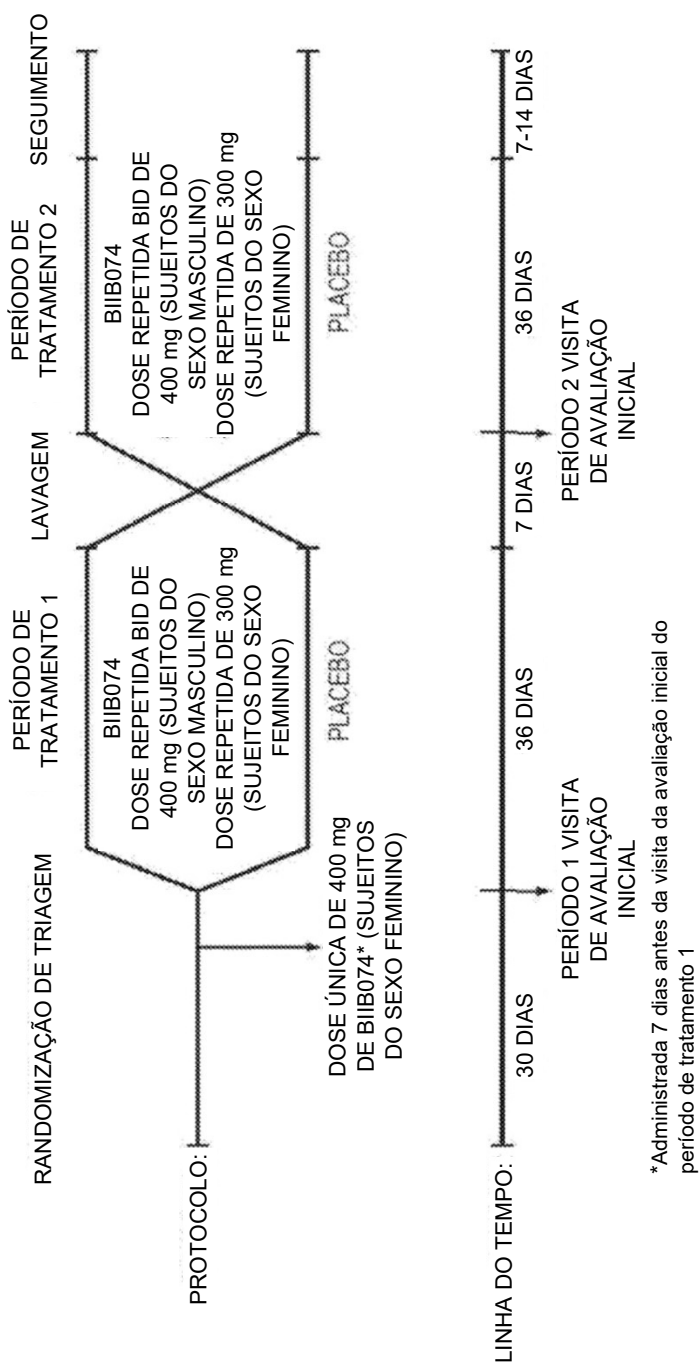


FIG. 2

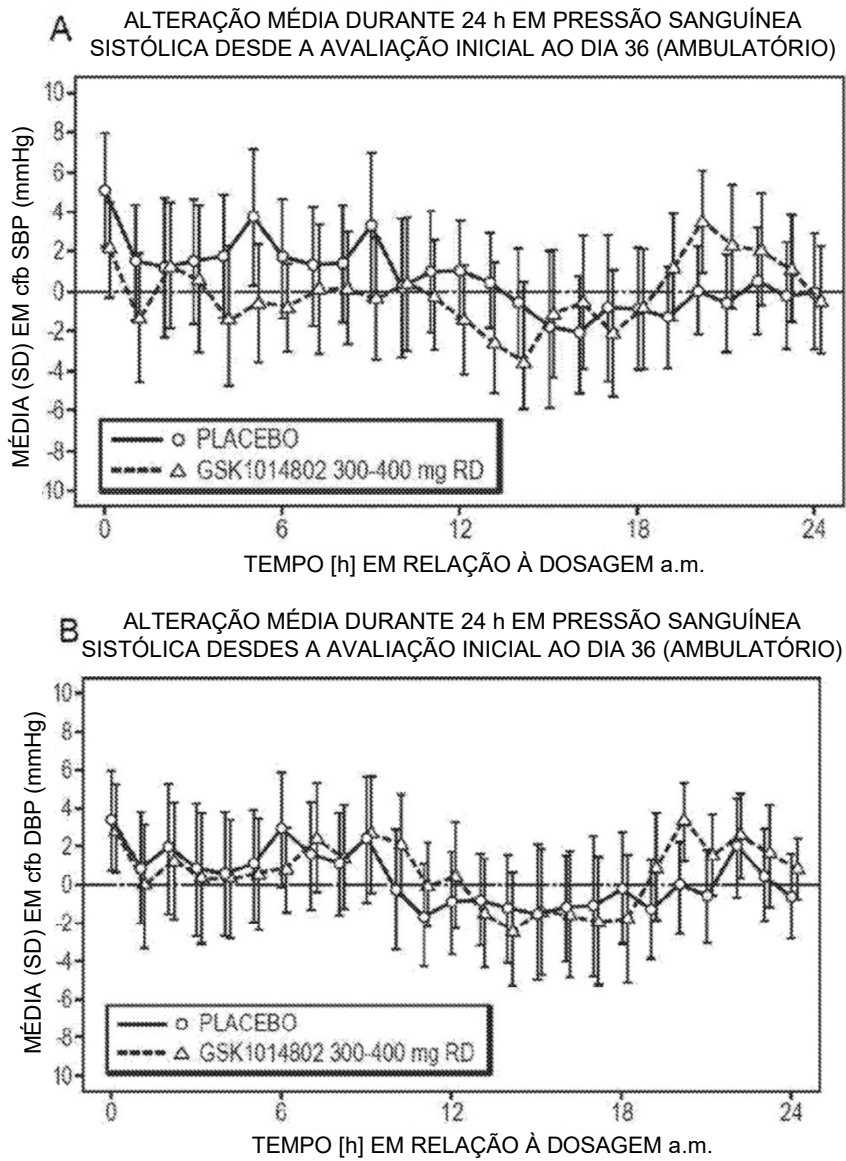


FIG. 3

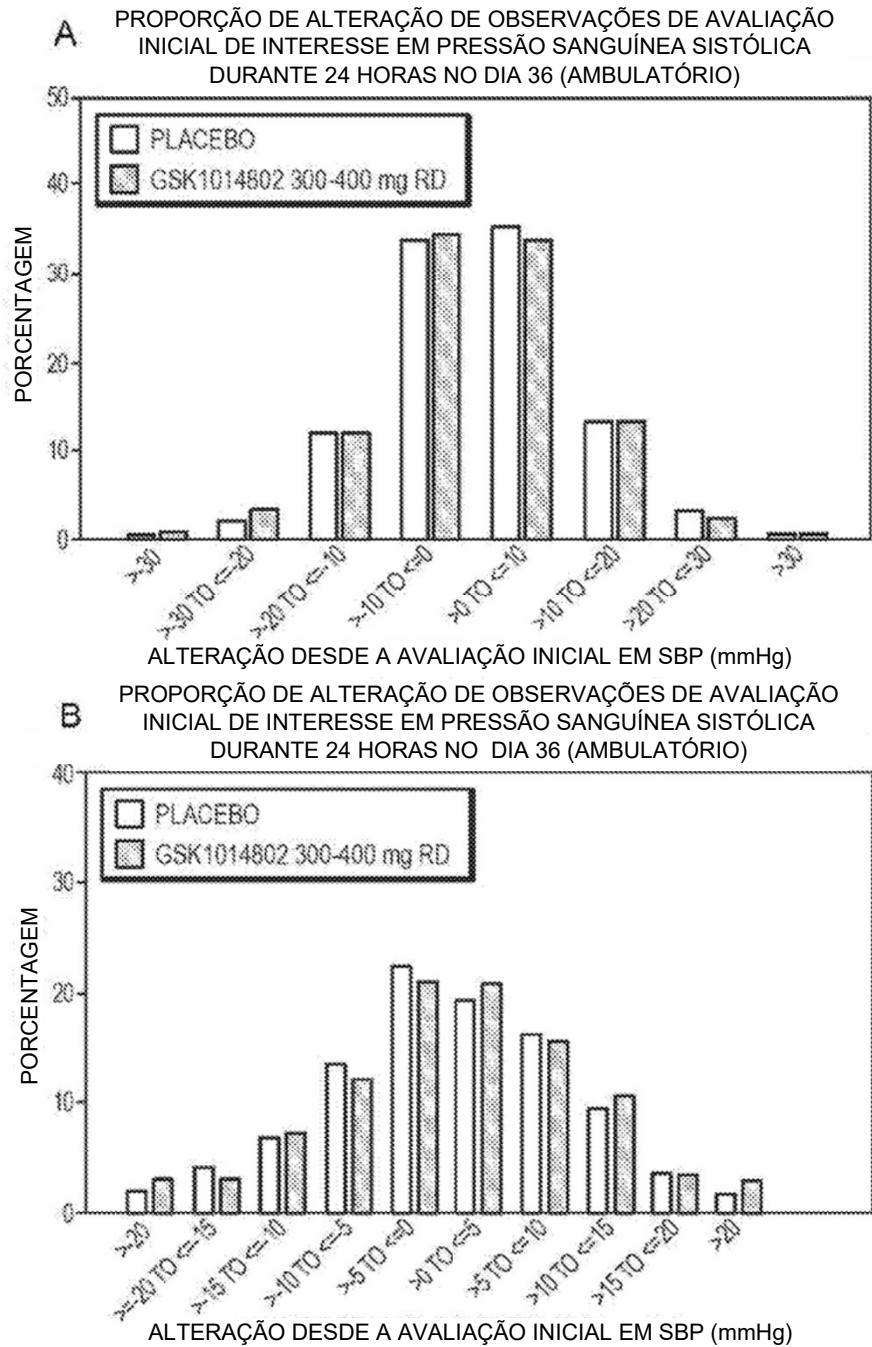


FIG. 4

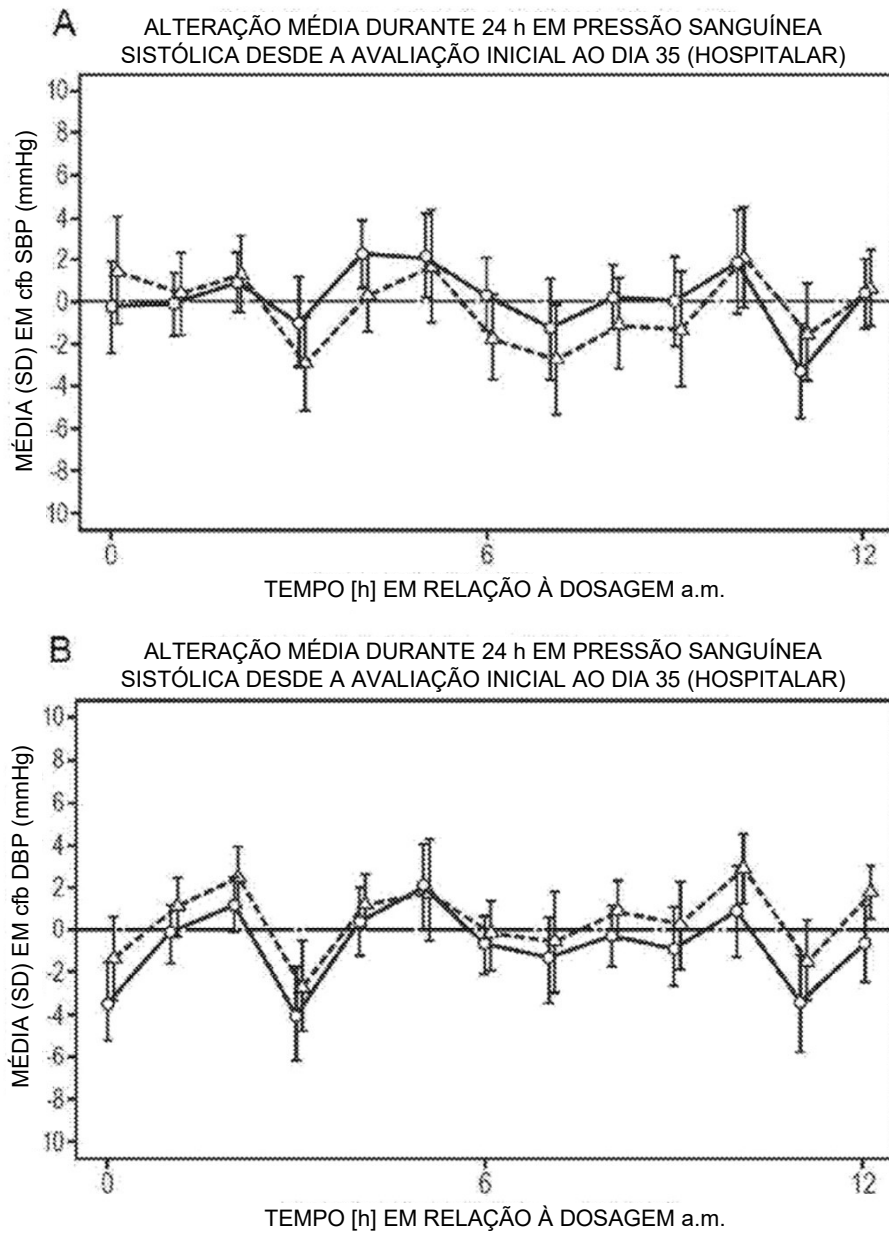


FIG. 5

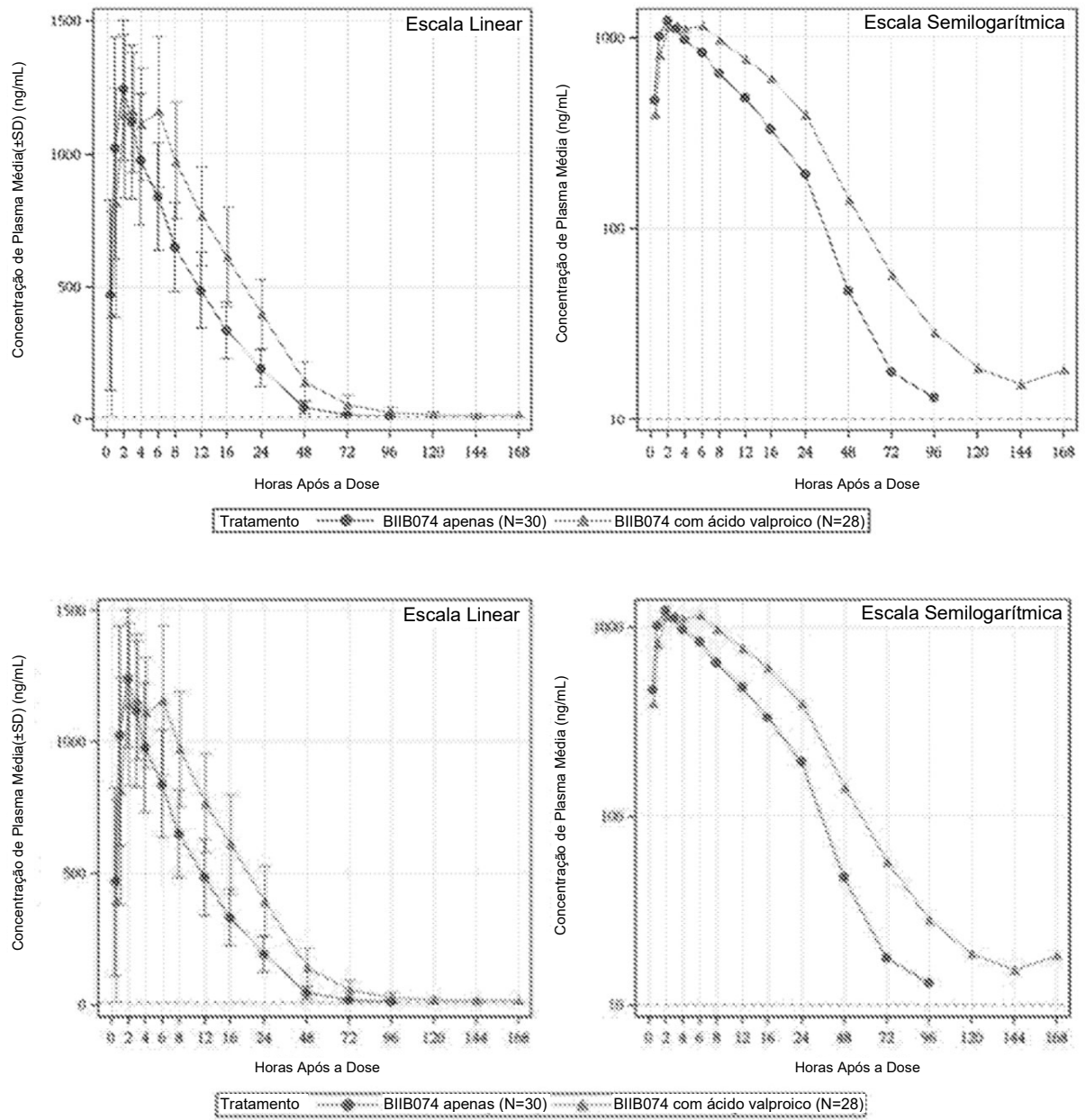


FIG. 6

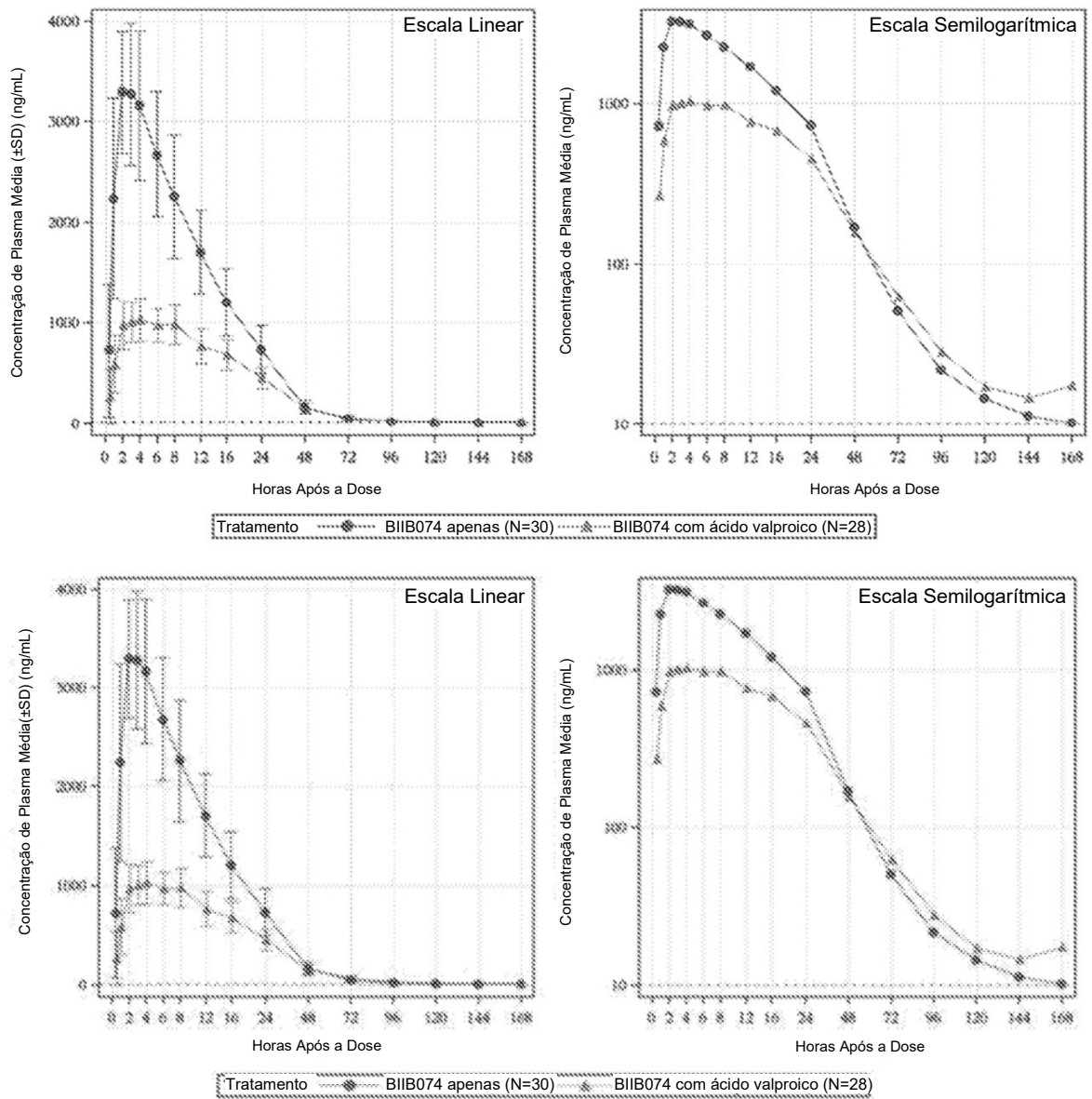
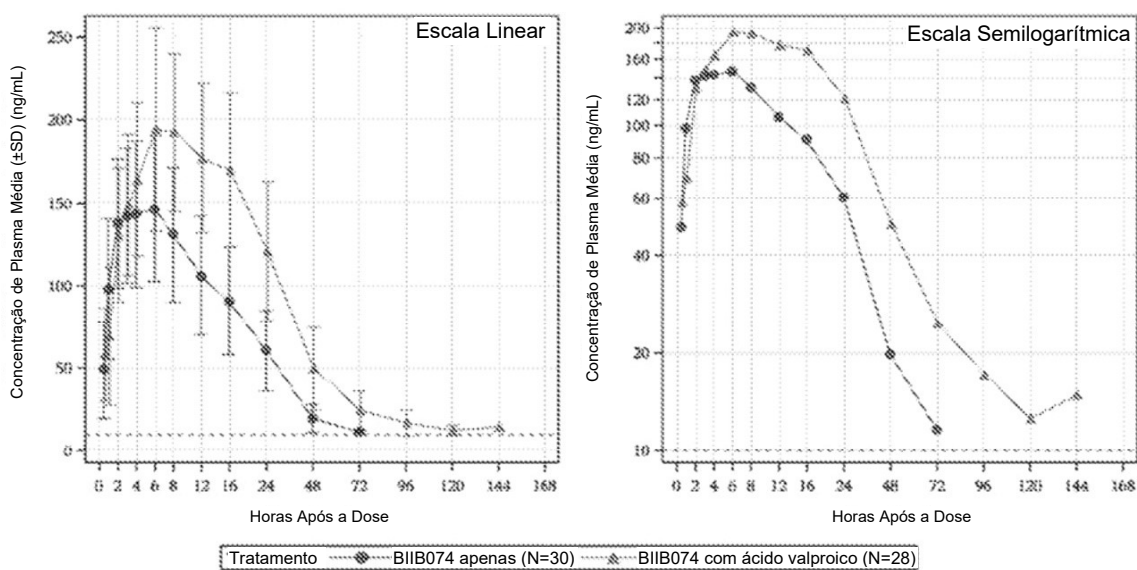
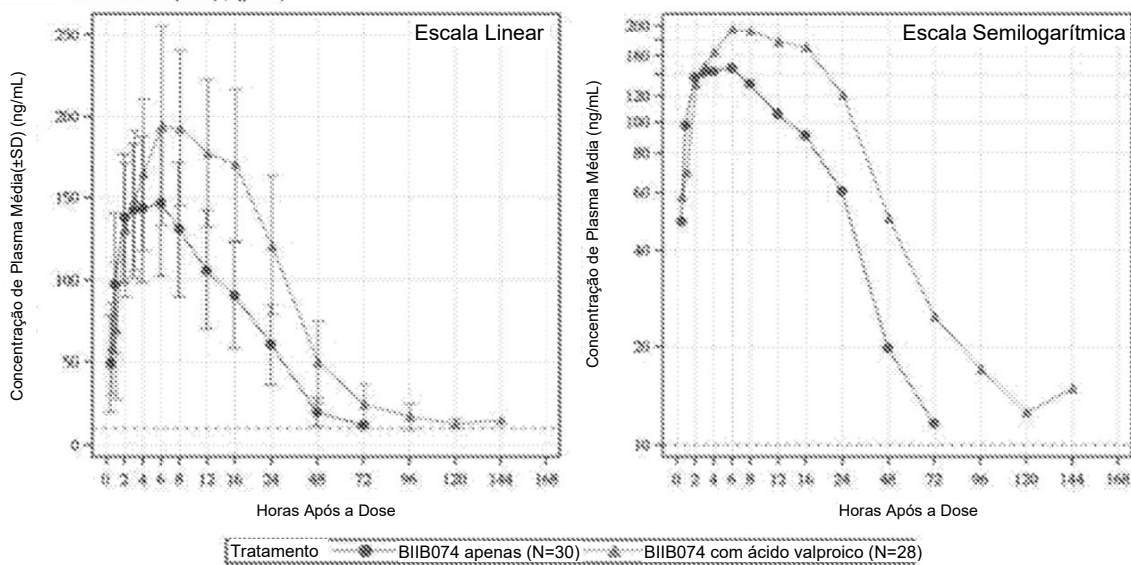


FIG. 7



Analito: CNY2283328 (M14) (ng/mL)



NOTA: Limite Mínimo de Quantificação=10,0 (ng/mL). BLQ é tratado como ausente. Não determinável é definido como ausente.

Fonte: <https://doi.org/10.1093/ccl/cex025> Corte de Dados: 04JAN2018 Data de Execução: 1FEB2018

FIG. 8

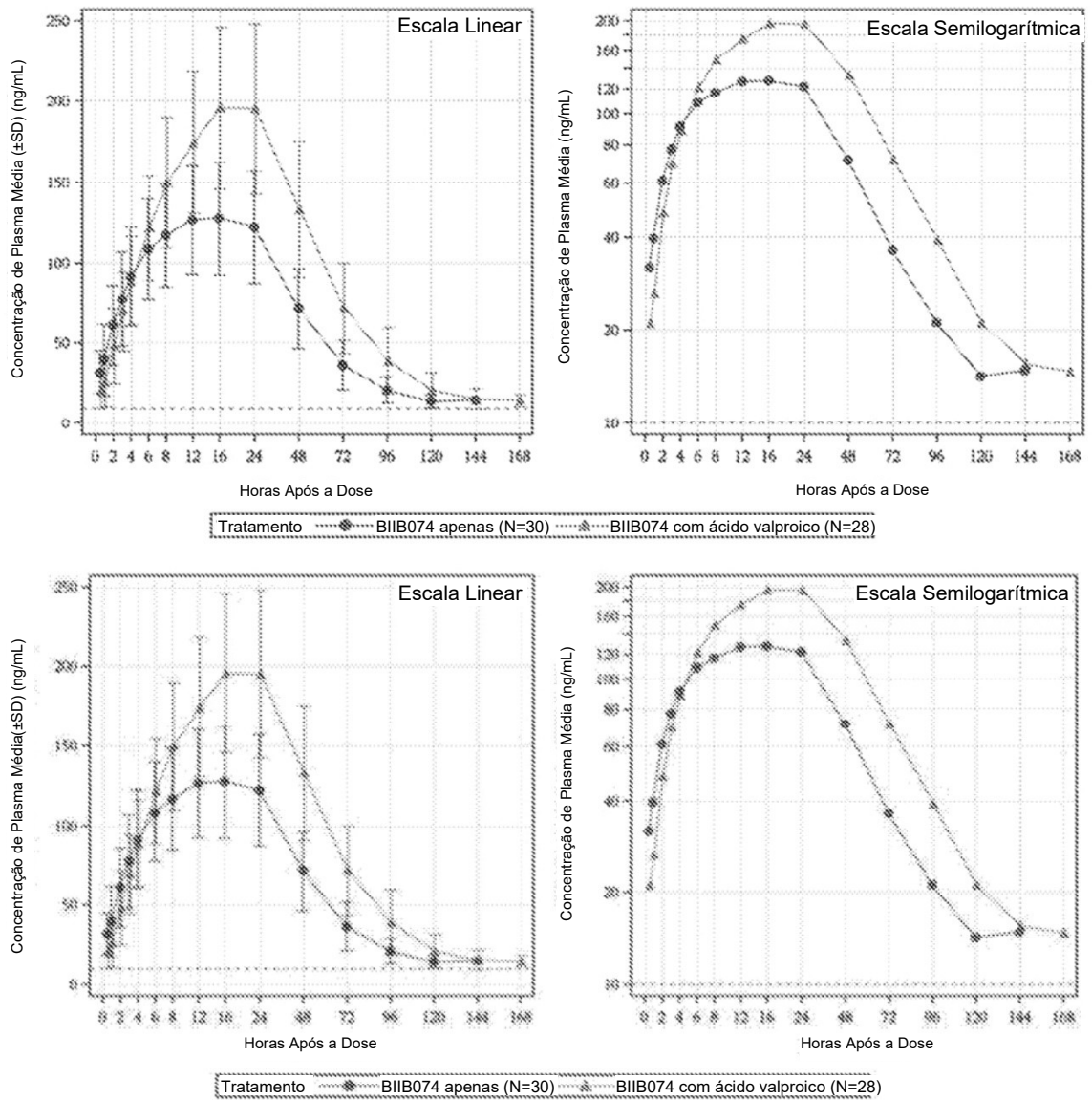


FIG. 9

RESUMO

“MÉTODOS DE TRATAMENTO DA DOR NEUROPÁTICA”

A presente divulgação fornece métodos de tratamento usando (5*R*)-5-(4-[[2-fluorofenil)metil]oxi}fenil)-L-prolinamida e sais farmacologicamente aceitáveis desta.