

## STADIUL TEHNICII

Durerea este un mecanism de protecție care permite persoanelor și animalelor sănătoase să evite deteriorarea țesuturilor și să prevină deteriorarea ulterioară a țesutului lezat. Gestionarea durerii în contextul clinic, atât în condiții clinice acute, cât și cronice, rămâne o nevoie neacoperită semnificativă. Pe lângă durerea acută, există multe afecțiuni în care durerea cronică persistă dincolo de rolul său protector (durere neuropatică), unde pacienții ar beneficia de inhibarea durerii. Durerea neuropatică este o formă de durere cronică cauzată de o leziune a nervilor senzoriali (Dieleman, J.P., ș.a., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). Durerea neuropatică poate fi împărțită în două categorii: durerea cauzată de leziuni metabolice generalizate ale nervului și durerea cauzată de o leziune nervoasă distinctă. Neuropatiile metabolice includ neuropatia postherpetică, neuropatia diabetică și neuropatia indusă de medicamente. Indicațiile pentru leziunile nervoase distincte includ durerea post-amputare, durerea post-chirurgicală a leziunilor nervoase și leziunile prin captivarea nervilor, cum ar fi, durerile neuropatice de spate. Durerea neuropatică este o cauză majoră, sau o dizabilitate la nivel mondial, afectând negativ somnul, starea de spirit și funcționalitatea pacientului. *Clin. Ther.* 2018 40(6): p. 828-49.

Terapiile actuale pentru durere prezintă o eficacitate slabă și un risc ridicat de evenimente adverse (AEs). De exemplu, lidocaina (un blocant neselectiv al canalelor de sodiu) poate reduce eficient durerea, dar utilitatea sa este limitată din cauza efectelor secundare proeminente atunci când este administrată în dozele necesare pentru ameliorarea durerii. Medicamentele analgezice opioide au un risc ridicat de abuz, ducând la decese frecvente din cauza supradozajului. În plus, hiperalgezia indusă de opioide limitează, de asemenea, utilizarea pe termen lung a opioidelor. Hiperalgezia indusă de opioide este întâlnită în mod regulat în practica clinică și creează provocări semnificative în gestionarea durerii.

Antidepresivele și antiepilepticele rămân tratamentul de primă linie pentru durerea neuropatică, deși nu sunt desemnate în acest scop. Utilizarea lor este adesea limitată de un arsenal de efecte secundare, sau de o ameliorare inadecvată a durerii. Dezvoltarea clinică a demonstrat o lipsă considerabilă de progrese recente și inovații în ceea ce privește noile medicamente pentru tratarea atât a durerii acute, cât și a celei cronice. În ultimele decenii, majoritatea medicamentelor analgezice aprobate pentru tratamentul durerii neuropatice acționează fie asupra sistemului serotonină-norepinefrină (cum ar fi, duloxetina, inhibitorul recaptării serotoninei-norepinefrinei), fie asupra canalelor de calciu dependente de voltaj (cum ar fi, gabapentionid pregabalina). Având în vedere opțiunile limitate de tratament pentru

durere, combinate cu o conștientizare crescândă a riscurilor și a ineficienței relative a standardelor actuale de îngrijire, dezvoltarea de analgezice care vizează mecanisme specifice fiziopatologice cu profiluri îmbunătățite de eficacitate și siguranță este vitală pentru o mai bună gestionare a durerii și pentru rezultate mai bune asupra sănătății pacienților.

Canalele de sodiu dependente de voltaj (Navs) sunt implicate în semnalizarea durerii. Navs sunt mediatori biologici ai semnalizării electrice, deoarece mediază creșterea rapidă a potențialului de acțiune al multor tipuri de celule excitabile (de ex., neuroni, miocite scheletice, miocite cardiace). Susținerea afirmației că Navs joacă un rol critic și central în semnalizarea durerii provine din (1) evaluarea rolului pe care Navs îl joacă în fiziologia normală, (2) stările patologice care apar din mutații în gena Nav1.8. (*SCN10A*). (3) studii preclinice pe modele animale și (4) farmacologia agenților cunoscuți care modulează Nav1.8. În plus, deoarece expresia Nav1.8 este limitată la neuronii periferici, în special cei care simt durerea (de ex., ganglionii rădăcinii dorsale), inhibitorii Nav1.8 sunt mai puțin probabil să fie asociați cu efectele secundare observate în mod obișnuit la alți modulatori ai canalelor de sodiu și cu riscul de abuz asociat terapiei cu opioide. Prin urmare, direcționarea biologiei care stă la baza durerii prin inhibarea selectivă a Nav1.8 reprezintă o abordare nouă a dezvoltării medicamentelor analgezice care are potențialul de a răspunde unei nevoi urgente neacoperite de terapii sigure și eficiente pentru durerea acută și cronică (Rush, A.M. și T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels*. *Mol. Interv.*, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. și Bannon, A. W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008)). Din cauza rolului Navs în inițierea și propagarea semnalelor neuronale, antagoniștii care reduc curenții Nav, pot preveni sau reduce semnalizarea neuronală și canalele Nav au fost considerate ținte probabile pentru reducerea durerii în condițiile în care se observă hiperexcitabilitate (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., și Krupp, J. J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). Mai multe analgezice utile clinic au fost identificate ca inhibitori ai canalelor Nav. Medicamentele anestezice locale, cum ar fi, lidocaina, blochează durerea prin inhibarea canalelor Nav și s-a sugerat că alți compuși, cum ar fi, carbamazepina, lamotrigina și antidepressivele triciclice, care s-au dovedit eficiente în reducerea durerii, acționează și prin inhibarea canalelor de sodiu (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. *Eur. J. Pain* 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., și Wang, S. Y., *Block*

of persistent late Na<sup>+</sup> currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

Navs formează o subfamilie a superfamiliei canalelor ionice dependente de voltaj și cuprinde 9 izoforme, denumite Nav1.1 - Nav1.9. Localizările tisulare ale celor nouă izoforme variază. Nav1.4 este principalul canal de sodiu al mușchilor scheletici și Nav1.5 este principalul canal de sodiu al miocitelor cardiace. Nav 1.7, Nav 1.8 și Nav 1.9 sunt localizate în principal la nivelul sistemului nervos periferic, în timp ce Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3 și Nav 1.6 sunt canale neuronale care se găsesc atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic. Comportamentele funcționale ale celor nouă izoforme sunt similare, dar distincte în ceea ce privește specificul comportamentului lor dependent de voltaj și cinetic (Catterall, W. A., Goldin, A. L., și Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 (4), p. 397 (2005)).

La descoperirea lor, canalele Nav1.8 au fost identificate ca ținte probabile pentru analgezie (Akopian, A.N., L. Sivilotti, și J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). De atunci, s-a demonstrat că Nav1.8 este un purtător al curentului de sodiu care menține declanșarea potențialului de acțiune în neuronii DRG mici, susținând potențialul său ca țintă pentru indicații multiple, sau în cazul mai multor tipuri de durere (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na<sup>+</sup> current, TTX-resistant Na<sup>+</sup> current, and Ca<sup>2+</sup> current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav1.8 este implicat în declanșarea spontană a neuronilor deteriorați, cum ar fi, cei care determină durerea neuropatică (Roza, C., ș.a., The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., ș.a., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., ș.a., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., ș.a., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., ș.a., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(V) 1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., ș.a., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., ș.a., Multiple sodium channel

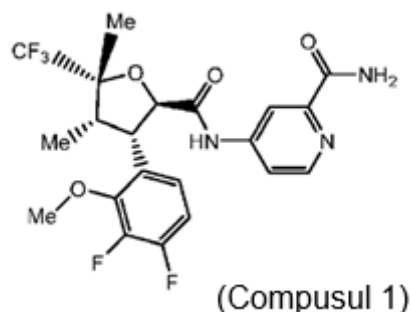
isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64(6): p. 644-53; Coward, K., ș.a., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., ș.a., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., ș.a., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286(46): p. 39836-47). Neuronii DRG mici unde Nav1.8 este exprimat include nociceptorii implicați în semnalizarea durerii. Nav1.8 mediază potențiale de acțiune de mare amplitudine în neuronii mici ai ganglionilor rădăcinii dorsale (Blair, N.T. și B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na<sup>+</sup> current, TTX-resistant Na<sup>+</sup> current, and Ca<sup>2+</sup> current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Nav1.8 este necesar pentru potențialele de acțiune repetitive rapide în nociceptori și pentru activitatea spontană a neuronilor deteriorați (Choi, J.S. și S.G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* 106(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, și S.G. Waxman, Contribution of Na(V)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. 86(2): p. 629-40; Roza, C., ș.a., The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6). În neuronii DRG depolarizați, sau deteriorați, Nav1.8 pare a fi un factor determinant al hiperexcitabilității (Rush, A.M., ș.a., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. 103(21): p. 8245-50). În unele modele de durere pe animale, s-a demonstrat că nivelurile de exprimare a Nav.8 mARN cresc în DRG (Sun, W., ș.a., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, 135(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., ș.a., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. 12(5): p. 564-72; Qiu, F., ș.a., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, 512(2): p. 61-6). Jarvis ș.a. dezvăluie în *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 104(20), 2007, 8520, faptul că A-803467 (care are o structură diferită de Compusul 1 prezentat) este un blocant puternic și selectiv al canalelor de sodiu Nav1.8, care atenuază durerea neuropatică și inflamatorie la șobolan. US-A-2019/016671 dezvăluie carboxamide care sunt inhibitori ai

canalelor de sodiu dependente de voltaj, cum ar fi, Nav1.8, pentru utilizare în tratarea diferitelor afecțiuni, inclusiv a durerii.

## REZUMAT

Referințele la metodele de tratament din această descriere trebuie interpretate ca referințe la compușii, sărurile farmaceutic acceptabile, compozițiile farmaceutice și medicamentele prezentei invenții pentru utilizare într-o metodă de tratament al corpului uman (sau animal) prin terapie.

Într-un aspect, invenția se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea către subiect a unui compus cu formula



sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, într-o cantitate de 10 mg până la 300 mg pe zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau reducere a severității, la un subiect, a unor boli, tulburări sau afecțiuni diferite, inclusiv, dar fără a se limita la, durerea cronică, durerea intestinală, durerea neuropatică, durerea musculo-scheletică, durerea acută, durerea inflamatorie, durerea oncologică, durerea idiopatică, durerea postchirurgicală (de ex., durere de bunionectomie, durere de hernioplastie, sau durere de abdominoplastie), durerea viscerală, scleroza multiplă, sindromul Charcot-Marie-Tooth, incontinența, tusea patologică și aritmia cardiacă, prin administrarea Compusului 1, a unei sări acceptabile farmaceutic, sau a unei compoziții farmaceutice unui subiect.

Într-un aspect, invenția se referă la o dispersie solidă, care cuprinde Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și cel puțin un polimer. Într-un aspect, invenția se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde respectiva dispersie solidă.

Într-un aspect, Compusul 1 este practic amorf.

Într-un aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție farmaceutică care cuprinde Compusul 1 și cel puțin un polimer.

Într-un alt aspect, compoziția farmaceutică mai cuprinde cel puțin un polimer, cel puțin o umplutură, cel puțin un lubrifiant și cel puțin un dezintegrant.

## SCURTĂ DESCRIERE A FIGURILOR

Figura 1 ilustrează un model XRPD caracteristic Compusului 1, Forma A.

Figura 2 ilustrează termograma TGA caracteristică Compusului 1, Forma A.

Figura 3 ilustrează termograma DSC caracteristică Compusului 1, Forma A.

Figura 4 ilustrează un model XRPD caracteristic Compusului 1, Forma B.

Figura 5 ilustrează un spectru  $^{13}\text{C}$  RMN caracteristic Compusului 1, în stare solidă, Forma B.

Figura 6 ilustrează un spectru  $^{19}\text{F}$  RMN, caracteristic Compusului 1, în stare solidă, Forma B.

Figura 7 ilustrează o termogramă TGA caracteristică Compusului 1, Forma B.

Figura 8 ilustrează o termogramă DSC caracteristică Compusului 1, Forma B.

Figura 9 ilustrează un spectru IR caracteristic Compusului 1, Forma B.

Figura 10 ilustrează o diagramă elipsoidală termică caracteristică Compusului 1, Forma B.

Figura 11 ilustrează un model XRPD prin pulverizare a dispersiei uscate a Compusului 1 din Exemplul 3.

Figura 12A ilustrează un model XRPD al compoziției tabletei SDD din Exemplul 3 pe un interval de la aproximativ  $3^\circ$  până la aproximativ  $40^\circ 2\theta$ .

Figura 12B ilustrează un model XRPD al compoziției tabletei SDD din Exemplul 3 pe un interval de la aproximativ  $14^\circ$  până la aproximativ  $16^\circ 2\theta$ .

Figura 13A ilustrează un spectru  $^{19}\text{F}$  RMN caracteristic compoziției în stare solidă a tabletei SDD din Exemplul 3.

Figura 13B ilustrează un spectru  $^{13}\text{C}$  RMN caracteristic unei pulberi cu compoziția tabletei SDD din Exemplul 3.

## DESCRIERE DETALIATĂ

### Definiții

Elementele chimice sunt identificate aici conform Tabelului Periodic al Elementelor, versiunea CAS, Handbook of Chemistry and Physics, Ed. a 75-a în plus, principiile generale ale chimiei organice sunt descrise în "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, și "March's Advanced Organic Chemistry," Ed a 5-a, Ed.: Smith, M.B. și March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001.

Așa cum este utilizat aici, termenul "amorf" se referă la un material solid care nu are o ordine pe distanțe lungi în poziția moleculelor sale. Moleculele dintr-un solid amorf sunt în general aranjate aleatoriu, fără un aranjament bine definit. Solidele amorfe sunt în general izotrope, adică prezintă proprietăți similare în toate direcțiile și nu au puncte de topire definite. De exemplu, un material amorf este un material solid care nu are picuri cristaline caracteristice ascuțite în modelul său de difracție de putere cu raze X (XRPD) (adică nu este cristalin așa cum este determinat prin XRPD). În schimb, în modelul său XRPD apar unul sau mai multe picuri largi (de ex., halouri).

Așa cum este folosit aici, termenul "substanțial amorf" se referă la un material solid care are puțină sau nu are deloc o ordine în poziția moleculelor sale. De exemplu, materialele substanțial amorfe au o cristalinitate mai mică de aproximativ 15% (de ex., mai mică de aproximativ 10% cristalinitate, sau mai mică de aproximativ 5% cristalinitate). Termenul 'substanțial amorf' include materiale care nu au cristalinitate (0%).

Așa cum este utilizat aici, termenul "dispersie" se referă la un sistem dispersat în care o substanță, faza dispersată, este distribuită, în unități discrete, într-o a doua substanță (faza continuă, sau vehiculul). Dimensiunea fazei dispersate poate varia considerabil (de ex., particule coloidale de dimensiuni nanometrice, până la mai mulți microni). În general, fazele dispersate pot fi solide, lichide, sau gaze. În cazul unei dispersii solide, faza dispersată și cea continuă sunt ambele solide. În aplicațiile farmaceutice, o dispersie solidă poate include un medicament cristalin (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă); sau, alternativ, un medicament amorf (fază dispersată) într-un polimer amorf (fază continuă). În unele exemple de realizare, o dispersie solidă include polimerul care constituie faza dispersată și medicamentul constituie faza continuă. În alte exemple de realizare, o dispersie solidă include medicamentul care constituie faza dispersată și polimerul care constituie faza continuă.

Așa cum este folosit aici, prefixul "*rac-*" atunci când este utilizat în legătură cu un compus chiral, se referă la un amestec racemic al compusului. Într-un compus care poartă "*rac-*" prefixul, desemnatorii (R) și (S) din denumirea chimică reflectă stereochemia relativă a compusului.

Așa cum este folosit aici, prefixul "*rel-*" atunci când este utilizat în legătură cu un compus chiral, se referă la un singur enantiomer cu configurație absolută necunoscută. Într-un compus care poartă prefixul "*rel-*", desemnatorii (R) și (S) din denumirea chimică reflectă stereochemia relativă a compusului, dar nu reflectă neapărat stereochemia absolută a compusului. În cazul în care stereochemia relativă a unui anumit stereocentru este necunoscută, nu se furnizează niciun desemnator stereochemic. În unele cazuri, este

cunoscută configurația absolută a unor stereocentri, în timp ce este cunoscută doar configurația relativă a celorlalți stereocentri. În aceste cazuri, desemnatorii stereochemici asociați cu stereocentrii cu configurație absolută cunoscută sunt marcați cu un asterisc (\*), de ex., ( $R^*$ ) și ( $S^*$ ), în timp ce desemnatorii stereochemici asociați cu stereocentrele cu configurație absolută necunoscută nu sunt marcați în acest fel. Desemnatorii stereochemici nemarcați asociați cu stereocentrele cu configurație absolută necunoscută reflectă stereochemia relativă a acelor stereocentre în raport cu alte stereocentre cu configurație absolută necunoscută, dar nu reflectă neapărat stereochemia relativă în raport cu stereocentrele cu configurație absolută cunoscută.

Așa cum este utilizat aici, termenul "Compus 1" și structura și denumirea chimică corespunzătoare "Compusului 1" se referă la o colecție de molecule care au structuri chimice identice, și anume structura corespunzătoare "Compusului 1", cu excepția faptului că pot exista variații izotopice între atomii constituenți ai moleculelor. Termenul "Compus 1" include o astfel de colecție de molecule indiferent de puritatea unei probe date care conține colecția de molecule. Astfel, termenul "Compus 1" include o astfel de colecție de molecule în formă pură, sau într-un amestec (de ex., soluție, suspensie, sau coloid) cu una, sau mai multe alte substanțe.

În specificație și revendicări, dacă nu se specifică altfel, orice atom care nu este desemnat în mod specific ca un izotop particular în Compusul 1 reprezintă orice izotop stabil al elementului specificat. În exemplele, în care un atom nu este desemnat în mod specific ca un anumit izotop, nu s-a depus niciun efort pentru a îmbogăți acel atom într-un anumit izotop și, prin urmare, o persoană de specialitate din domeniu ar înțelege că un astfel de atom este probabil prezent la aproximativ aceeași compoziție izotopică de abundență naturală a elementului specificat.

Așa cum este utilizat aici, termenul "Compus 1a" se referă la compusul cu denumirea chimică: 2-carbamoil-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxamido)piridin 1-oxid.

Așa cum este utilizat aici, termenul "stabil," atunci când se referă la un izotop, înseamnă că nu se cunoaște faptul că izotopul suferă dezintegrare radioactivă spontană. Izotopii stabili includ, dar nu se limitează la, izotopii pentru care nu este identificat niciun mod de dezintegrare în V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (ianuarie 1980).

Așa cum este utilizat aici, "H" se referă la hidrogen și include orice izotop stabil al hidrogenului, și anume  $^1\text{H}$  și D. În exemplele, în care un atom este desemnat ca "H", nu s-a depus niciun efort pentru a îmbogăți acel atom într-un anumit izotop al hidrogenului și, prin

urmare, o persoană de specialitate din domeniu ar înțelege că un astfel de atom de hidrogen este probabil prezent la aproximativ aceeași compoziție izotopică a abundenței naturale a hidrogenului.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, include fiecare atom constituent la aproximativ compoziția izotopică de abundență naturală a elementului specificat.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, include unul, sau mai mulți atomi care au o masă atomică, sau un număr de masă care diferă de masa atomică, sau de numărul de masă al celui mai abundent izotop al elementului specificat (compus, sau sare "marcată cu izotop"). Exemplele de izotopi stabili care sunt disponibili comercial și adecvați pentru invenție includ, fără limitare, izotopii hidrogenului, carbonului, azotului, oxigenului și fosforului, de exemplu,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ , și respectiv  $^{31}\text{P}$ .

Termenii "Compus **1**" și "sare farmaceutic acceptabilă a acestuia" includ Compusul **1** și orice sare farmaceutic acceptabilă a acestuia în orice formă, inclusiv orice formă solidă a acestuia (inclusiv orice formă amorfă, sau cristalină a acestuia), orice solvat, hidrat, sau formă co-cristalină a acestuia și orice soluție, sau suspensie a acestuia.

Așa cum este utilizat aici, termenul "aproximativ" include valoarea unei cantități specificate, sau un interval care cuprinde acea cantitate specificată, recunoscută de o persoană de specialitate în domeniu ca oferind un efect farmacologic echivalent cu cel obținut din cantitatea specificată. Termenul "aproximativ" se poate referi la o eroare acceptabilă pentru o anumită valoare, așa cum este determinată de o persoană de specialitate în domeniu, care depinde parțial de modul în care valoarea este măsurată, sau determinată. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" semnifică în limita a 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, sau 0,5% a unei valori sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 20% a unei valori, sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 15% a unei valori, sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 10% a unei valori, sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 5% a unei valori, sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 1% a unei valori, sau a unui interval dat. În unele exemple de realizare, termenul "aproximativ" înseamnă în limita a 0,5% a unei valori, sau a unui interval dat.

Așa cum este utilizat aici, termenul "subiect", sau "pacient" înseamnă un animal, de preferință un mamifer și, cel mai preferabil, un om.

Așa cum este utilizat aici, termenul "cantitate," atunci când se referă la o cantitate de Compus 1, sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, administrată unui subiect, se referă la masa unei cantități echimolare de (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă, indiferent de masa reală a sării, solvatului, hidratului, sau formei de cocrystal care poate fi administrată.

În anumite exemple de realizare, o "cantitate eficientă" de Compus 1, sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau de compoziție farmaceutică a acestuia reprezintă cantitatea eficientă pentru tratarea, sau reducerea severității uneia, sau mai multora dintre afecțiunile menționate aici.

Așa cum sunt utilizați aici și dacă nu se specifică altfel, termenii "pe zi" și "doză zilnică totală" atunci când se referă la o cantitate de Compus 1, sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, administrată unui subiect, se referă la cantitatea de Compus 1, sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, administrată subiectului pe o perioadă de cel puțin 24 ore în timpul unui tratament. Cu excepția cazului în care se specifică altfel, se va înțelege că Compusul 1, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, poate fi administrată subiectului într-o cantitate diferită într-una, sau mai multe zile în timpul tratamentului.

Așa cum este folosit aici, termenul "prima zi" se referă la prima perioadă de 24 ore în care Compusul 1, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, este administrată în timpul unui tratament.

Așa cum este utilizat aici, termenul "curs al tratamentului", atunci când se referă la Compusul 1, sau la sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se referă la administrarea uneia, sau a mai multor doze de compus, sau sare pe parcursul unei perioade de timp separate de orice administrare anterioară, sau ulterioară a compusului sau sării. De obicei, Compusul 1 și orice metaboliți ai acestora sunt eliminați substanțial din circulația sistemică a unui subiect între ciclurile de tratament.

Așa cum este utilizat aici, termenul "doză", atunci când se referă la administrarea Compusului 1 sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, se referă la o cantitate de compus, sau sare administrată într-o perioadă discretă de timp, separată de alte cantități de compus, sau sare care pot fi administrate în alte momente în timpul aceleiași zile, sau în cursul tratamentului. Atunci când o doză este administrată oral, doza poate fi administrată într-un singur comprimat, capsulă, sau altă formă de dozare orală, sau în mai multe astfel de forme de dozare.

Așa cum este utilizat aici, termenul "prima doză" se referă la prima doză de Compus 1, sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, care se administrează într-o anumită zi, sau într-un anumit curs de tratament, în funcție de context.

Așa cum este utilizat aici, termenul "doză ulterioară" se referă la orice doză de Compus 1, sau de sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, care se administrează după prima doză într-o anumită zi, sau într-un anumit curs de tratament, în funcție de context.

Așa cum este utilizat aici, termenul "scor inițial al durerii" se referă la scorul durerii unui subiect, cum ar fi, un scor în 11 puncte pe Scala Numerică de Evaluare a Durerii, sau pe Scala Verbală Categoricală de Evaluare, înainte de începerea unui tratament cu Compusul 1, sau cu sarea acestuia acceptabilă farmaceutic.

Așa cum este utilizat aici, termenul "Scală Numerică de Evaluare a Durerii în 11 puncte" se referă la o scală de evaluare a durerii pe care un subiect își evaluează intensitatea durerii pe o scală de la 0 la 10, unde un scor de 0 indică lipsa durerii și un scor de 10 indică cea mai mare intensitate a durerii imaginabilă.

Așa cum este utilizat aici, termenul "Scală de Evaluare Categoricală Verbală" se referă la o scală de evaluare a durerii pe care un subiect își evaluează intensitatea durerii ca fiind inexistentă, ușoară, moderată, sau severă.

Așa cum este utilizat aici, termenul "eveniment advers" este definit ca orice eveniment medical neplăcut unui subiect în timpul unui studiu; evenimentul nu are neapărat o relație cauzală cu tratamentul. Aceasta include orice eveniment nou apărut, sau agravarea unei afecțiuni preexistente (de ex., creșterea severității, sau frecvenței acesteia).

Așa cum s-a utilizat aici, o evaluare anormală a studiului este considerată "semnificativă clinic" dacă subiectul prezintă unul, sau mai multe dintre următoarele: semne, sau simptome concomitente legate de evaluarea anormală a studiului, teste de diagnosticare suplimentare, sau intervenție medicală/chirurgicală, o modificare a dozei medicamentului studiat, sau întreruperea studiului. Determinarea dacă rezultatele evaluării studiului sunt semnificative clinic va fi făcută de către investigator.

### **Utilizări medicale ale Compusului 1, sau ale unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia**

Într-un aspect, invenția se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau de reducere a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate de 10 mg până la 300 mg pe zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o utilizare a Compusului 1, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea unui subiect a Compusului 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia la subiect.

### ***Scheme de dozare***

Compusul 1 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia poate fi administrat în orice cantitate adecvată pentru a trata sau a reduce severitatea durerii la subiect. Conform invenției, Compusul 1 sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia este administrată subiectului într-o cantitate de 10 mg până la 300 mg pe zi. Orice cantități descrise aici care se încadrează în afara acestui interval sunt doar cu titlu ilustrativ. În unele exemple de realizare.

Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia s-a administrat într-o cantitate de 20 mg până la 5000 mg pe zi, sau 20 mg până la 4500 mg pe zi, sau 20 mg până la 4000 mg pe zi, sau 20 mg până la 3500 mg pe zi, sau 20 mg până la 3000 mg pe zi, sau 20 mg până la 2500 mg pe zi, sau 20 mg până la 2000 mg pe zi, sau 20 mg până la 1500 mg pe zi, sau 20 mg până la 1000 mg pe zi, sau 20 mg până la 800 mg pe zi, sau 20 mg până la 700 mg pe zi, sau 20 mg până la 600 mg pe zi, sau 20 mg până la 500 mg pe zi, sau 20 mg până la 450 mg pe zi, sau 20 mg până la 400 mg pe zi, sau 20 mg până la 350 mg pe zi, sau 20 mg până la 300 mg pe zi, sau 20 mg până la 250 mg pe zi, sau 20 mg până la 200 mg pe zi, sau 20 mg până la 150 mg pe zi, sau 20 mg până la 30 mg pe zi, sau 90 mg până la 120 mg pe zi, sau 100 mg până la 5000 mg pe zi, sau 100 mg până la 4500 mg pe zi, sau 100 mg până la 4000 mg pe zi, sau 100 mg până la 3500 mg pe zi, sau 100 mg până la 3000 mg pe zi, sau 100 mg până la 2500 mg pe zi, sau 100 mg până la 2000 mg pe zi, sau 100 mg până la 1500 mg pe zi, sau 100 mg până la 1000 mg pe zi, sau 100 mg până la 800 mg pe zi, sau 100 mg până la 600 mg pe zi, sau 100 mg până la 500 mg pe zi, sau 100 mg până la 400 mg pe zi, sau 100 mg până la 300 mg pe zi, sau 100 mg până la 200 mg pe zi, sau 100 mg până la 150 mg pe zi, sau 60 mg până la 2500 mg pe zi, sau 60 mg până la 2400 mg pe zi, sau 60 mg până la 2300 mg pe zi, sau 60 mg până la 2200 mg pe zi, sau 60 mg până la 2100 mg pe zi, sau 60 mg până la 2000 mg pe zi, sau 60 mg până la 1900 mg pe zi, sau 60 mg până la 1800 mg pe zi, sau 60 mg până la 1700 mg pe zi, sau 60 mg până la 1200 mg pe zi, sau

60 mg până la 800 mg pe zi, sau aproximativ 60 mg pe zi, sau 60 mg până la 700 mg pe zi, sau 60 mg până la 600 mg pe zi, sau 60 mg până la 500 mg pe zi, sau 60 mg până la 300 mg pe zi, sau 60 mg până la 200 mg pe zi, sau 60 mg până la 150 mg pe zi, sau 60 mg până la 90 mg pe zi, sau aproximativ 10 mg pe zi, sau aproximativ 20 mg pe zi, sau aproximativ 23 mg pe zi, sau aproximativ 30 mg pe zi, sau aproximativ 46 mg pe zi, sau aproximativ 50 mg pe zi, sau aproximativ 60 mg pe zi, sau aproximativ 69 mg pe zi, sau aproximativ 70 mg pe zi, sau aproximativ 90 mg pe zi, sau aproximativ 100 mg pe zi, sau aproximativ 150 mg pe zi, sau aproximativ 200 mg pe zi.

Compusul **1**, sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic, atunci când se administrează timp de mai multe zile, poate fi administrată în aceleași cantități, sau în cantități diferite în fiecare zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia s-a administrat în cantități diferite în prima zi și după prima zi. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia s-a administrat într-o cantitate de 10 mg până la 3000 mg, sau 10 mg până la 2000 mg, sau 10 mg până la 1000 mg, sau 10 mg până la 500 mg, sau 10 mg până la 400 mg, sau 10 mg până la 350 mg, sau 10 mg până la 300 mg, sau 10 mg până la 250 mg, sau 10 mg până la 200 mg, sau aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, sau aproximativ 120 mg, sau aproximativ 90 mg, sau aproximativ 30 mg într-o primă zi și într-o cantitate de 10 mg până la 2000 mg pe zi, sau 10 mg până la 1500 mg pe zi, sau 10 mg până la 1000 mg pe zi, sau 10 mg până la 500 mg pe zi, sau 10 mg până la 400 mg pe zi, sau 10 mg până la 300 mg pe zi, sau 20 mg până la 100 mg pe zi, sau aproximativ 20 mg pe zi, sau aproximativ 60 mg pe zi, sau aproximativ 100 mg pe zi, sau aproximativ 30 mg pe zi, sau aproximativ 20 mg pe zi, sau aproximativ 50 mg pe zi după prima zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o cantitate de 100 mg, sau 150 mg, sau 20 mg, sau aproximativ 30 mg, sau aproximativ 60 mg, sau aproximativ 90 mg în prima zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o cantitate de 100 mg pe zi, sau 150 mg pe zi, sau 50 mg pe zi, sau 30 mg pe zi, sau 60 mg pe zi, sau aproximativ 10 mg pe zi, sau aproximativ 20 mg pe zi după prima zi.

Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, poate fi administrat în orice număr de doze pe zi. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză pe zi. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de

10 mg până la 500 mg, sau 10 mg până la 400 mg, sau 10 mg până la 300 mg, sau 10 mg până la 260 mg, sau 10 mg până la 200 mg, sau 10 mg până la 150 mg, sau 10 mg până la 100 mg, sau 10 mg, sau 20 mg, sau 30 mg pe zi, sau 60 mg pe zi, sau 90 mg pe zi, sau 100 mg pe zi, sau 120 mg pe zi, sau 150 mg pe zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea acestuia acceptabilă farmaceutic, se administrează în două doze pe zi.

Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, atunci când este administrat timp de mai multe zile, poate fi administrat în același număr, sau în numere diferite de doze în fiecare zi. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea acestuia acceptabilă farmaceutic, se administrează în același număr de doze în prima zi și după prima zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează în două doze în prima zi (adică o primă doză și o doză ulterioară). Cantitatea primei doze și a dozei ulterioare poate fi aceeași, sau diferită.

În unele exemple de realizare, prima doză și doza ulterioară sunt aceleași. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează în două doze de 10 mg până la 1000 mg, sau 10 mg până la 500 mg, sau 10 mg până la 400 mg, sau 10 mg până la 300 mg, sau 10 mg până la 200 mg, sau aproximativ 100 mg pe zi.

În unele exemple de realizare, prima doză este mai mare decât doza ulterioară din prima zi. În unele exemple de realizare, prima doză este între 5 mg și 2000 mg, sau între 10 mg și 1000 mg, sau între 10 mg și 200 mg, sau între 10 mg și 150 mg, sau între 10 mg și 100 mg, sau între 20 mg și 150 mg, sau între 20 mg și 100 mg, sau aproximativ 250 mg, sau aproximativ 200 mg, sau aproximativ 150 mg, sau aproximativ 100 mg, sau aproximativ 90 mg, sau aproximativ 60 mg, sau aproximativ 30 mg, sau aproximativ 20 mg, sau aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau sarea, farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează în două doze pe zi după prima zi (adică, o primă doză și o doză ulterioară). Cantitatea primei doze și a dozei ulterioare poate fi aceeași sau diferită. În unele exemple de realizare, prima doză și doza ulterioară sunt aceleași după prima zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia se administrează în două doze de 10 până la 100 mg, sau în două doze de 10 mg până la 200 mg, sau în două doze de 10 mg până la 250 mg, sau în două doze de 10 mg până la 300 mg, sau în două doze de 10 mg până la 350 mg, sau în două doze de 10 mg, sau în două doze de 30 mg, sau în două doze de 50 mg pe zi după prima zi.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 23 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 46 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 69 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12-30 ore într-o doză de aproximativ 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compus **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 20 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 23 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 46 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 60 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 69 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 100 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore, în una, sau mai multe doze care însumează aproximativ 100 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, aproximativ 50 mg din Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează două ori pe zi (b.i.d.).

În unele exemple de realizare, aproximativ 50 mg din Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore (q12h).

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 100 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de aproximativ 20 mg până la aproximativ 150 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de aproximativ 20 mg până la aproximativ 100 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de 23 mg, 46 mg, 50 mg, 60 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, sau 125 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de 75 mg până la 125 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de 80 mg până la 100 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi).

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 6-18 ore într-o doză de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 9-15 ore într-o doză de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, sau aproximativ 75 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, sau 70 mg. În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 10 mg. În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 20 mg. În unele exemple de realizare,

Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 30 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 40 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 50 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 60 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, sau aproximativ 75 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, sau 70 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 10 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 20 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 30 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 40 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 50 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 60 mg. În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore într-o doză de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 30 mg (60 mg pe zi).

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 6-18 ore într-o doză de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 9-15 ore într-o doză de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore (q12h) într-o doză de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 6-18 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 9-15 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 20 mg și o doză ulterioară de 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 20 mg și o doză ulterioară de 10 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 20 mg și o doză ulterioară de 10 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 20 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 10 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 20 mg și o doză ulterioară de 10 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 40 mg și o doză ulterioară de aproximativ 20 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 40 mg și o doză ulterioară de 20 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 40 mg și o doză ulterioară de aproximativ 20 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 40 mg și o doză ulterioară de 20 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 40 mg și o doză ulterioară de aproximativ 20 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 40 mg și o doză ulterioară de 20 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 40 mg și o doză ulterioară de aproximativ 20 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 20 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 40 mg și o doză ulterioară de 20 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 6-18 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 9-15 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 60 mg și o doză ulterioară de 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 60 mg și o doză ulterioară de 30 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 60 mg și o doză ulterioară de 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 60 mg și o doză ulterioară de aproximativ 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 30 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 60 mg și o doză ulterioară de 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 80 mg și o doză ulterioară de aproximativ 40 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 80 mg și o doză ulterioară de 40 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 80 mg și o doză ulterioară de aproximativ 40 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1 se administrează într-o doză de 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 80 mg și o doză ulterioară de 40 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 80 mg și o doză ulterioară de aproximativ 40 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 80 mg și o doză ulterioară de 40 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1 se administrează într-o doză de aproximativ 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 80 mg și o doză ulterioară de aproximativ 40 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1 se administrează într-o doză de 40 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 80 mg și o doză ulterioară de 40 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 6-18 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 9-15 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 100 mg și o doză ulterioară de 50 mg

În unele exemple de realizare, Compus 1 se administrează într-o doză de aproximativ 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 100 mg și o doză ulterioară de 50 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 100 mg și o doză ulterioară de 50 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 50 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 50 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 100 mg și o doză ulterioară de 50 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 120 mg și o doză ulterioară de aproximativ 60 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 120 mg și o doză ulterioară de 60 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 120 mg și o doză ulterioară de aproximativ 60 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 120 mg și o doză ulterioară de 60 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 120 mg și o doză ulterioară de aproximativ 60 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 120

mg și o doză ulterioară de 60 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 120 mg și o doză ulterioară de aproximativ 60 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 60 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 120 mg și o doză ulterioară de 60 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 140 mg și o doză ulterioară de aproximativ 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 140 mg și o doză ulterioară de 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 140 mg și o doză ulterioară de aproximativ 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 140 mg și o doză ulterioară de 70 mg.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de aproximativ 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 140 mg și o doză ulterioară de aproximativ 70 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 140 mg și o doză ulterioară de 70 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de aproximativ 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de aproximativ 140 mg și o doză ulterioară de aproximativ 70 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1** se administrează într-o doză de 70 mg la fiecare 12 ore după o primă doză de 140 mg și o doză ulterioară de 70 mg, în care doza ulterioară se administrează la 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg până la aproximativ 100 mg, sau cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 20 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 23 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 46 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 69 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 70 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de aproximativ 100 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore într-o doză de aproximativ 100 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează o dată pe zi într-o doză de aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 18-30 ore într-o doză de aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 21-27 ore într-o doză de aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 50 mg de două ori pe zi după o primă doză de 100 mg și o doză ulterioară de 50 mg, în care doza ulterioară se administrează la aproximativ 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 30 mg de două ori pe zi după o primă doză de 60 mg și o doză ulterioară de 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la aproximativ 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul **1**, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 10 mg de două ori pe zi după o primă doză de 20

mg și o doză ulterioară de 10 mg, în care doza ulterioară se administrează la aproximativ 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează într-o doză de 30 mg de două ori pe zi după o primă doză de 90 mg și o doză ulterioară de 30 mg, în care doza ulterioară se administrează la aproximativ 12 ore după prima doză.

În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore (q24h) într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 43 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, sau aproximativ 80 mg. În unele exemple de realizare, o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 43 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, sau aproximativ 80 mg de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează o dată pe zi (qd). În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează la fiecare 24 ore (q24h) într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, sau 80 mg. În unele exemple de realizare, o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, sau 80 mg din Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, se administrează o dată pe zi (qd).

În unele exemple de realizare, Compusul 1 se administrează la fiecare 24 ore (q24h) într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 43 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, sau aproximativ 80 mg. În unele exemple de realizare, o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 43 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, sau aproximativ 80 mg de Compus 1 se administrează o dată pe zi (qd). În unele exemple de realizare, Compusul 1 se administrează la fiecare 24

ore (q24h) într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, sau 80 mg. În unele exemple de realizare, o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 43 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, sau 80 mg de Compus 1 se administrează o dată pe zi (qd).

Compusul 1, sau o sare a acestuia acceptabilă farmaceutic poate fi administrat în orice formă, inclusiv orice formă solidă (inclusiv orice formă amorfă, sau cristalină), orice solvat, hidrat, sau formă de cocrystal, sau orice soluție, sau suspensie a compusului, sau a unei sări acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele exemple de realizare, Compusul 1 este administrat în Forma B. În unele exemple de realizare, Compusul 1 este administrat într-o compoziție farmaceutică preparată prin amestecarea Formei B cu un purtător, adjuvant, sau vehicul acceptabil farmaceutic. În unele exemple de realizare, Forma B este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde cel puțin trei poziții aproximative ale picurilor (grade 2 teta + 0,2) atunci când este măsurat folosind radiații CuK $\alpha$ , selectate din grupul format din 4,4, 15,2, 16,4, 18,0, 19,1, 19,3, 19,9, 20,2, 20,5, 21,0, 22,2, 23,5, 24,2, 24,8, 26,3, 29,6, 30,1 și 31,3, atunci când XRPD este colectat de la aproximativ 4 până la aproximativ 40 de grade 2 teta (2  $\theta$ ). În unele exemple de realizare, Forma B este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X în pulbere (XRPD) care cuprinde cel puțin trei poziții aproximative ale picurilor (grade 2 teta  $\pm$  0,2) atunci când este măsurată folosind radiații CuK $\alpha$ , selectate din grupul format din 19,3, 22,2, 23,5, 26,3 și 30,1, atunci când XRPD este colectat de la aproximativ 4 până la aproximativ 40 de grade 2 teta (2  $\theta$ ). În unele exemple de realizare, Forma B este caracterizată printr-un model de difracție cu raze X în pulbere (XRPD), măsurat folosind radiații CuK $\alpha$ , substanțial similar cu Figura 1.

În unele exemple de realizare, metoda cuprinde administrarea unui subiect a Compusului 1 în formă non-sare (adică, ca acid liber (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă).

Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia poate fi administrat pe orice cale cunoscută în domeniu. În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează oral.

Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat timp de orice număr de zile necesar, sau dorit pentru a trata, sau a reduce severitatea durerii subiectului, care poate depinde de tipul de durere resimțită de subiect. În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia se administrează timp de cel puțin două zile. În unele exemple de realizare, Compusul 1, sau o sare farmaceutic

acceptabilă a acestuia, se administrează timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, subiectului o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a

acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 69 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă

la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea

se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii

unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității

durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii unui subiect care cuprinde administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ

60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46

mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect care cuprinde administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 125 mg.

### **Indicații**

Conform invenției, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia este pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau diminuare a severității durerii la un subiect, în care Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia se administrează respectivului subiect într-o cantitate de 10 mg până la 300 mg pe zi. Compusul 1, sau o sare

farmaceutic acceptabilă a acestuia se poate administra unui subiect pentru tratarea, sau reducerea severității oricărui tip de durere cunoscut în domeniu.

În unele exemple de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare, sau diminuare a severității la un subiect a durerii acute, durerii subacute și cronice, durerii nociceptive, durerii neuropatice, durerii inflamatorii, durerii nociplastice, artritei, migrenei, durerilor de cap tip cluster, nevralgiei de trigemen, nevralgiei herpetice, nevralgiilor generale, epilepsiei, afecțiunilor epileptice, tulburărilor neurodegenerative, tulburărilor psihiatrice, anxietății, depresiei, tulburării bipolare, miotoniei, aritmiei, tulburărilor de mișcare, tulburărilor neuroendocrine, ataxiei, durerii neuropatice centrale din scleroza multiplă și sindromul de intestin iritabil, incontinenței, tusei patologice, durerii viscerale, durerii datorată osteoartritei, nevralgiei postherpetice, neuropatiei diabetice, durerii radiculare, sciaticii, durerilor de spate, durerilor cronice nespecifice de spate, durerilor de cap, durerilor de gât, durerilor moderate, durerilor severe, durerilor refractare, durerilor nociceptive, durerilor episodice intermitente, durerilor postchirurgicale (de ex., durerilor postoperatorii de înlocuire a articulațiilor, durerilor postoperatorii ale țesuturilor moi, durerilor postherniorafiei, durerilor postbunionectomiei, sau abdominoplastiei), durerilor oncologice, inclusiv durerilor oncologice cronice și durerilor oncologice intense, accidentului vascular cerebral (de ex., durere neuropatică centrală post-accident vascular cerebral), tulburărilor asociate efectului de bici, fracturilor de fragilitate, fracturilor coloanei vertebrale, spondilitei anchilozante, pemfigusului, boala Raynaud, sclerodermiei, lupusului eritematos sistemic, Epidermolizei buloase, gutei, artritei idiopatice juvenile, melorheostozei, polimialgiei reumatice, piodermei gangrenoase, durerii cronice generalizată, hiperostozei scheletice idiopatice difuze, durerii de degenerare/hernie de disc, radiculopatiei, sindromului articular fațetar, sindromului de chirurgie dorsală eșuată, arsurilor, sindromului de tunel carpian, durerii în boala Paget, stenozei de canal spinal, spondilodiscitei, mielitei transverse, sindromului Ehlers-Danlos, boala Fabry, mastocitocitozei, neurofibromatozei, durerii neuropatice oculare, sarcoidozei, spondilolizei, spondilolistezei, mucozitei orale indusă de chimioterapie, osteoarropatiei neuropatice Charcot, afecțiunilor articulației temporo-mandibulare, artroplastii dureroase ale articulațiilor, durerilor toracice non-cardiace, colicii pudendală, colicii renale, bolilor tractului biliar, ulcerelor vasculare ale gambei, durerii în boala Parkinson, durerii în boala Alzheimer, ischemiei cerebrale, leziunilor cerebrale traumatice, sclerozei laterale amiotrofice, anginei pectorale indusă de stres, anginei pectorală indusă de efort, palpitațiilor, hipertensiunii arteriale, sau motilității gastrointestinale anormale, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, a unei sări farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutică a acestuia.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvăluirea prezintă o metodă de tratare, sau reducere a severității la un subiect al durerii cauzate de cancerul femural; durerii osoase cronice non-maligne; artritei reumatoide; osteoartritei; stenozei spinale; durerii lombare neuropatice; sindromului durerii miofasciale; fibromialgiei; durerii articulare temporomandibulare; durerii viscerale cronice, durerilor abdominale; durerilor pancreatice; durerilor cauzate de sindromul intestinului iritabil; durerilor de cap cronice și acute; migrenei; durerilor de cap datorate tensiunii; durerilor de cap de tip cluster; durerilor neuropatice cronice și acute, nevralgiei postherpetice; neuropatiei diabetice; neuropatiei asociate cu HIV; nevralgiei trigeminale; neuropatiei Charcot-Marie-Tooth; neuropatiei senzoriale ereditare; leziunilor nervoase periferice; neuroamelor dureroase; descărcărilor ectopice proximale și distale; radiculopatiei; durerii neuropatice induse de chimioterapie; durerii neuropatice induse de radioterapie; durerii postchirurgicale persistente/cronice (de ex., post-amputare, post-toracotomie, post-chirurgie cardiacă), durerilor post-mastectomie; durerilor centrale; durerilor cauzate de leziunile măduvei spinării; durerilor post-accident vascular cerebral; durerilor talamice; durerii fantomă (de ex., după îndepărtarea extremității inferioare, a extremității superioare, a sânului); durerii refractare; durerii acute, durerii postoperatorie acută; durerii musculo-scheletice acută; durerii articulare; durerii lombare mecanică; durerii cervicale; tendinitei; durerii cauzată de leziuni; durerii datorată efortului fizic; durerii viscerale acută; pielonefritei; apendicitei; colecistitei; obstrucției intestinale; herniei; durerii toracice, durerii cardiace; durerii pelvine, durerii colice renală, durerii obstetrice acută, durerii în travaliu; durerii datorată cezarianei; durerii inflamatorie acută, durerii datorate arsurilor, durerii datorate traumatismelor; durerii intermitente acute, endometriozei; durerii acută de herpes zoster; anemiei falciformă; pancreatitei acute; durerii episodice intermitente; durerii orofaciale; durerii sinuzitice; durerii dentare; durerii în scleroza multiplă (MS); durerii în depresie; durerii de lepră; durerii în boala Behcet; adipozei dureroase; durerii flebitice; durerii Guillain-Barre; picioare dureroase și degete de la picioare în mișcare; sindrom Haglund; durerii eritromelalgice; durerii în boala Fabry; bolilor vezicii urinare și urogenitale; incontinenței urinare, tusei patologice; vezica hiperactivă; sindromul de vezică dureroasă; cistita interstițială (IC); prostatitei; sindromului dureros regional complex (CRPS) tip I, sindromului dureros regional complex (CRPS) tip II; durerii generalizate, durerii paroxistice extreme, pruritului, tinitusului sau durerii indusă de angina pectorală, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvăluirea prezintă o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, care cuprinde administrarea unei cantități

eficiente de Compus 1, sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În unele exemple de realizare, durerea acută cuprinde durerea postoperatorie acută.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii postchirurgicale la un subiect (de ex., durere postoperatorie, durere postoperatorie la nivelul țesuturilor moi, durere postherniorafie, durere postbunionectomie, sau durere postabdominoplastie), care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare sau reducere a severității durerii la un subiect cu bunionectomie care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare sau reducere a severității durerii de herniorafie la un subiect, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare sau reducere a severității durerii la un subiect de abdominoplastie care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia În unele aspecte, durerea viscerală cuprinde durerea viscerală cauzată de abdominoplastie.

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare sau reducere a severității la un subiect al unei boli neurodegenerative e care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În anumite aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde scleroza multiplă. În anumite aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde Sindromul Pitt Hopkins (PTHS).

Într-un alt exemplu de realizare, dezvoltarea prezintă o metodă de tratare, sau reducere a severității la un subiect a durerii acute, durerii cronice, durerii neuropatice, durerii inflamatorii, artritei, migrenei, durerilor de cap de tip cluster, nevralgiei de trigemen, nevralgiei herpetice, nevralgiilor generale, epilepsiei, afecțiunilor epileptice, tulburărilor neurodegenerative, tulburărilor psihiatrice, anxietății, depresiei, tulburării bipolare, miotoniei,

aritmiei, tulburărilor de mișcare, tulburărilor neuroendocrine, ataxiei, sclerozei multiple, sindromului de intestin iritabil, incontinenței, tusei patologice, durerii viscerale, durerii osteoartritei, nevralgiei postherpetice, neuropatiei diabetice, durerii radiculare, sciaticii, durerilor de spate, durerilor de cap, durerilor de gât, durerilor severe, durerilor refractare, durerilor nociceptive, durerilor intermitente, durerilor postchirurgicale (de ex., durerilor de herniorafie, durerilor de bunionectomie sau abdominoplastiei), durerilor cauzate de cancer, accidentului vascular cerebral, ischemiei cerebrale, leziunilor cerebrale traumatice, sclerozei laterale amiotrofice, anginei induse de stres, anginei induse de efort, palpitațiilor, hipertensiunii arteriale, sau motilității gastrointestinale anormale, care cuprinde administrarea unei cantități eficiente de Compus 1, sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia

### ***Populațiile de pacienți***

Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, poate fi administrat unui subiect care prezintă dureri de orice intensitate pentru tratarea, sau ameliorarea intensității durerii.

În unele exemple de realizare, subiectul are un scor inițial al durerii de cel puțin 4 pe o scală numerică de evaluare a durerii în 11 puncte înainte de administrarea Compusului 1, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia.

În unele exemple de realizare, subiectul are un nivel de durere inițial moderat, sau sever pe o scală de evaluare verbală categorică înainte de administrarea Compusului 1, sau a unei sări a acestuia acceptabile farmaceutic.

### **Compuși, săruri farmaceutic acceptabile și compoziții pentru utilizare**

Invenția se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea către subiectul respectiv a Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia într-o cantitate de 10 mg până la 300 mg pe zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutică acceptabilă, sau compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, care cuprinde administrarea către subiectul respectiv a Compusului 1,

sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, sau aproximativ 75 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1 pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, sau aproximativ 75 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea Compusului 1 subiectului, de două ori pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, sau 75 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia într-o doză zilnică de aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 130 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia într-o doză zilnică de aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 130 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia într-o doză zilnică de 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, sau 150 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg,

aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de 10 mg, 30 mg, sau 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii unui subiect, care cuprinde administrarea subiectului respectiv a unui Compus 1, sau a sării acceptabile farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare sau compoziție farmaceutică acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerilor intestinale la un subiect, care cuprinde administrarea către subiectul respectiv a Compusului 1, sau a sării farmaceutic acceptabile a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității

durerii intestinale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii

neuropatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu

Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei periferice diabetice la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei periferice diabetice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, o dată pe zi într-o doză de aproximativ 23 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 69 mg, sau aproximativ 70 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei periferice diabetice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, sau aproximativ 130 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei periferice diabetice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, sau aproximativ 130 mg timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei periferice diabetice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității

neuropatiei periferice diabetice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o

sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două

săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității

durerii viscerale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la Compusul 1, sau la o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, care cuprinde administrarea subiectului cu Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care

compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un

subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 50 mg. Într-un alt aspect,

dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o

dată pe zi într-o doză de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compus 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-

o doză de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru

utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a

acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată

pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvoltarea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia,

unui subiect într-o doză zilnică totală de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o doză zilnică totală de 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 46 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru

utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 90 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 100 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de aproximativ 125 mg.

Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 23 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 46 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru

utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 69 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect într-o doză zilnică totală de 125 mg.

**Într-un alt aspect,** dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 46 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 69 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ

80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1 pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1 unui subiect o dată pe zi într-o doză de 10 mg, 15 mg, 20 mg, 23 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 46 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 69 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 140 mg, sau 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 25 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 35 mg, aproximativ 40 mg, aproximativ 45 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 55 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 65 mg, aproximativ 70 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 80 mg, aproximativ 85 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 95 mg, aproximativ 100 mg, aproximativ 110 mg, aproximativ 120 mg, aproximativ 125 mg, aproximativ 140 mg, sau aproximativ 150 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 45 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 50 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 60 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea

Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 70 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 75 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 90 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 100 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 110 mg. Într-un alt aspect, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii cronice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de 125 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru

administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii intestinale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau

reducere a severității durerii intestinale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a durerii neuropatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi și în

două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității neuropatiei idiopatice cu fibre mici la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, în care compoziția este

preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii musculoscheletale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii osteoartritei la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg,

aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii acute la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii inflamatorii la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui

subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii oncologice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii idiopatice la un subiect, în care compoziția este preparată pentru

administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii post-chirurgicale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect o dată pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 30 mg, aproximativ 50 mg, aproximativ 60 mg, aproximativ 90 mg, aproximativ 100 mg, sau aproximativ 150 mg, timp de cel puțin o săptămână, cel puțin două săptămâni, cel puțin trei săptămâni, cel puțin patru săptămâni, cel puțin cinci săptămâni, sau cel puțin șase săptămâni, sau de la una până la șase săptămâni.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect de două ori pe zi într-o doză de aproximativ 10 mg (20 mg pe zi), aproximativ 30 mg (60 mg pe zi), sau aproximativ 50 mg (100 mg pe zi).

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității durerii viscerale la un subiect, în care compoziția este preparată pentru administrarea Compusului 1, sau a sării acceptabilă farmaceutic a acestuia, unui subiect într-o primă doză de aproximativ 20 mg, aproximativ 60 mg, sau aproximativ 100 mg și o doză ulterioară de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg în prima zi, și în două doze de aproximativ 10 mg, aproximativ 30 mg, sau aproximativ 50 mg pe zi în fiecare zi după prima zi.

### **Fabricarea medicamentelor**

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea se referă la utilizarea Compusului 1, sau a unei sări, sau compoziții farmaceutice acceptabile din punct de vedere farmaceutic a acestuia, pentru fabricarea unui medicament pentru tratarea, sau reducerea severității durerii la un subiect, conform metodei descrisă aici (inclusiv orice exemplu de realizare a acesteia).

În alt aspect, dezvăluirea oferă utilizarea Compusului 1, a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității la un subiect a durerii cronice, durerii intestinale, durerii neuropatice, durerii musculo-scheletale, durerii acute, durerii inflamatorii, durerii oncologice, durerii idiopatice, durerii post-chirurgicale (de ex., durerii de herniorafie, durerii de bunionectomie, sau durerii de abdominoplastie), durerii viscerale, sclerozei multiple, sindromului Charcot-Marie-Tooth, incontinenței, tusei patologice, sau aritmiei cardiace.

În alt aspect, dezvăluirea oferă utilizarea Compusului 1, a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității la un subiect a durerii cronice, durerii intestinale, durerii neuropatice, durerii musculo-scheletale, durerii acute, durerii inflamatorii, durerii oncologice, durerii idiopatice, durerii postoperatorii, durerii de herniorafie, durerii de bunionectomie, sclerozei multiple, sindromului Charcot-Marie-Tooth, incontinenței, sau aritmiei cardiace.

În alt aspect, dezvăluirea oferă utilizarea Compusului 1, a sării acceptabile farmaceutic, sau a compoziției farmaceutice descrise aici pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii intestinale la un subiect, în care durerea intestinală cuprinde durerea cauzată de boala inflamatorie intestinală, durerea cauzată de boala Crohn, sau durerea cauzată de cistita interstițială.

În alt aspect, dezvăluirea oferă utilizarea Compusului 1, a sării acceptabile farmaceutic, sau a compoziției farmaceutice descrise aici pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii intestinale la un subiect, în care durerea intestinală cuprinde durerea cauzată de boala inflamatorie intestinală, durerea cauzată de boala Crohn, sau durerea cauzată de cistita interstițială.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea, sau reducerea severității durerii neuropatice la un subiect, în care durerea neuropatică cuprinde nevralgia postherpetică, nevralgia diabetică, neuropatia senzorială dureroasă asociată cu HIV, nevralgia de trigemen, sindromul de gură arzătoare, durerea post-amputare, durerea fantomă, neuromul dureros, neuromul traumatic, neuromul Morton, leziunea prin captare nervoasă, stenoza spinală, sindromul de tunel carpian, durerea radiculară, durerea sciatică, leziunea prin avulsie nervoasă, leziunea prin avulsie a plexului brahial, sindromul dureros regional complex, nevralgia indusă de terapia medicamentoasă, nevralgia indusă de chimioterapia cancerului, nevralgia indusă de terapia antiretrovirală,

durerea post-leziune a măduvei spinării, neuropatia cu fibre mici, neuropatia idiopatică cu fibre mici, neuropatia senzorială idiopatică, sau neuropatia autonomă trigeminală.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea sau reducerea severității durerii musculo-scheletale la un subiect. În unele aspecte, durerea musculo-scheletală cuprinde durerea osteoartritică.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii musculo-scheletale la un subiect, în care durerea musculo-scheletală cuprinde durerea osteoartritei, durerea de spate, durerea de frig, durerea datorată arsurilor, sau durerea dentară.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii inflamatorii la un subiect, în care durerea inflamatorie cuprinde durerea de artrită reumatoidă, sau vulvodinie.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii inflamatorii la un subiect cu durere inflamatorie, în care durerea inflamatorie cuprinde durerea cauzată de artrita reumatoidă.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii la un subiect cu durere idiopatică, în care durerea idiopatică cuprinde durerea fibromialgiei.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității tusei patologice la un subiect.

În aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii acute la un subiect care suferă. În unele aspecte, durerea acută cuprinde durerea acută postoperatorie.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii postchirurgicale la un subiect (de ex., durere de herniorafie, durere de bunionectomie, sau durere de abdominoplastie).

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii la un subiect cu herniorrafie.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii la un subiect care suferă de bunionectomie.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii la un subiect care suferă de abdominoplastie.

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea, sau reducerea severității durerii viscerale la un subiect. În unele aspecte, durerea viscerală cuprinde durerea viscerală cauzată de abdominoplastie.

**Într-un** alt aspect, dezvăluirea prezintă Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru fabricarea unui medicament destinat utilizării în tratarea sau reducerea severității la un subiect al unei boli neurodegenerative. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde scleroza multiplă. În unele aspecte, boala neurodegenerativă cuprinde sindromul Pitt Hopkins (PTHS).

În alt aspect, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în combinație cu unul, sau mai mulți agenți terapeutici suplimentari administrați concomitent cu, înainte de, sau ulterior tratamentului cu compusul, sau compoziția farmaceutică. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un inhibitor al canalului de sodiu.

**Într-un alt aspect**, dezvăluirea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea, sau reducerea severității durerii acute, durerii cronice, durerii neuropatice, durerii inflamatorii, artritei, migrenei, durerilor de cap de tip cluster, nevralgiei trigeminale, nevralgiei herpetice, nevralgiilor generale, epilepsiei, afecțiunilor epileptice, tulburărilor neurodegenerative, tulburărilor psihiatrice, anxietății, depresiei, tulburării bipolare, miotoniei, aritmiei, tulburărilor de mișcare, tulburărilor neuroendocrine, ataxiei, sclerozei multiple, sindromului de intestin iritabil, incontinenței, tusei patologice, durerii viscerale, durerii osteoartritei, nevralgiei postherpetice, neuropatiei diabetice, durerii radiculare,

sciaticii, durerilor de spate, durerilor de cap, durerilor de gât, durerilor severe, durerilor refractare, durerilor nociceptive, durerilor intermitente, durerilor postchirurgicale (de ex., durerilor de herniorafie, durerilor de bunionectomie, sau abdominoplastie), durerilor oncologice, accidentului vascular cerebral, ischemiei cerebrale, leziunilor cerebrale traumatiche, sclerozei laterale amiotrofice, anginei pectorale induse de stres, anginei induse de exerciții fizice, palpitațiile, hipertensiunea arterială, sau motilitate gastro-intestinală anormală.

Într-un alt aspect, dezvoltarea oferă Compusul 1, o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia pentru fabricarea unui medicament pentru utilizare în tratarea, sau reducerea severității durerii cauzate de cancerul femural, durerii osoase cronice non-maligne, artritei reumatoide, osteoartritei, stenozei spinale, durerii lombare neuropatice, sindromului durerii miofasciale, fibromialgiei, durerii articulare temporomandibulare, durerii viscerale cronice, durerii abdominale, durerii pancreatice, durerii IBS, durerilor de cap cronice și acute, migrenei, durerilor de cap datorate tensiunii, durerilor de cap de tip cluster, durerilor neuropatice cronice și acute, nevralgiei postherpetice, neuropatiei diabetice, neuropatiei asociate cu HIV, nevralgiei trigeminale, neuropatiei Charcot-Marie-Tooth, neuropatiei senzoriale ereditare, leziunilor nervilor periferici, neuroamelor dureroase, descărcărilor ectopice proximale și distale, radiculopatiei, durerii neuropatice induse de chimioterapie, durerii neuropatice induse de radioterapie, durerii post-mastectomie, durerii centrale, durerii cauzate de leziuni ale măduvei spinării, durerii post-accident vascular cerebral, durerii talamice, sindromului durerii regionale complexe, durerii fantomă, durerii refractare, durerii acute, durerii postoperatorie acută, durerii musculo-scheletale acută, durerii articulare, durerii lombare mecanică, durerii cervicală, tendinitei, durerii cauzată de traumatisme, durerii la efort fizic, durerii viscerale acută, pielonefritei, apendicitei, colecistitei, obstrucției intestinale, herniei, durerii în piept, durerii cardiace, durerii pelvine, durerii colicii renale, durerii obstetrice acută, durerii la travaliu, durerii la cezariană, durerii inflamatorie acută, durerii de arsură, durerii traumatiche, durerii intermitente acută, endometriozei, durerii herpetice zoster acută, anemiei falciforme, pancreatitei acute, durerii episodice intensă, durerii orofaciale, durerii sinuzitice, durerii dentare, durerii cauzată de scleroza multiplă (MS), durerii în depresie, durerii datorate leprei, durerii cauzată de boala Behcet, adipozei dureroase, durerii flebitice, durerii Guillain-Barre, picioarelor dureroase și degetelor mobile de la picioare, sindromului Haglund, durerii eritromelalgice, durerii cauzată de boala Fabry, boala vezicii urinare și urogenitale, incontinenței urinare, tusei patologică, vezicii hiperactive, sindromului de vezică dureroasă, cistita interstițială (IC), prostatita, tipul de sindrom dureros regional complex (CRPS) tip I, sindromului dureros regional complex

(CRPS) tip II, durerii generalizate, durerii paroxistice extreme, pruritului, tinitusului, sau durerii indusă de angina pectorală.

Într-un alt aspect, invenția prezintă un compus al invenției, sau o sare acceptabilă farmaceutic, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru utilizare într-o metodă de tratare, sau reducere a severității la un subiect cu nevralgie de trigemen, migrene tratate cu botox, radiculopatie cervicală, nevralgie occipitală, neuropatie axilară, neuropatie radială, neuropatie ulnară, plexopatie brahială, radiculopatie toracică, nevralgie intercostală, radiculopatie lombrosacrală, nevralgie iliolinguală, nevralgie pudendală, neuropatie femurală, meralgie parestetică, neuropatie safenă, neuropatie sciatică, neuropatie peroneală, neuropatie tibială, plexopatie lombosacrală, durere de bont neuromatic traumatic, sau durere după amputare.

### **Săruri acceptabile farmaceutic, compoziții farmaceutice, forme de dozare și căi de administrare**

#### ***Săruri acceptabile farmaceutic***

Metodele descrise și revendicate aici includ administrarea către un subiect a Compusului 1, sau a unei sări a acestuia acceptabilă farmaceutic. Așa cum este utilizat aici, termenul "sare acceptabilă farmaceutic" se referă la acele săruri care sunt, în limitele judecății medicale solide, adecvate pentru utilizare în contact cu țesuturile oamenilor și animalelor inferioare fără toxicitate excesivă, iritație, răspuns alergic și altele asemenea și corespund unui raport beneficiu/risc rezonabil. O "sare acceptabilă farmaceutic" a Compusului 1 include orice sare netoxică care, la administrarea unui recipient, este capabilă să furnizeze, direct, sau indirect, Compusul 1, sau un metabolit activ inhibitor, sau un reziduu al acestuia (de ex., compusul de bază al unui promedicament). Așa cum este utilizat aici, termenul "metabolit activ inhibitor, sau reziduu al acestuia" înseamnă că un metabolit, sau un reziduu al acestuia este, de asemenea, un inhibitor al unui canal de sodiu dependent de voltaj.

Sărurile acceptabile farmaceutic sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, S. M. Berge, ș.a. descriu în detaliu sărurile acceptabile farmaceutic în J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Sărurile farmaceutic acceptabile ale Compusului 1 le includ pe cele derivate din acizi și baze anorganice și organice adecvate. Exemplele de săruri de adiție acidă netoxice, acceptabile farmaceutic, sunt sărurile unei grupări amino formate cu acizi anorganici, cum ar fi, acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul fosforic, acidul sulfuric și acidul percloric, sau cu acizi organici, cum ar fi, acidul acetic, acidul oxalic, acidul maleic, acidul tartric, acidul citric, acidul succinic, sau acidul malonic, sau prin utilizarea altor metode utilizate în domeniu, cum ar fi, schimbul de ioni. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ

sărurile adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, boratul, butirat, camforat, camforsulfonat, citrat, ciclopentanpropionat, digluconat, dodecilsulfat, etansulfonat, formaiat, fumarat, glucoheptonat, glicerofosfat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, iodhidrat, 2-hidroxietansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauril sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-fenilpropionat, fosfat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, tiocianat, p-toluensulfonat, undecanoat, valerat și altele asemenea. Sărurile derivate din baze adecvate includ săruri ale metalelor alcaline, metalelor alcalino-pământoase și de amoniu. Sărurile reprezentative ale metalelor alcaline, sau alcalino-pământoase includ sărurile de sodiu, litiu, potasiu, calciu, magneziu și altele asemenea. Alte săruri acceptabile farmaceutic includ, atunci când este cazul, cationi netoxici de amoniu, amoniu cuaternar și amină formați utilizând contraioni, cum ar fi, halogenură, hidroxid, carboxilat, sulfat, fosfat, nitrat, alchil sulfonat inferior și aril sulfonat.

### **Compoziții farmaceutice**

În metodele descrise și revendicate aici, Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi administrat sub forma unei compoziții farmaceutice care cuprinde Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un purtător, adjuvant, sau vehicul acceptabil farmaceutic.

Termenul "purtător, adjuvant, sau vehicul acceptabil farmaceutic" include oricare și toți solvenții, diluanții, sau alte vehicule lichide, adjuvanți de dispersie, sau suspensie, agenți tensioactivi, agenți izotonici, agenți de îngroșare, sau emulgatori, conservanți, lianți solizi, lubrifianți și alții asemenea, în funcție de forma de dozare dorită. Remington's Pharmaceutical Sciences, Ediția a șaisprezecea, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) descrie diverși purtători utilizați în formularea compozițiilor farmaceutice acceptabile și tehnici cunoscute pentru prepararea acestora. Cu excepția cazului în care orice mediu purtător convențional este incompatibil cu Compusul 1, sau cu o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, cum ar fi, prin producerea oricărui efect biologic nedorit, sau prin interacțiunea dăunătoare cu orice altă componentă(e) a compoziției farmaceutice, utilizarea sa este avută în vedere ca fiind în domeniul de aplicare al acestei invenții. Câteva exemple de materiale care pot servi ca purtători farmaceutic acceptabili includ, dar fără a se limita la, schimbători de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, proteine serice, cum ar fi, albumina serică umană, substanțe tampon, cum ar fi, fosfați, glicină, acid sorbic, sau sorbat de potasiu, amestecuri parțiale de gliceride ale acizilor grași vegetali saturați, apă, săruri, sau electroliți, cum ar fi, sulfat de protamină, fosfat disodic, fosfat disodic, fosfat acid de potasiu, clorură de

sodiu, săruri de zinc, silice coloidală, trisilicat de magneziu, polivinilpirolidonă, poliacriilați, ceruri, bloc polimeri polietilen-polioxipropilenă, lanolină, zaharuri, cum ar fi, lactoză, glucoză și zaharoză, amidonuri, cum ar fi, amidon de porumb și amidon de cartofi, celuloză și derivații acesteia, cum ar fi, carboximetilceluloză sodică, etilceluloză și acetat de celuloză, tragacant pudră, malt, gelatină, talc, excipienți, cum ar fi, unt de cacao și ceruri pentru supozitoare, uleiuri, cum ar fi, ulei de arahide, ulei de semințe de bumbac, ulei de șofrănaș, ulei de susan. ulei, ulei de măsline, ulei de porumb și ulei de soia, glicoli, cum ar fi, propilen glicolul, sau polietilen glicolul, esteri, cum ar fi, oleatul de etil și lauratul de etil, agar, agenți tampon, cum ar fi, hidroxidul de magneziu și hidroxidul de aluminiu, acid alginic, apă apirogenă, soluție salină izotonică, soluție Ringer; alcool etilic și soluții tampon fosfat, precum și alți lubrifianți compatibili netoxici, cum ar fi, lauril sulfatul de sodiu și stearatul de magneziu, precum și agenți de colorare, agenți de eliberare, agenți de acoperire, îndulcitori, agenți de aromatizare și parfumare, conservanți și antioxidanți pot fi, de asemenea, prezenți în compoziție, conform aprecierii formulatorului.

### **Forme de dozare și căi de administrare**

Metodele descrise și revendicate aici pot implica administrarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia, prin orice cale de administrare eficientă pentru tratarea, sau reducerea severității uneia, sau mai multor afecțiuni dureroase menționate aici. Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia poate fi formulat sub formă de unitate de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozajului. Termenul "formă unitară de dozare", așa cum este utilizat aici, se referă la o unitate fizică discretă de agent, adecvată pentru subiectul care urmează să fie tratat.

Compusul 1, sau sarea acestuia acceptabilă farmaceutic, poate fi administrat oamenilor și altor animale pe cale orală, rectală, parenterală, intracisternală, intravaginală, intraperitoneală, topică (sub formă de pulberi, unguente, sau picături), bucală, ca spray oral, sau nazal, sau similar, în funcție de afecțiunea tratată.

Formele farmaceutice de dozare pentru administrare orală includ, dar nu se limitează la, emulsii, microemulsii, soluții, suspensii, siropuri și elixire acceptabile farmaceutic. Pe lângă Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, formele farmaceutice de dozare pot conține diluanți inerti utilizați în mod uzual în domeniu, cum ar fi, de exemplu, apă, sau alți solvenți, agenți de solubilizare și emulgatori, cum ar fi, alcool etilic, alcool izopropilic, carbonat de etil, acetat de etil, alcool benzilic, benzoat de benzil, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, dimetilformamidă, uleiuri (în special, uleiuri de semințe de bumbac, de arahide, porumb, germeni, măsline, ricin și susan), glicerol, alcool tetrahidrofurfurilic, polietilen glicoli

și esterii ai sorbitanului cu acizi grași și amestecuri ale acestora. Pe lângă diluanții inerti, compozițiile orale pot include și adjuvanți, cum ar fi, agenți de umectare, agenți de emulsionare și suspendare, agenți de îndulcire, aromatizare și parfumare.

Preparatele injectabile, de exemplu, suspensiile sterile apoase, sau oleaginoase injectabile, pot fi formulate conform tehnicii cunoscute, utilizând agenți de dispersare, sau umectare și agenți de suspendare adecvați. Preparatul steril injectabil poate fi, de asemenea, o soluție, o suspensie, sau emulsie sterilă injectabilă, într-un diluant sau solvent netoxic acceptabil parenteral, de exemplu, ca soluție în 1,3-butanediol. Printre vehiculele și solvenții acceptabili care pot fi utilizați se numără apa, soluția Ringer, soluția U.S.P. și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile sterile fixe sunt utilizate în mod convențional ca solvent, sau mediu de suspendare. În acest scop, se poate utiliza orice ulei fix blând, inclusiv mono- sau digliceride sintetice. În plus, în prepararea injectabilelor se utilizează acizii grași, cum ar fi, acidul oleic.

Formulările injectabile pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrare printr-un filtru de reținere a bacteriilor, sau prin încorporarea de agenți de sterilizare sub formă de compoziții solide sterile care pot fi dizolvate, sau dispersate în apă sterilă, sau alt mediu injectabil steril înainte de utilizare.

În scopul de a prelungi efectul terapeutic al Compusului 1, poate fi de dorit să se încetinească absorbția compusului, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia, prin injecție subcutanată, sau intramusculară. Acest lucru se poate realiza prin utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin, sau amorf cu solubilitate redusă în apă. Rata de absorbție a compusului depinde apoi de rata sa de dizolvare, care, la rândul său, poate depinde de dimensiunea cristalului și de forma cristalină. Alternativ, absorbția întârziată a unei forme de compus administrată parenteral se realizează prin dizolvarea, sau suspendarea compusului într-un vehicul uleios. Formele depot injectabile sunt realizate prin formarea de matrici microîncapsulate ale compusului în polimeri biodegradabili, cum ar fi, polilactidă-poliglicolidă. În funcție de raportul dintre compus și polimer și de natura polimerului particular utilizat, rata de eliberare a compusului poate fi controlată. Exemplele de alți polimeri biodegradabili includ poli(ortoesteri) și poli(anhidridele). Formulările injectabile depot sunt, de asemenea, preparate prin încapsularea compusului în liposomi, sau microemulsii care sunt compatibile cu țesuturile corpului.

Compozițiile pentru administrare rectală, sau vaginală sunt de preferință supozitoare care pot fi preparate prin amestecarea Compusului 1, sau a unei sări farmaceutic acceptabile a acestuia cu excipienți, sau purtători neiritanți adecvați, cum ar fi, untul de cacao, polietilen glicolul, sau o ceară pentru supozitoare, care sunt solizi la temperatura ambiantă, dar lichizi

la temperatura corpului și, prin urmare, se topesc în rect, sau cavitatea vaginală și eliberează compusul activ.

Formele farmaceutice solide pentru administrare orală includ capsule, tablete, pilule, pulberi și granule. În astfel de forme farmaceutice solide, Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia este amestecat cu cel puțin un excipient, sau purtător inert, farmaceutic acceptabil, cum ar fi, citratul de sodiu, sau fosfatul dicalcic și/sau a) agenți de umplutură, sau agenți de extindere, cum ar fi, amidonuri, lactoză, zaharoză, glucoză, manitol și acid silicic, b) lianți, cum ar fi, de exemplu, carboximetilceluloză, alginați, gelatină, polivinilpirolidonă, zaharoză și acacia, c) umectanți, cum ar fi, glicerolul, d) agenți de dezintegrare, cum ar fi, agar-agar, carbonat de calciu, amidon de cartofi sau tapioca, acid alginic, anumiți silicați și carbonat de sodiu, e) agenți de retardare a soluției, cum ar fi, parafina, f) acceleratori de absorbție, cum ar fi, compuși cuaternari de amoniu, g) agenți de umectare, cum ar fi, de exemplu, alcool cetilic și monostearat de glicerol, h) absorbantți, cum ar fi, caolin și argilă bentonitică și i) lubrifianți, cum ar fi, talc, stearat de calciu, stearat de magneziu, polietilen glicoli solizi, laurilsulfat de sodiu și amestecuri ale acestora. În cazul capsulelor, tabletelor și pilulelor, forma farmaceutică poate conține și agenți tampon.

Compozițiile solide de tip similar pot fi, de asemenea, utilizate ca materiale de umplutură în capsule de gelatină moi și tari, utilizând excipienți precum lactoză, sau zahăr din lapte, precum și polietilen glicoli cu greutate moleculară mare și alții asemenea. Formele farmaceutice solide de tablete, drajeuri, capsule, pilule și granule pot fi preparate cu învelișuri și membrane, cum ar fi, învelișuri enterice și alte învelișuri bine cunoscute în domeniul formulărilor farmaceutice. Acestea pot conține, opțional, agenți de opacifiere și pot avea, de asemenea, o compoziție care eliberează doar ingredientul(e) activ(e) sau, într-o anumită parte a tractului intestinal, opțional, într-o manieră întârziată. Exemplele de compoziții de încorporare care pot fi utilizate includ substanțe polimerice și ceruri.

Compusul activ, sau sarea poate fi, de asemenea, sub formă microîncapsulată cu unul, sau mai mulți excipienți, așa cum s-a menționat mai sus. Formele de dozare solide de tablete, drajeuri, capsule, pilule și granule pot fi preparate cu acoperiri și învelișuri, cum ar fi, acoperiri enterice, acoperiri de control al eliberării și alte acoperiri bine cunoscute în domeniul formulărilor farmaceutice. În astfel de forme de dozare solide, compusul activ, sau sarea poate fi amestecată cu cel puțin un diluant inert, cum ar fi, zaharoza, lactoza sau amidonul. Astfel de forme de dozare pot cuprinde, de asemenea, așa cum este practica uzuală, substanțe suplimentare, altele decât diluanții inerti, de ex., lubrifianți de tabletare și alți adjuvanți de tabletare, cum ar fi, stearatul de magneziu și celuloza microcristalină. În cazul

capsulelor, tabletelor și pilulelor, formele de dozare pot cuprinde, de asemenea, agenți de tamponare.

Formele de dozare pentru administrare topică, sau transdermică ale Compusului 1, sau ale unei sări a acestuia acceptabile farmaceutic includ unguente, paste, creme, loțiuni, geluri, pulberi, soluții, spray-uri, inhalante, sau plasturi. Componentul activ este amestecat în condiții sterile cu un purtător acceptabil farmaceutic și orice conservanți, sau substanțe tampon necesare, după cum este necesar. Formularea oftalmică, picăturile pentru urechi și picăturile pentru ochi sunt, de asemenea, avute în vedere ca fiind în domeniul de aplicare al acestei invenții. În plus, invenția are în vedere utilizarea plasturilor transdermici, care au avantajul suplimentar de a asigura o livrare controlată a unui compus în organism. Astfel de forme de dozare sunt preparate prin dizolvarea sau eliberarea compusului în mediul adecvat. Agenții de creștere a absorbției pot fi, de asemenea, utilizați pentru a crește fluxul compusului prin piele. Viteza poate fi controlată fie prin asigurarea unei membrane de control al vitezei, fie prin dispersarea compusului într-o matrice polimerică, sau gel.

### ***Dispersie uscată prin pulverizare și tabletă***

Uscarea prin pulverizare transformă un aliment lichid într-o formă de particule uscate. Uscarea prin pulverizare implică, în general, aducerea în contact a unei suspensii, sau soluții lichide foarte dispersată și a unui volum suficient de aer cald pentru a promova uscarea picăturilor de lichid. De exemplu, o soluție lichidă care conține Compusul 1, sau o sare a acestuia și cel puțin un polimer poate fi pulverizată într-un curent de gaz filtrat cald care evaporă solventul și transportă produsul uscat către un colector. Solventul evaporat și gazul uzat sunt îndepărtate din colector și pot fi trimise la un condensator pentru a capta solventul. De exemplu, uscătoarele prin pulverizare comerciale sunt fabricate de Buchi Ltd. și Niro (de ex., linia PSD de uscătoare prin pulverizare fabricate de Niro) (vezi., US 2004/0105820, US 2003/0144257).

Tehnici și metode de uscare prin pulverizare pot fi găsite în Perry's Chemical Engineering Handbook, Ed. a 6-a, R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds.), McGraw-Hill book co. (1984); și Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Seria 2 (1954).

După uscarea prin pulverizare, pot fi necesare etape suplimentare de uscare pentru a asigura îndepărtarea solventului. Alte tehnici de uscare includ, dar nu se limitează la, uscarea în tavă, uscarea în pat fluidizat (de ex., de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 100°C), uscarea în vid, uscarea la microunde, uscarea în tambur rotativ, sau

uscarea biconică în vid (de ex., de la aproximativ temperatura camerei până la aproximativ 200°C).

În unele exemple de realizare, solventul(i) utilizat(i) în uscarea prin pulverizare este(sunt) un solvent(i) volatil(i). Un solvent volatil, de exemplu, poate avea un punct de fierbere mai mic de 100°C. Se poate utiliza un amestec de solvenți volatili, sau un amestec de solvenți volatili și nevolatili.

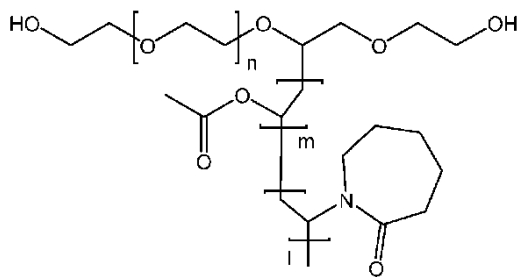
Solvenții exemplificativi care ar putea fi testați includ acetona, ciclohexanul, diclorometanul, N,N-dimetilacetamida (DMA), N,N-dimetilformaamida (DMF), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetil sulfoxidul (DMSO), dioxanul, acetatul de etil, eterul etilic, acidul acetic glacial (HOAc), metil etil cetona (MEK), N-metil-2-pirolidinona (NMP), eterul metil terț-butilic (MTBE), tetrahidrofuranul (THF), pentanul, acetonitrilul, metanolul, etanolul, alcoolul izopropilic, isopropil acetatul, DCM, și toluenul. Exemplele de co-solvenți include acetonă/DMSO, acetonă/DMF, acetonă/apă, MEK/apă, THF/apă, dioxan/apă. Într-un sistem cu doi solvenți, solvenții pot fi prezenți în proporții de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 99,9%. În unele exemple de realizare, apa este un co-solvent cu acetona unde apa este prezentă de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 15%, de exemplu, aproximativ 9% până la aproximativ 11%, de ex., aproximativ 10%. În unele exemple de realizare, apa este un co-solvent cu MEK unde apa este prezentă de la aproximativ 0,1% până la aproximativ 15%, de exemplu, aproximativ 9% până la aproximativ 11%, de ex., aproximativ 10%. În unele exemple de realizare, sistemul de solvenți include trei solvenți. În unele exemple de realizare, în care Compusul 1 amorf este o componentă a unei dispersii amorfe solide, solventul, sau solvenții dizolvă atât Compusul 1, cât și cel puțin un polimer. Solvenții adecvați îi includ pe cei descriși mai sus, de exemplu, DCM, apă, metanol, IPA și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, solventul cuprinde DCM și metanol.

În unele exemple de realizare, cel puțin un polimer este selectat dintre: succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză (HPMCAS), copolimer grefat polivinil caprolactamă-acetat de polivinil-poli(etilen glicol) și orice combinație a acestora.

În unele exemple de realizare, cel puțin un polimer este HPMCAS.

În unele exemple de realizare, cel puțin un polimer este un copolimer grefat polivinil caprolactamă-acetat de polivinil-poli(etilen glicol). Exemplele comerciale de copolimer grefat polivinil caprolactamă-acetat de polivinil-poli(etilen glicol) includ SOLUPLUS®.

În unele exemple de realizare, cel puțin un polimer este un compus cu Formula I, unde n este aproximativ 13, m este aproximativ 30 și l este aproximativ 57. Greutatea moleculară medie determinată prin cromatografie cu permeație pe gel este de aproximativ 118.000 g/mol.



Formula I

În unele exemple de realizare, o dispersie solidă descrisă aici cuprinde cel puțin un polimer și Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 45 % în greutate, sau aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 40 % în greutate, sau aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 35 % în greutate, sau aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate, sau aproximativ 22 % în greutate până la aproximativ 28 % în greutate, sau aproximativ 23 % în greutate, sau aproximativ 24 % în greutate, sau aproximativ 25 % în greutate, sau aproximativ 26 % în greutate, sau aproximativ 27 % în greutate, sau aproximativ 28 % în greutate, sau aproximativ 29 % în greutate, sau aproximativ 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate până la 35 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 10 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 15 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate până la 35 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 10 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 15 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate până la 30 % în greutate de Compus 1.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 5 % în greutate, aproximativ 6 % în greutate, aproximativ 7 % în greutate, aproximativ 8 % în greutate,

aproximativ 9 % în greutate, aproximativ 10 % în greutate, aproximativ 11 % în greutate, aproximativ 12 % în greutate, aproximativ 13 % în greutate, aproximativ 14 % în greutate, aproximativ 15 % în greutate, aproximativ 16 % în greutate, aproximativ 17 % în greutate, aproximativ 18 % în greutate, aproximativ 19 % în greutate, aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în greutate, aproximativ 24 % în greutate, aproximativ 25 % în greutate, aproximativ 26 % în greutate, aproximativ 27 % în greutate, aproximativ 28 % în greutate, aproximativ 29 % în greutate, aproximativ 30 % în greutate, aproximativ 31 % în greutate, aproximativ 32 % în greutate, aproximativ 33 % în greutate, aproximativ 34 % în greutate, sau aproximativ 35 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în greutate, aproximativ 24 % în greutate, aproximativ 25 % în greutate, aproximativ 26 % în greutate, aproximativ 27 % în greutate, aproximativ 28 % în greutate, aproximativ 29 % în greutate, sau aproximativ 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 20 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 35 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 5 % în greutate, aproximativ 6 % în greutate, aproximativ 7 % în greutate, aproximativ 8 % în greutate, aproximativ 9 % în greutate, aproximativ 10 % în greutate, aproximativ 11 % în greutate, aproximativ 12 % în greutate, aproximativ 13 % în greutate, aproximativ 14 % în greutate, aproximativ 15 % în greutate, aproximativ 16 % în greutate, aproximativ 17 % în greutate, aproximativ 18 % în greutate, aproximativ 19 % în greutate, aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în greutate, aproximativ 24 % în greutate, aproximativ 25 % în greutate, aproximativ 26 % în greutate, aproximativ 27 % în greutate, aproximativ 28 % în greutate, aproximativ 29 % în greutate, aproximativ 30 % în greutate, aproximativ 31 % în greutate, aproximativ 32 % în greutate, aproximativ 33 % în greutate, aproximativ 34 % în greutate, sau aproximativ 35 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 20 % în greutate, aproximativ 21 % în greutate, aproximativ 22 % în greutate, aproximativ 23 % în

greutate, aproximativ 24 % în greutate, aproximativ 25 % în greutate, aproximativ 26 % în greutate, aproximativ 27 % în greutate, aproximativ 28 % în greutate, aproximativ 29 % în greutate, sau aproximativ 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 20 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 35 % în greutate de Compus 1.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate, 6 % în greutate, 7 % în greutate, 8 % în greutate, 9 % în greutate, 10 % în greutate, 11 % în greutate, 12 % în greutate, 13 % în greutate, 14 % în greutate, 15 % în greutate, 16 % în greutate, 17 % în greutate, 18 % în greutate, 19 % în greutate, 20 % în greutate, 21 % în greutate, 22 % în greutate, 23 % în greutate, 24 % în greutate, 25 % în greutate, 26 % în greutate, 27 % în greutate, 28 % în greutate, 29 % în greutate, 30 % în greutate, 31 % în greutate, 32 % în greutate, 33 % în greutate, 34 % în greutate, sau 35 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate, 21 % în greutate, 22 % în greutate, 23 % în greutate, 24 % în greutate, 25 % în greutate, 26 % în greutate, 27 % în greutate, 28 % în greutate, 29 % în greutate, sau 30 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 30 % în greutate de Compusul 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 35 % în greutate de Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 5 % în greutate, 6 % în greutate, 7 % în greutate, 8 % în greutate, 9 % în greutate, 10 % în greutate, 11 % în greutate, 12 % în greutate, 13 % în greutate, 14 % în greutate, 15 % în greutate, 16 % în greutate, 17 % în greutate, 18 % în greutate, 19 % în greutate, 20 % în greutate, 21 % în greutate, 22 % în greutate, 23 % în greutate, 24 % în greutate, 25 % în greutate, 26 % în greutate, 27 % în greutate, 28 % în greutate, 29 % în greutate, 30 % în greutate, 31 % în greutate, 32 % în greutate, 33 % în greutate, 34 % în greutate, sau 35 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate, 21 % în greutate, 22 % în greutate, 23 % în greutate, 24 % în greutate, 25 % în greutate, 26 % în greutate, 27 % în greutate, 28 % în greutate, 29 % în greutate, sau 30 % în greutate de Compus 1. În unele

exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 20 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 30 % în greutate de Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 35 % în greutate de Compus 1.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 50 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 55 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate, sau aproximativ 60 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate, sau aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate, sau aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate, sau aproximativ 71 % în greutate, sau aproximativ 72 % în greutate, sau aproximativ 73 % în greutate, sau aproximativ 74 % în greutate, sau aproximativ 75 % în greutate, sau aproximativ 76 % în greutate, sau aproximativ 77 % în greutate, sau aproximativ 78 % în greutate, sau aproximativ 79 % în greutate, sau aproximativ 80 % în greutate polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 90 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 85 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 90 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 85 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 80 % în greutate cel puțin un polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate, aproximativ 66 % în greutate, aproximativ 67 % în greutate, aproximativ 68 % în greutate, aproximativ 69 % în greutate, aproximativ 70 % în greutate, aproximativ 71 % în greutate, aproximativ 72 % în greutate, aproximativ 73 % în greutate, aproximativ 74 % în greutate, aproximativ 75 % în greutate, aproximativ 76 % în greutate, aproximativ 77 % în greutate, aproximativ 78 % în greutate, aproximativ 79 % în greutate, aproximativ 80 % în greutate, aproximativ 81 % în greutate, aproximativ 82 % în greutate, aproximativ 83 % în greutate,

aproximativ 84 % în greutate, aproximativ 85 % în greutate, aproximativ 86 % în greutate, aproximativ 87 % în greutate, aproximativ 88 % în greutate, aproximativ 89 % în greutate, aproximativ 90 % în greutate, aproximativ 91 % în greutate, aproximativ 92 % în greutate, aproximativ 93 % în greutate, aproximativ 94 % în greutate, sau aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate, aproximativ 71 % în greutate, aproximativ 72 % în greutate, aproximativ 73 % în greutate, aproximativ 74 % în greutate, aproximativ 75 % în greutate, aproximativ 76 % în greutate, aproximativ 77 % în greutate, aproximativ 78 % în greutate, aproximativ 79 % în greutate, sau aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 75 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate, 66 % în greutate, 67 % în greutate, 68 % în greutate, 69 % în greutate, 70 % în greutate, 71 % în greutate, 72 % în greutate, 73 % în greutate, 74 % în greutate, 75 % în greutate, 76 % în greutate, 77 % în greutate, 78 % în greutate, 79 % în greutate, 80 % în greutate, 81 % în greutate, 82 % în greutate, 83 % în greutate, 84 % în greutate, 85 % în greutate, 86 % în greutate, 87 % în greutate, 88 % în greutate, 89 % în greutate, 90 % în greutate, 91 % în greutate, 92 % în greutate, 93 % în greutate, 94 % în greutate, sau 95 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate, 71 % în greutate, 72 % în greutate, 73 % în greutate, 74 % în greutate, 75 % în greutate, 76 % în greutate, 77 % în greutate, 78 % în greutate, 79 % în greutate, sau 80 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 75 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 80 % în greutate cel puțin un polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În

unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 90 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 10 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 85 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 15 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 90 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 10 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 85 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 15 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 35 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 90 % în greutate cel puțin un polimer și 10 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 85 % în greutate cel puțin un polimer și 15 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 80 % în greutate cel puțin un polimer și 20 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 90 % în greutate cel puțin un polimer și 10 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 85 % în greutate cel puțin un polimer și 15 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 80 % în greutate cel puțin un polimer și 20 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol) și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 90 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 10 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 85 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 15 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS

și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 65 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 95 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 5 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 90 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 10 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 85 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 15 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 70 % în greutate până la aproximativ 80 % în greutate cel puțin un polimer și aproximativ 20 % în greutate până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 35 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 90 % în greutate cel puțin un polimer și 10 % în

greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 85 % în greutate cel puțin un polimer și 15 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 80 % în greutate cel puțin un polimer și 20 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, sau o sare farmaceutic acceptabilă a acestuia, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 65 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 35 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 95 % în greutate cel puțin un polimer și 5 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 90 % în greutate cel puțin un polimer și 10 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 85 % în greutate cel puțin un polimer și 15 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 70 % în greutate până la 80 % în greutate cel puțin un polimer și 20 % în greutate până la 30 % în greutate Compus 1, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și aproximativ 75 % în greutate cel

puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate Compus 1 și aproximativ 75 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și 75 % în greutate cel puțin un polimer. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate Compus 1 și 75 % în greutate cel puțin un polimer.

În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și aproximativ 75 % în greutate cel puțin un polimer, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic a acestuia, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde aproximativ 25 % în greutate Compus 1 și aproximativ 75 % în greutate cel puțin un polimer, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate Compus 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și 75 % în greutate cel puțin un polimer, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1, sau sarea acceptabilă farmaceutic, este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, dispersia solidă cuprinde 25 % în greutate Compus 1 și 75 % în greutate cel puțin un polimer, în care cel puțin un polimer este selectat dintre HPMCAS și copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol), și în care Compusul 1 este substanțial amorf.

În unele exemple de realizare, Compusul 1 în dispersia solidă este substanțial amorf. În unele exemple de realizare, Compusul 1 în dispersia solidă este amorf.

Este prezentată o metodă de preparare a unei dispersii uscate prin pulverizare care cuprinde Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Metoda include amestecarea Compusului 1, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia într-un solvent (sau amestec de solvenți) cu cel puțin un polimer.

Solventul poate fi orice solvent așa cum s-a descris mai sus, de exemplu, în unele exemple de realizare, solventul cuprinde un amestec de DCM și metanol.

Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde, în plus, filtrarea amestecului înainte ca acesta să fie forțat prin duză. Într-un exemplu de realizare, metoda cuprinde, în plus, aplicarea de căldură asupra amestecului pe măsură ce acesta intră în duză. Într-un exemplu de realizare, duza cuprinde o intrare și o ieșire și intrarea este încălzită la o temperatură mai mare decât punctul de fierbere al solventului. Se înțelege că, în anumite forme de realizare,

temperatura poate fi sub punctul de fierbere al solventului, cum ar fi, de exemplu, în condiții de presiune ridicată.

Într-un exemplu de realizare uscătorul prin pulverizare este încălzit până la o temperatură de la aproximativ 40 °C până la aproximativ 150 °C. Într-un exemplu de realizare uscătorul prin pulverizare este încălzit până la o temperatură de la aproximativ 40 °C până la aproximativ 60 °C, sau de la aproximativ 45 °C până la aproximativ 55 °C, sau aproximativ 48 °C. Într-un exemplu de realizare, amestecul este forțat prin duză de un gaz sub presiune. Într-un exemplu de realizare, gazul sub presiune cuprinde azot molecular. La duză, debitul de gaz poate fi de la aproximativ 4 kg/oră până la aproximativ 5 kg/oră.

În unele exemple de realizare, aici este furnizată o compoziție farmaceutică care include dispersia solidă descrisă aici. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică poate include unul, sau mai mulți excipienți. Exemplele de excipienți includ, dar nu se limitează la, agenți de umplură, dezintegranti și lubrifianți.

Exemplele de agenți de umplură includ, dar nu se limitează la, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, manitol și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde celuloză microcristalină. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde lactoză monohidrat. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde manitol. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde un amestec de celuloză microcristalină și lactoză monohidrat. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde celuloză microcristalină, în care celuloza microcristalină este Avicel PH101. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde celuloză microcristalină, în care celuloza microcristalină este Avicel PH102. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde celuloză microcristalină, în care celuloza microcristalină este o combinație de Avicel PH101 și Avicel PH102.

Exemplele de agenți de dezintegrare adecvați includ, dar nu se limitează la, croscarmeloză sodică, crospovidonă și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, agentul dezintegrant cuprinde croscarmeloză sodică. În unele exemple de realizare, agentul dezintegrant cuprinde crospovidonă.

Exemplele de lubrifianți adecvați includ, dar nu se limitează la, stearil fumarat de sodiu, stearat de magneziu și amestecuri ale acestora. În unele exemple de realizare, lubrifiantul cuprinde stearil fumarat de sodiu. În unele exemple de realizare, lubrifiantul cuprinde stearat de magneziu.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde Compusul 1, sau o sare a acestuia, cel puțin un polimer, cel puțin un agent de umplură, cel puțin un lubrifiant și cel puțin un dezintegrant. În unele exemple de realizare, agentul de umplură cuprinde

celuloză microcristalină și lactoză monohidrat, agentul de dezintegrare cuprinde croscarmeloză sodică și lubrifianțul cuprinde stearil fumarat de sodiu.

În unele exemple de realizare, este descrisă aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 72,5% în greutate din cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 4,5% în greutate din cel puțin un dezintegrant și aproximativ 3% în greutate din cel puțin un lubrifianț.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 1 până la aproximativ 50 mg Compus 1. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 1 până la aproximativ 45 mg, sau aproximativ 1 până la aproximativ 40 mg, sau aproximativ 1 până la aproximativ 35 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 40 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 35 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 30 mg, sau aproximativ 5 mg, sau aproximativ 10 mg, sau aproximativ 15 mg, sau aproximativ 20 mg, sau aproximativ 25 mg, sau aproximativ 30 mg, sau aproximativ 40 mg, sau aproximativ 50 mg Compus 1. În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică cuprinde aproximativ 10 mg Compus 1.

**În unele exemple de realizare**, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant și aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate cel puțin un lubrifianț. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate cel puțin un lubrifianț, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate cel puțin un lubrifianț, și aproximativ 2 până la aproximativ 4,5 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate

cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2 până la aproximativ 4,5 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1 până la 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,5 până la 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1 până la 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,5 până la 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1 până la 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,5 până la 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1 până la 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,5 până la 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2 până la 4,5 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1 până la 6 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,5 până la 2 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2 până la 4,5 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a

Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2 până la aproximativ 4,5 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 35 până la aproximativ 55 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1 până la aproximativ 6 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,5 până la aproximativ 2 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2 până la aproximativ 4,5 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate celuloză microcristalină, 1 până la 6 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,5 până la 2 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate celuloză microcristalină, 1 până la 6 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,5 până la 2 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate celuloză microcristalină, 1 până la 6 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,5 până la 2 % în greutate stearat de magneziu, și 2 până la 4,5 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 40 până la 60 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 35 până la 55 % în greutate celuloză microcristalină, 1 până la 6 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,5 până la 2 % în greutate stearat de magneziu, și 2 până la 4,5 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 50 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 40 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 1,5 până la 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,75 până la 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 1,5 până la 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,75 până la 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici

o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1,5 până la 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,75 până la 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, 1,5 până la 4 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,75 până la 1,5 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 45 până la aproximativ 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 40 până la aproximativ 50 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 1,5 până la aproximativ 4 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,5 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate celuloză microcristalină, 1,5 până la 4 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,75 până la 1,5 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate celuloză microcristalină, 1,5 până la 4 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,75 până la 1,5 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate celuloză microcristalină, 1,5 până la 4 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,75 până la 1,5 % în greutate stearat de magneziu, și 2,5 până la 3,5 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 45 până la 55 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 40 până la 50 % în greutate celuloză microcristalină, 1,5 până la 4 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,75 până la 1,5 % în greutate stearat de magneziu, și 2,5 până la 3,5 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 35 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 2,5 până la

aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2,75 până la aproximativ 3,25 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2,75 până la aproximativ 3,25 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,75 până la 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 0,75 până la 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,75 până la 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,75 până la 3,25 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,75 până la 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,75 până la 3,25 % în greutate cel puțin o acoperire. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,5 până la 3,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 0,75 până la 1,25 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,75 până la 3,25 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică,

și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2,75 până la aproximativ 3,25 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 47,5 până la aproximativ 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 42,5 până la aproximativ 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,5 până la aproximativ 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 0,75 până la aproximativ 1,25 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2,75 până la aproximativ 3,25 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, 2,5 până la 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,75 până la 1,25 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, 2,5 până la 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, și 0,75 până la 1,25 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 52,5 % în greutate celuloză microcristalină, 2,5 până la 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,75 până la 1,25 % în greutate stearat de

magneziu, și 2,75 până la 3,25 % în greutate Opadry blue. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 47,5 până la 52,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 42,5 până la 47,5 % în greutate celuloză microcristalină, 2,5 până la 3,5 % în greutate croscarmeloză sodică, 0,75 până la 1,25 % în greutate stearat de magneziu, și 2,75 până la 3,25 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 20 până la aproximativ 30 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și aproximativ 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 25 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, aproximativ 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, aproximativ 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și aproximativ 2,9 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și aproximativ 25 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, și 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și 25 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate cel puțin un agent de umplură, 2,9 % în greutate cel puțin un dezintegrant, 1 % în greutate cel puțin un lubrifiant, și 2,9 % în greutate cel puțin o acoperire, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde cel puțin un polimer și 25 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 1 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, și aproximativ 1 % în greutate stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 25 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde aproximativ 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, aproximativ 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, aproximativ 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, aproximativ 1 % în greutate stearat de magneziu, și aproximativ 2,9 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și aproximativ 25 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, și 1 % în greutate stearat de magneziu. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, și 1 % în greutate cel puțin un stearat de magneziu, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și 25 % în greutate Compus 1. În unele exemple de realizare, este dezvăluită aici o compoziție farmaceutică care cuprinde 48,5 % în greutate dispersie uscată prin pulverizare a Compusului 1, 44,7 % în greutate celuloză microcristalină, 2,9 % în greutate croscarmeloză sodică, 1 % în greutate stearat de magneziu, și 2,9 % în greutate Opadry blue, în care dispersia uscată prin pulverizare a Compusului 1 cuprinde succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză și 25 % în greutate Compus 1.

În unele exemple de realizare, compoziția farmaceutică descrisă aici poate fi transformată în tablete. În unele exemple de realizare, o tabletă cuprinde Compusul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, un polimer, un agent de umplutură, un lubrifiant și un dezintegrant.

În unele exemple de realizare, tableta cuprinde un polimer selectat dintre:: succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză (HPMCAS), copolimer grefat polivinil caprolactamă-polivinil acetat-poli(etilen glicol) și orice combinație a acestora.

În unele exemple de realizare, tableta cuprinde HPMCAS.

În unele exemple de realizare, tableta cuprinde aproximativ 72,5 % în greutate cel puțin un agent de umplutură, aproximativ 4,5 % în greutate cel puțin un dezintegrant și aproximativ 3 % în greutate cel puțin un lubrifiant.

În unele exemple de realizare, tableta cuprinde aproximativ 1 până la aproximativ 50 mg Compus 1. În unele exemple de realizare, tableta cuprinde aproximativ 1 până la aproximativ 45 mg, sau aproximativ 1 până la aproximativ 40 mg, sau aproximativ 1 până la aproximativ 35 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 40 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 35 mg, sau aproximativ 5 până la aproximativ 30 mg, sau aproximativ 5 mg, sau aproximativ 10 mg, sau aproximativ 15 mg, sau aproximativ 20 mg, sau aproximativ 25 mg, sau aproximativ 30 mg, sau aproximativ 40 mg, sau aproximativ 50 mg Compus 1. În unele exemple de realizare, tableta cuprinde aproximativ 10 mg Compus 1.

### ***Agenți terapeutici suplimentari***

De asemenea, se va aprecia că Compusul 1, sărurile și compozițiile acceptabile farmaceutic ale Compusului 1 pot fi utilizate în terapii combinate, adică compușii, sărurile și compozițiile acceptabile farmaceutic pot fi administrate concomitent cu, înainte de, sau după una, sau mai multe alte terapii, sau proceduri medicale dorite. Combinația particulară de terapii (terapeutice, sau proceduri) care urmează să fie utilizată într-un regim combinat va lua în considerare compatibilitatea terapiilor și/sau procedurilor dorite și efectul terapeutic dorit care trebuie obținut. De asemenea, se va aprecia că terapiile utilizate pot obține un efect dorit pentru aceeași tulburare (de exemplu, un compus inventiv poate fi administrat concomitent cu un alt agent utilizat pentru a trata aceeași tulburare), sau pot obține efecte diferite (de ex., controlul oricăror efecte adverse). Așa cum se utilizează aici, agenții terapeutici suplimentari care sunt administrați în mod normal pentru a trata, sau preveni o anumită boală, sau afecțiune sunt cunoscuți ca fiind "adecvați pentru boala sau afecțiunea tratată". De exemplu, agenții terapeutici suplimentari exemplificativi includ, dar nu se limitează la: analgezice non-opioide (indoli, cum ar fi, Etodolac, Indometacin, Sulindac, Tolmetin, naftilcanone, cum ar fi, Nabumetonă, oxicami, cum ar fi, Piroxicam, derivați de para-aminofenol, cum ar fi, Acetaminofen, acizi propionici, cum ar fi, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxen sodic, Oxaprozin, salicilați, cum ar fi, Aspirină, Trisalicilat de colină magneziu, Diflunisal, fenamați, cum ar fi, acid meclofenamic, acid mefenamic și pirazoli, cum

ar fi, Fenilbutazonă), sau agoniști opioizi (narcotici) (cum ar fi Codeină, Fentanil, Hidromorfonă, Levorfanol, Meperidină, Metadonă, Morfină, Oxicondonă, Oximorfonă, Propoxifen, Buprenorfină, Butorfanol, Dezocină, Nalbufină și Pentazocină). În plus, pot fi utilizate abordări analgezice non-medicamentoase împreună cu administrarea unuia, sau mai multor compuși ai invenției. De exemplu, pot fi utilizate și abordări anestezice (perfuzie intraspinală, blocare neuronală), neurochirurgicale (neuroлиза căilor CNS), neurostimulatoare (stimulare electrică transcutanată a nervilor, stimularea coloanei dorsale), fiziologice (terapie fizică, dispozitive ortetice, diatermie), sau psihologice (metode cognitive - hipnoză, biofeedback, sau metode comportamentale). Agenți sau abordări terapeutice adecvate suplimentare sunt descrise în general în The Merck Manual, Ediția a nouăsprezecea, Ed. Robert S. Porter și Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., o filială a Merck & Co., Inc., 2011, și website-ul Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

Într-un alt exemplu de realizare, agenții terapeutici adecvați suplimentari sunt selectați dintre următorii:

- (1) un analgezic opioid, de ex., morfină, heroină, hidromorfonă, oximorfonă, levorfanol, levalofan, metadonă, meperidină, fentanil, cocaină, codeină, dihidrocodeină, oxicondonă, hidrocodonă, propoxifen, nalmefen, nalorfină, naloxonă, naltrexonă, buprenorfină, butorfanol, nalbufină, pentazocină, sau difelikefalină;
- (2) un medicament antiinflamator nesteroidian (NSAID), de ex., aspirină, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen (inclusiv, fără limitare, ibuprofen intravenos (de ex., Caldolor<sup>®</sup>)), indometacin, ketoprofen, ketorolac (inclusiv, fără limitare, ketorolac trometamină (de ex., Toradol<sup>®</sup>)), acid meclofenamic, acid mefenamic, meloxicam, meloxicam IV (de ex., Anjeso<sup>®</sup>), nabumetonă, naproxen, nimesulidă, nitroflurbiprofen, olsalazină, oxaprozină, fenilbutazonă, piroxicam, sulfasalazină, sulindac, tolmetină, sau zomepirac;
- (3) un sedativ barbituric, de ex., amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, tiamilal, sau tiopental;
- (4) o benzodiazepină cu acțiune sedativă, de ex., clordiazepoxid, clorazepat, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, sau triazolam;
- (5) un antagonist al histaminei (H<sub>1</sub>) cu acțiune sedativă, de ex., difenhidramină, pirilamină, prometazină, clorfeniramină, sau clorciclizină;
- (6) un sedativ, cum ar fi, glutetimida, meprobamatul, metacualona, sau dicloralfenazona;
- (7) un relaxant al mușchilor scheletali, de ex., baclofen, carisoprodol, clorzoxazonă, ciclobenzaprină, metocarbamol, sau orfenadrină;

- (8) un antagonist al receptorilor NMDA, de ex., dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) sau metabolitul său dexrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamină, memantină, pirolochinolină chinină, acid cis-4-(fosfonometil)-2- piperidincarboxilic, budipină, EN-3231 (MorfiDex<sup>®</sup>), o formulare combinată de morfină și dextrometorfan), topiramat, neramexan, sau perzinfotel care include un antagonist NR2B, de ex., ifenprodil, traxoprodil sau (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-etil-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinonă};
- (9) un alfa-adrenergic, de ex., doxazosin, tamsulosin, clonidină, guanfacină, dexmedetomidină, modafinil, sau 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metan-sulfonamido-1, 2,3,4-tetrahydrozochinolin-2-il)-5-(2-piridil)chinazolină;
- (10) un antidepresiv triciclic, de ex., desipramină, imipramină, amitriptilină, sau nortriptilină;
- (11) un anticonvulsivant, de ex., carbamazepină (Tegretol<sup>®</sup>), lamotrigină, topiramat, lacosamidă (Vimpat<sup>®</sup>), sau valproat;
- (12) un antagonist al tahikininei (NK), în special un antagonist NK-3, NK-2, sau NK-1, de ex., (alfaR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6-13-dionă (TAK-637), 5-[[2R,35)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onă (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant, sau 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidină (2S,3S);
- (13) un antagonist muscarinic, de ex., oxibutinină, tolterodină, propiverină, clorură de tropisium, darifenacină, solifenacină, temiverină și ipratropiu;
- (14) un inhibitor selectiv al COX-2, de ex., celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, sau lumiracoxib;
- (15) un analgezic pe bază de gudron de cărbune, în special paracetamol;
- (16) un neuroleptic, cum ar fi droperidol, clorpromazină, haloperidol, perfenazină, tioridazină, mesoridazină, trifluoperazină, flufenazină, clozapină, olanzapină, risperidonă, ziprasidonă, quetiapină, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserin, iloperidonă, perospironă, racloprid, zotepin, bifeprunox, asenapin, lurasidonă, amisulprid, balaperidon, palindor, eplivanserină, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion<sup>®</sup>, sau sarizotan;
- (17) un agonist al receptorului vaniloid (de ex., resiniferatoxină, sau civamidă), sau un antagonist (de ex., capsazepină, GRC-15300);
- (18) un beta-adrenergic, cum ar fi, propranololul;
- (19) ) un anestezic local, cum ar fi, mexiletina;
- (20) un corticosteroid, cum ar fi, dexametazona;

- (21) un agonist, sau antagonist al receptorilor 5-HT, în special un agonist 5-HT<sub>1B/1D</sub>, cum ar fi, eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan, sau rizatriptan;
- (22) un antagonist al receptorului 5-HT<sub>2A</sub>, cum ar fi, R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- (23) un analgezic colinergic (nicotinic), cum ar fi, isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidiniimetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594), sau nicotina;
- (24) Tramadol<sup>®</sup>, Tramadol ER (Ultram ER<sup>®</sup>), IV Tramadol, Tapentadol ER (Nucynta<sup>®</sup>);
- (25) un inhibitor al PDE5, cum ar fi, 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-dionă (IC-351, sau tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-onă (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onă, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-izopropil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onă, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onă, 4-[(3-cloro-4-metoxibenzil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamidă, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirolidin-2-il)etil]-4-propoxibenzensulfonamidă;
- (26) un ligand alfa-2-delta, cum ar fi, gabapentina (Neurontin<sup>®</sup>), gabapentina GR (Gralise<sup>®</sup>), gabapentina, enacarbilul (Horizant<sup>®</sup>), pregabalina (Lyrica<sup>®</sup>), 3-metil gabapentina, acidul ([alfa],3[alfa],5[alfa])(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acetic, acidul (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoic, acidul (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoic, acidul (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoic, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobenzil)-prolina, acidul [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acetic, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, acidul (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acetic, acidul (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoic, acidul (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoic, acidul (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoic, acidul (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoic și acidul (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoic;
- (27) un canabinoid, cum ar fi, KHK-6188;
- (28) un antagonist al receptorului metabotropic al glutamatului subtip 1 (mGluRI);
- (29) un inhibitor al recaptării serotoninei, cum ar fi, sertralina, metabolitul sertralinei demetilertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolit desmetil al fluoxetinei), fluvoxamina, paroxetina, citalopramul, metabolitul citalopramului desmetilcitalopram, escitalopramul, d,l-

fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepinul, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina și trazodone;

(30) un inhibitor al recaptării noradrenalinei (norepinefrinei), cum ar fi, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropiona, metabolitul bupropionei hidroxibupropiona, nomifensina și viloxazinul (Vivalan®), în special un inhibitor selectiv al recaptării noradrenalinei, cum ar fi, reboxetina, în special (S,S)-reboxetina;

(31) un inhibitor dual al recaptării serotonin-noradrenalinei, cum ar fi, venlafaxina, metabolitul venlafaxinei O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolitul clomipraminei desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipranul și imipramina;

(32) un inhibitor inductibil al sintezei oxidului nitric (iNOS), cum ar fi, S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteina, S-[2-[(l-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteina, S-[2-[(l-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteina, acidul (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(l-iminoetil)amino]-5-heptenoic, 2-[[[(IR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)-butil]tio]-S-cloro-S-piridincarbonitrilul; 2-[[[(IR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilul, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanolul, 2-[[[(IR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilul, 2-[[[(IR,3S)-3-amino-4-hidroxi-l-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilul, N-[4-[2-(3-clorobenzilamino)etil]fenil]tio]fen-2-carboxamidina, NXN-462, sau guanidinoetildisulfura;

(33) un inhibitor al acetilcolinesterazei, cum ar fi, donepezilul;

(34) un antagonist al prostaglandinei E2 subtipul 4 (EP4), cum ar fi, N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-lH-imidazo[4,5-c]piridin-l-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbenzensulfonamida, sau acidul 4-[(15)-l-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino]etil]benzoic;

(35) un antagonist al leucotrienei B4; cum ar fi, acidul l-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentancarboxilic (CP-105696), acidul 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valeric (ONO-4057), sau DPC-11870;

(36) un inhibitor al 5-lipoxigenazei, cum ar fi, zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-l-metil-2-chinolona (ZD-2138), sau 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-l,4-benzochinona (CV-6504);

(37) un blocant al canalului de sodiu, cum ar fi, lidocaina, crema cu lidocaină plus tetracaină (ZRS-201), sau acetatul de eslicarbazepină;

(38) un blocant Nav1.7, cum ar fi, XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 BIIB-074 (Vixotrigine), BIIB-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-1706, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 și cum ar fi, cei descriși în WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499

(US2012/196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012/264749), WO2012/116440 (US2014/187533), WO2011/026240 (US2012/220605), US8883840, US8466188, WO2013/109521 (US2015005304), WO2020/092667 (US2020/140411), sau CN111217776;

(38a) un blocant Nav1.7, cum ar fi, (2-benzilspiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il)-(4-izopropoxi-3-metil-fenil)metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il)-(4-izobutoxi-3-metoxi-fenil)metanona, 1-(4-benzhidrilpiperazin-1-il)-3-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etoxi]propan-2-olul, (4-butoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il)-(5-izopropoxi-6-metil-2-piridil)metanona, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona, 5-[2-metil-4-[2-metil-6-(2,2,2-trifluoroacetil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-carbonil]fenil]piridin-2-carbonitrilul, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidro-2H-pirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopropoxi-6-metil-piridin-2-carbonil)-3,3-dimetil-spiro[2,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopentiloxipiridin-2-carbonil)-2-metil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, (4-izopropoxi-3-metoxi-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopentiloxipiridin-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, 1-[(3S)-2,3-dimetil-1'-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)benzoil]spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]-2,2,2-trifluoro-etanona, [8-fluoro-2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]-[3-metoxi-4-[(1R)-1-metilpropoxi]fenil]metanona, 2,2,2-trifluoro-1-[1'-(5-izopropoxi-6-metil-piridin-2-carbonil)-2,4-dimetil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]etanona, 1-[1'-[4-metoxi-3-(trifluorometil)benzoil]-2-metil-spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-6-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona, (4-izopropoxi-3-metil-fenil)-[2-metil-6-(trifluorometil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona, [2-metil-6-(1-metilciclopropancarbonil)spiro[3,4-dihidropirol[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]-[4-(3,3,3-trifluoropropoximetil)fenil]metanona, 4-bromo-N-(4-bromofenil)-3-[(1-metil-2-oxo-4-

piperidil)sulfamoil]benzamida, sau (3-cloro-4-izopropoxi-fenil)-[2-metil-6-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)spiro[3,4-dihidropirololo[1,2-a]pirazin-1,4'-piperidin]-1'-il]metanona.

(39) un blocant Nav1.8, cum ar fi, PF-04531083, PF-06372865 și cum ar fi cei dezvăluiți în WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561), WO2015/089361 (US20150166589), WO2019/014352 (US20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187, WO2020/092667 (US2020140411), WO2020/140959, WO2020/151728, WO2020/261114, WO2021/032074, CN112390745, CN111808019, CN112225695, CN112457294, CN112300051, CN112300069, CN112441969, sau CN112479996;

(39a) un blocant Nav1.8, cum ar fi, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(perfluoroetil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 4-cloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida, 2-((5-fluoro-2-hidroxibenzil)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(o-toliloxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-N-(2-oxo-1H-piridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, [4-[[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-4-(trifluorometil)benzoil]amino]-2-oxo-1-piridil]metil dihidrogen fosfatul, 2-(4-fluoro-2-(metil-d<sub>3</sub>)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(trifluorometil)benzamida, (4-(2-(4-fluoro-2-(metil-d<sub>3</sub>)fenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil dihidrogen fosfatul,

3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, acidul 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalin-2-carboxamido)picolinic, 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinolin-3-carboxamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinolin-3-carboxamida, 3-(2,4-difluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinolin-3-carboxamida, N-(3-sulfamoilfenil)-3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, acidul 5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalin-2-carboxamido)picolinic, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(piridin-4-il)chinoxalin-2-carboxamida, 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)chinoxalin-2-carboxamida, N-(3-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chinoxalin-2-carboxamida, N-(4-carbamoilfenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chinoxalin-2-carboxamida, acidul 4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)chinoxalin-2-carboxamido)benzoic, N-(4-cianofenil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)chinoxalin-2-carboxamida, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolinic, acidul 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolinic, acidul 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoic, acidul 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometil)benzamido)picolinic, acidul 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoic, acidul 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)picolinic, acidul 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometil)benzamido)benzoic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolinic, acidul 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoic, acidul 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetil)benzamido)benzoic, acidul 4-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)benzoic, acidul 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoic, acidul 5-(4-(terț-butil)-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolinic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamido)picolinic, acidul 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)picolinic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)picolinic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)picolinic, acidul 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-

metoxifenoxi)benzamido)benzoic, acidul 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-  
 difluorofenoxi)benzamido)picolinic, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-  
 (trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida,  
 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-  
 N-(3-sulfamoilfenil)-4-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)-6-(trifluorometil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(difluorometil)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluorofenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida,  
 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-  
 metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(4-fluoro-2-  
 metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, 2,4-dicloro-6-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-  
 bis(trifluorometil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4,6-  
 bis(trifluorometil)benzamida, 5-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-  
 (trifluorometoxi)benzamida, 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)-4-  
 (trifluorometil)benzamida, 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(4-  
 fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetil)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 5-fluoro-2-(4-fluoro-2-  
 metilfenoxi)-N-(3-sulfamoilfenil)benzamida, 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-ciano-N-(3-  
 sulfamoilfenil)benzamida, N-(3-sulfamoilfenil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-  
 (trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-  
 (trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-  
 [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-  
 fluorofenil)-2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-  
 (trifluorometoxi)benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-  
 (trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamida, 4-[[3-cloro-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-  
 (trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridin-2-carboxamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-  
 (trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-  
 carboxamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-  
 (trifluorometoxi)fenoxi]benzamida, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-  
 (trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometoxi)benzoil]amino]piridin-2-carboxamida, N-(3-  
 carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-  
 (trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metil-4-  
 (trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamida, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2,3,4-

trifluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamidă, N-(2-carbamoil-4-piridil)-3-fluoro-5-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamidă, 4-[[6-[2-(difluorometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-6-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(4-carbamoil-3-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, 4-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-5-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)benzamidă, 4-[[4-(difluorometoxi)-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzamidă, 4-[[4-ciclopropil-2-fluoro-6-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-2-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-4-(trifluorometil)benzamidă, 5-[[2-fluoro-6-[2-(trideuteriometoxi)-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă, N-(3-carbamoil-4-fluoro-fenil)-2-fluoro-6-(4-fluorofenoxi)-3-(trifluorometil)benzamidă, 4-(2-fluoro-6-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi)-3-(trifluorometil)benzamidă)picolinamidă, sau 4-[[2-fluoro-6-[3-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-(trifluorometil)benzoil]amino]piridin-2-carboxamidă;

(40) un blocant combinat Nav1.7 și Nav1.8, cum ar fi, DSP-2230, Lohocla201, sau BL-1021;

(41) un antagonist 5-HT<sub>3</sub>, cum ar fi, ondansetronul;

(42) un agonist al receptorului TRPV 1, cum ar fi, capsaicina (NeurogesX<sup>®</sup>, Qutenza<sup>®</sup>); și sarea acceptabilă farmaceutic și solvației acestuia;

(43) un antagonist al receptorului nicotinic, cum ar fi, vareniclina;

(44) un antagonist al canalului de calciu tip N, cum ar fi, Z-160;

(45) un antagonist al factorului de creștere a nervului, cum ar fi, tanezumabul;

(46) un stimulat al endopeptidazei, cum ar fi, senrebotaza;

(47) un antagonist al angiotensinei II, cum ar fi, EMA-401;

(48) acetaminofenul (inclusiv, fără limitare, acetaminofen intravenos (de ex., Ofirmev<sup>®</sup>));

(49) bupivacaina (inclusiv, fără limitare, suspensie injectabilă cu lipozomi de bupivacaină (de ex., Exparel<sup>®</sup>) bupivacaine ER (Posimir), colagen bupivacaină (Xaracoll) și bupivacaină transdermică (Eladur<sup>®</sup>)); și

(50) combinație de bupivacaină și meloxicam (de ex., HTX-011/Zynrelef<sup>™</sup>).

Într-un exemplu de realizare, agenții terapeutici adecvați suplimentari sunt selectați dintre V-116517, Pregabalin, Pregabalin cu eliberare controlată, Ezogabină (Potiga®). Cremă topică cu ketamină/amitriptină (Amiket®), AVP-923, Perampanel (E-2007), Ralfinamidă, bupivacaină transdermică (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (Carisbamat), BMS-954561, sau ARC-4558.

Într-un alt exemplu de realizare, agenții terapeutici adecvați suplimentari sunt selectați dintre N-(6-amino-5-(2,3,5-triclorofenil)piridin-2-il)acetamidă; N-(6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamidă; sau 3-((4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-2-il)metil)oxetan-3-amină.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este selectat dintre un inhibitor al GlyT2/5HT2, cum ar fi, Operanserina (VVZ149), un modulator TRPV, cum ar fi, CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523, sau MDR652, un inhibitor al EGR1, cum ar fi, Brivoglida (AYX1), un inhibitor al NGF, cum ar fi, Tanezumab, Fasinumab, ASP6294, MEDI7352, un agonist opioid Mu, cum ar fi, Cebranopadol, NKTR181 (oxicodegol), un agonist al CB-1, cum ar fi, NEO1940 (AZN1940), un agonist al imidazolinei 12, cum ar fi, CR4056, sau un modulator al p75NTR-Fc, cum ar fi, LEVI-04.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este oliceridina, sau ropivacaina (TLC590).

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un blocant Nav.1.7, cum ar fi, ST-2427, sau ST-2578 și cei descriși în WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782, WO2020072835, și WO2002036297. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un blocant Nav.1.7 dezvăluit în WO2020072835. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un blocant Nav.1.7 dezvăluit în WO2022036297.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, Opranserina (Unafra™), brivolidida, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352, sau XT-150.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este Olinvyk, Zynrelef, Seglentis, Neumentum, Nevakar, HTX-034, CPL-01, ACP-044, HRS-4800, Tarlige, BAY2395840, LY3526318, Eliapixant, TRV045, RTA901, NRD1355-E1, MT-8554, LY3556050, AP-325, tetrodotoxin, Otenaproxesul, CFTX-1554, Funapida, iN1011-N17, JMKX000623, ETX-801, sau ACD440.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2021257490, WO2021257420, WO2021257418, WO2020014246, WO2020092187, WO2020092667, WO2020261114, CN112457294, CN112225695, CN111808019, WO2021032074, WO2020151728, WO2020140959, WO2022037641, WO2022037647, CN112300051, CN112300069, WO2014120808, WO2015089361, WO2019014352, WO2021113627, WO2013086229, WO2013134518, WO2014211173, WO2014201206, WO2016141035, WO2021252818, WO2021252822 și WO2021252820.

În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2013086229. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2013134518. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2014211173. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2014201206. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2016141035. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2021252818. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2021252822. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2021252820. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2020072835. În unele exemple de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un compus dezvăluit în WO2022036297.

Într-un alt exemplu de realizare, agentul terapeutic suplimentar este un inhibitor al canalului de sodiu (cunoscut, de asemenea, ca blocant al canalului de sodiu), cum ar fi, blocanții Nav1.7 și Nav1.8 identificați anterior.

Cantitatea de agent terapeutic suplimentar prezentă în compozițiile acestei invenții nu poate fi mai mare decât cantitatea care ar fi administrată în mod normal într-o compoziție care cuprinde agentul terapeutic respectiv ca singur agent activ. Cantitatea de agent terapeutic suplimentar din compozițiile dezvăluite în prezent poate varia de la aproximativ 10% până la 100% din cantitatea prezentă în mod normal într-o compoziție care cuprinde agentul respectiv ca singur agent activ terapeutic.

Compusul 1, sau compozițiile farmaceutic acceptabile ale acestuia pot fi, de asemenea, încorporate în compoziții pentru acoperirea unui dispozitiv medical implantabil, cum ar fi, proteze, valve artificiale, grefe vasculare, stenturi și catetere. În consecință, un alt aspect include o compoziție pentru acoperirea unui dispozitiv implantabil care cuprinde Compusul 1, sau o sare a acestuia și în clasele și subclasele de aici și un purtător adecvat pentru acoperirea dispozitivului implantabil respectiv. Într-un alt aspect, un dispozitiv

implantabil poate fi acoperit cu o compoziție care cuprinde Compusul 1, sau o sare a acestuia și un purtător adecvat pentru acoperirea dispozitivului implantabil respectiv. Acoperirile adecvate și prepararea generală a dispozitivelor implantabile acoperite sunt descrise în brevetele US 6.099.562; 5.886.026; și 5.304.121. Acoperirile sunt de obicei materiale polimerice biocompatibile, cum ar fi, un polimer hidrogel, polimetildisiloxan, policaprolactonă, polietilen glicol, acid polilactic, etilen vinil acetat și amestecuri ale acestora. Acoperirile pot fi opțional acoperite suplimentar cu un strat superior adecvat de fluorosilicon, polizaharide, polietilen glicol, fosfolipide, sau combinații ale acestora pentru a conferi caracteristici de eliberare controlată în compoziție.

### **Sinteza compuşilor invenției (Sinteza nu este parte din invenția revendicată)**

Compusul 1 poate fi preparat din materiale cunoscute prin metodele descrise în Exemple, alte metode similare și alte metode cunoscute de către o persoană de specialitate în domeniu. După cum ar aprecia o persoană de specialitate în domeniu, grupările funcționale ale compuşilor intermediari din metodele descrise mai jos pot necesita protejare prin grupări de protecție adecvate. Grupările de protecție pot fi adăugate, sau îndepărtate în conformitate cu tehnicile standard, care sunt bine cunoscute de către persoanele de specialitate în domeniu. Utilizarea grupărilor de protecție este descrisă în detaliu în T.G.M. Wuts ș.a., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (ed. a 4-a 2006).

## **EXEMPLE**

### **Abrevieri**

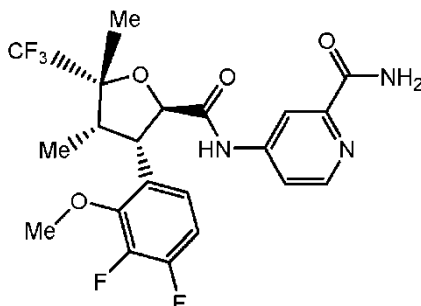
Dacă nu se specifică altfel, sau dacă contextul dictează altfel, următoarele abrevieri vor fi înțelese ca având următoarele semnificații:

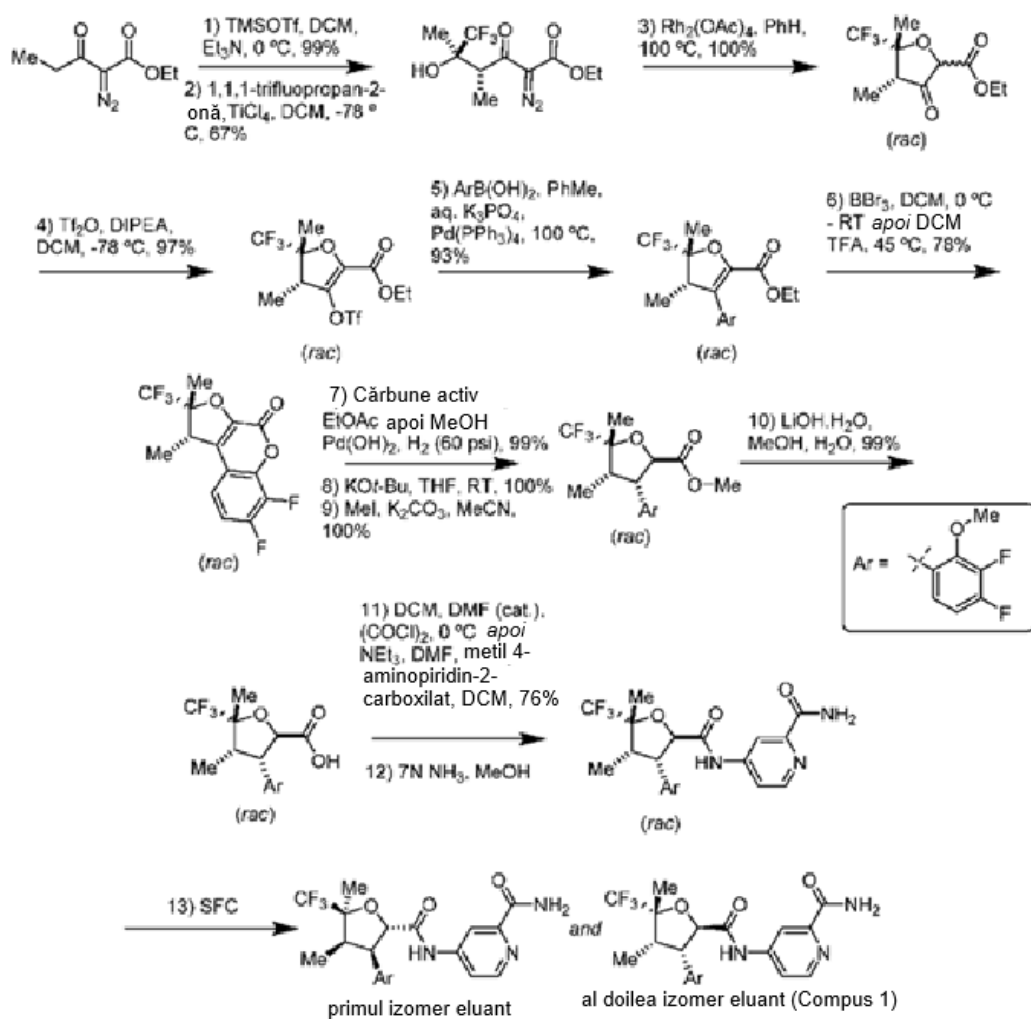
<b>Abreviere</b>	<b>Definiții</b>
TPGS	Tocoferol polietilen glicol succinat
HB/APAP	Bitartrate de hidrocodonă/acetaminofen
NPRS	Scala numerică de evaluare a durerii
VRS	Scala de evaluare verbală categorială
qd	O dată pe zi
tid	De trei ori pe zi
q24h	La fiecare 24 ore

Abreviere	Definiții
q12h	La fiecare 12 ore
q6h	La fiecare 6 ore
n	Numărul de subiecți care îndeplinesc un criteriu specificat
n (%)	Numărul de subiecți care îndeplinesc un criteriu specificat (procentul din numărul total de subiecți din grupul de studiu care îndeplinesc criteriul respectiv)
SPID24	Diferența de intensitate a durerii NPRS, raportat la linia de bază, de la 0 până la 24 ore după prima doză pentru un grp de studiu dat
SD	Abaterea standard
SE	Eroare standard
CI	Interval de încredere
SPID22	Diferența de intensitate a durerii NPRS, raportat la linia de bază, de la 2 până la 24 ore după prima doză pentru un grp de studiu dat
SPID48	Diferența de intensitate a durerii NPRS, raportat la linia de bază, de la 0 până la 48 ore după prima doză pentru un grp de studiu dat
C <sub>max</sub>	Concentrația maximă observată
AUC <sub>τ</sub>	Aria de sub curbă pe un interval de dozare (τ)
TEAE	Eveniment advers apărut în timpul tratamentului

### Exemplul 1

**Prepararea (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidei (Compus 1)**





## Etapa 1:

NEt<sub>3</sub> (7,7 ml, 55,2 mmol) s-a adăugat la o soluție de etil 2-diazo-3-oxo-pentanoat (6,69 g, 39,3 mmol) în DCM (80 ml) cu agitare la 0 °C sub azot. Trimetilsilil trifluorometansulfonat (8,5 ml, 47,0 mmol) s-a adăugat în picătură timp de 5 min și amestecul s-a agitat timp de încă 30 min la 0 °C. Amestecul de reacție s-a diluat cu pentan (100 ml), s-au separat straturile și faza organică s-a spălat cu bicarbonat de sodiu apos diluat (100 ml) și saramură (100 ml). Stratul organic s-a uscat (MgSO<sub>4</sub>), și s-a concentrat *in vid* pentru a da etil (Z)-2-diazo-3-trimetilsililoxi-pent-3-enoat (9,4 g, 99%) ca un ulei roșu. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 5,33 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,22 (s, 9H) ppm.

## Etapa 2:

La o soluție de 1,1,1-trifluoropropan-2-onă (8 ml, 89,4 mmol) în DCM (80 ml) agitată la -78 °C s-a adăugat TiCl<sub>4</sub> (70 ml 1 m în DCM, 70,00 mmol) *prin canulă*. La soluția rezultată, s-a adăugat în picătură timp de 15 min o soluție de etil (Z)-2-diazo-3-trimetilsililoxi-pent-3-

enoat (36,1 g, 31,3 %g/g, 46,6 mmol) în 40 ml de DCM. După 100 min reacția s-a stins, cu atenție, cu apă, s-a lăsat să crească lent temperatura și apoi s-a extras cu DCM. Straturile organice combinate s-au uscat (MgSO<sub>4</sub>), s-au filtrat și s-au concentrat *in vid*. Purificarea prin flash cromatografie (330 g SiO<sub>2</sub>, 0 până la 20% EtOAc în heptan) a dat etil 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoatul (8,82 g, 67%), care s-a depozitat ca soluție în toluen. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,33 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,43 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (dq, J = 7,0, 1,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 282,08273, găsit 283,1 (M+1)<sup>+</sup>; 281,0 (M-1)<sup>-</sup>.

### Etapa 3:

O soluție de tetraacetat de dirodium (245 mg, 0,55 mmol) în benzen (32 ml) s-a încălzit la reflux timp de 10 min înainte de a fi adăugată, lent, o soluție de etil 2-diazo-6,6,6-trifluoro-5-hidroxi-4,5-dimetil-3-oxo-hexanoat (10 g, 35,4 mmol) în benzen (13 ml) *prin* pâlnia de adăugare sub reflux timp de 60 min. Amestecul s-a concentrat apoi *in vid* pentru a da etil *rac*-(4R,5R)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat (9,0 g, 100%) sub formă de reziduu de culoare verde care conține catalizator rezidual și este sub formă de amestec de epimeri în poziția de lângă ester. Acest material a fost utilizat fără purificare ulterioară. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Cloroform-d) δ 4,83 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 2,60 (dddd, J = 9,3, 8,2, 5,6, 1,4 Hz, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,24 (ddq, J = 6,4, 4,1, 1,9 Hz, 3H) ppm.

### Etapa 4:

La o soluție, sub agitare, de etil *rac*-(4R,5R)-4,5-dimetil-3-oxo-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat (48 g, 188,83 mmol) în DCM (400 ml) sub agitare la -78 °C s-a adăugat DIPEA (29,680 g, 40 ml, 229,64 mmol). O soluție de trifluorometilsulfonil trifluorometansulfonat (53,440 g, 32 ml, 189,41 mmol) în DCM (200 ml) s-a adăugat în amestecul de reacție la aceeași temperatură, timp de 1 h. Amestecul de reacție s-a agitat timp de 30 min la 0 °C înainte de a fi stins cu 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> apoasă saturată. Stratul organic s-a separat și stratul apos s-a extras cu DCM (160 ml). Straturile organice combinate s-au uscat (MgSO<sub>4</sub>) și s-au concentrat *in vid* pentru a da etil *rac*-(4R,5R)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat (71 g, 97%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 4,38-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37-1,33 (m, 6H) ppm.

### Etapa 5:

La o soluție, sub agitare, de etil *rac*-(4*R*,5*R*)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3H-furan-5-carboxilat (26 g, 67,311 mmol) în toluen (130,00 ml) s-a adăugat acid (3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)boronic (14 g, 74,5 mmol) urmat de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 ml 2 M, 200,00 mmol) sub atmosferă de argon. Reacția s-a degazat înainte de adăugarea de tetrakis(trifenilfosfină)paladiu(0) (4 g, 3,46 mmol). După degazare suplimentară, reacția s-a încălzit la 100 °C timp de 2 ore. Reacția s-a diluat în apă și stratul apos s-a extras cu EtOAc (2 x 100 ml). Straturile organice combinate s-au concentrat *in vid*. Purificare prin flash cromatografie (SiO<sub>2</sub>, 0 până la 10% EtOAc în heptan) a dat etil 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat (24,4 g, 93%) sub formă de amestec diastereomeric 6:1, izomerul majoritar fiind considerat a fi etil *rac*-(4*R*,5*R*)-4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat. Izomer majoritar: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,06 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. Izomer minorita <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88(s, 3H), 3,76-3,71(m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,99 (dd, J = 5,4, 2,7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 380,1047, găsit 381,02 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Etapa 6:

La o soluție răcită cu gheață de etil 4-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-2,3-dimetil-2-(trifluorometil)-3H-furan-5-carboxilat (110 g, 243,0 mmol) în DCM (360 mL) s-a adăugat în picătură BBr<sub>3</sub> (370 ml, 1 M, 370,0 mmol). După finalizare, amestecul s-a stins prin adăugarea de apă și soluție apoasă de bicarbonat de sodiu, stratul apos s-a extras cu DCM și straturile organice combinate s-au uscat (MgSO<sub>4</sub>) și concentrat *in vid*. Reziduul s-a dizolvat în DCM (430 ml) la temperatura ambiantă și s-a adăugat TFA (40 ml, 519,2 mmol), apoi reacția s-a încălzit la 45 °C. La finalizare, amestecul s-a stins prin adăugarea unei soluții apoase de bicarbonat de sodiu și stratul apos s-a extras cu DCM, s-a uscat (MgSO<sub>4</sub>) și s-a concentrat *in vid* pentru a obține produsul dorit într-un amestec de diastereomeri 5:1. Recristalizarea a avut loc prin solubilizarea produsului brut în cea mai mică cantitate posibilă de DCM și adăugarea unui strat de heptan peste această soluție (difuzie lichid-lichid). După aproximativ 1 oră, s-au obținut 56,5 g (d.r. 97:3 syn:anti) din prima și a doua cristalizare și s-au obținut încă 4,6 g (d.r. 96:4 syn:anti) din a treia cristalizare. Primele două loturi au fost combinate pentru a obține 6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]cromen-4-onă (61 g, 78%), izomerul majoritar considerându-se a fi *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-furo[2,3-c]chromen-4-ona. ESI-MS m/z calculat 320,04718, găsit 321,5 (M+1)<sup>+</sup>; 319,6 (M-1)<sup>-</sup>.

**Etapa 7:**

*rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-difluoro-1,2-dimetil-2-(trifluorometil)-1*H*-furo[2,3-*c*]cromen-4-onă (30 g, 93,69 mmol) s-a dizolvat în EtOAc (400 ml) și s-a agitat cu cărbune activ (6 g, 499,6 mmol) (0,2 g/g de substrat) la temperatura ambiantă timp de 4 ore și 30 minute. Amestecul s-a filtrat printr-un strat de celite, spălând cu EtOAc. Filtratul s-a concentrat *in vid* pentru a obține un solid alb. Solidul alb a fost suspendat în MeOH (600 ml) și s-a adăugat la o suspensie de Pd(OH)<sub>2</sub> (13,62 g, 20% g/g, 19,40 mmol) în MeOH (150 ml) într-o sticlă Parr de 2,25 l. Amestecul rezultat s-a agitat în hidrogenatorul Parr sub o presiune de hidrogen de 60 psi peste noapte. Suspensia s-a filtrat prin celite sub atmosferă de azot, s-a clătit cu MeOH și apoi cu EtOAc și filtratul rezultat s-a concentrat. *in vid* pentru a da metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat (32,75 g, 99%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,05 (ddq, J = 9,4, 5,9, 1,9 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 10,0, 9,0, 7,6 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,01 - 2,86 (m, 1H), 1,50 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,89 (dq, J = 7,6, 1,9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 353,3 (M-1).

**Etapa 8:**

O soluție de metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat (60,8 g, 171,6 mmol) în THF (620 ml) s-a răcit la 1 °C și s-a adăugat *terț*-butoxid de potasiu (65,0472 g, 579,7 mmol) timp de 10 min, menținând temperatura internă sub 10 °C. Amestecul s-a agitat la 0 °C timp de încă 5 min, apoi amestecul s-a încălzit ușor. Când temperatura a atins 13 °C, reacția s-a răcit din nou cu o baie de gheață înainte de a adăuga HCl 2 M (365 ml, la pH 1), menținând temperatura internă sub 15 °C. S-a adăugat apă (300 ml), straturile s-au separat și stratul apos s-a extras cu EtOAc (110 ml). Extractele organice combinate s-au spălat cu saramură (300 ml), s-au uscat (MgSO<sub>4</sub>), s-au filtrat și s-au concentrat *in vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (58,22 g, 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,00 (ddd, J = 8,4, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (ddd, J = 10,1, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,5, 7,6 Hz, 1H), 2,83 (p, J = 7,5 Hz, 1H), 1,59 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,2, 2,2 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 340,0734, găsit 339,0 (M-1).

**Etapa 9:**

La o soluție de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (58,39 g, 171,6 mmol) în acetonitril (300 ml) s-a adăugat K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82,6 g, 597,7 mmol) și MeI (37 ml, 594,3 mmol). Reacția s-a încălzit la 80 °C (temperatura internă a atins 61 °C) timp de 5 ore înainte de a fi răcită la temperatura ambiantă și diluată cu DCM (350 ml). Amestecul s-a filtrat, spălând turta de filtrare cu mai mult DCM (350 ml) și filtratul s-a concentrat *in vid* pentru a da metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilat (64,7 g, 100%) sub formă de ulei portocaliu care conține o cantitate reziduală de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Acest material s-a utilizat în etapa următoare fără purificare ulterioară. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Cloroform-d) δ 6,91 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,9 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 9,1, 7,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,2, 8,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,72 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,62 (q, J = 1,2 Hz, 3H), 0,76 (dq, J = 7,5, 2,4 Hz, 3H) ppm.

#### Etapa 10:

Metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilatul (63,2 g, 171,6 mmol) s-a dizolvat în MeOH (500 ml) și apă (300 ml). S-a adăugat LiOH·H<sub>2</sub>O (14,8882 g, 354,8 mmol) și amestecul rezultat s-a agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. MeOH a fost îndepărtat *in vid* și amestecul s-a diluat în MTBE (320 ml). S-a adăugat HCl 2 M (440 ml) pentru a atinge pH 1, straturile s-au separat și stratul apos s-a extras de două ori cu MTBE (100 ml). Straturile organice combinate s-au uscat (MgSO<sub>4</sub>), s-au filtrat și s-au concentrat *in vid* pentru a da acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (60,3 g, 99%) sub formă de ulei portocaliu. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,96 (s, 1H), 7,40 - 6,82 (m, 2H), 4,96 (dd, J = 15,5, 10,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,4, 7,6 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,67 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 3H), 0,77 - 0,63 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 354,08905, găsit 353,1 (M-1)<sup>-</sup>.

#### Etapa 11:

La o soluție de acid *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carboxilic (158,6 g, 447,7 mmol) și DMF (135 μl, 1,74 mmol) în DCM (1,5 l), sub agitare la 0 °C, sub azot, s-a adăugat clorură de oxalil (79 m., 905,6 mmol) *prin* pâlnie de picurare, timp de 30 min. La jumătatea adăugării, baia de gheață a fost îndepărtată și amestecul s-a lăsat să se încălzească la temperatura ambiantă pe durata restului adăugării. Amestecul s-a agitat la temperatura ambiantă timp de încă 1 oră înainte de a fi evaporat *in vid*. Reziduul s-a dizolvat în DCM (700 ml) și s-a adăugat printr-o pâlnie de picurare la o soluție de metil 4-aminopiridin-2-carboxilat (81,5 g, 535,7 mmol), DMF (135

μl, 1,744 mmol) și Et<sub>3</sub>N (95 ml, 681,6 mmol) în DCM (780 ml) sub agitare la -10 °C. Viteza de adăugare a fost controlată astfel încât să se mențină temperatura internă sub 5 °C (~15 min). După adăugare, amestecul s-a diluat în apă (600 ml), straturile s-au separat și faza apoasă s-a extras în continuare cu DCM (100 ml). Solidul format la interfața dintre straturi s-a colectat prin filtrare pentru a obține produsul dorit filtrat (43,2 g). Filtratul s-a spălat în continuare cu apă (600 ml), s-a uscat (MgSO<sub>4</sub>), s-a filtrat și s-a concentrat *in vid*. Reziduul s-a suspendat în MeOH (360 ml) și s-a agitat rapid timp de 20 min. Amestecul s-a filtrat și solidul s-a spălat cu MeOH și s-a uscat sub *in vid* timp de 30 min. Acest material a fost combinat cu produsul obținut anterior pentru a da metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat (166,2 g, 76%) sub formă de solid alb. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,74 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (qd, J = 9,2, 6,3 Hz, 2H), 5,11 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 10,2, 7,7 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,77 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,81 - 0,65 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 488,13705, găsit 489,6 (M+1)<sup>+</sup>; 487,6 (M-1)<sup>-</sup>.

#### Etapa 12:

S-a adăugat amoniac metanolic (3 l, 7 M, 21,00 mol) la metil *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxilat (166 g, 339,9 mmol) și reacția s-a agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Amestecul s-a concentrat *in vid* pentru a da *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida (173 g) sub formă de solid alb-gălbui, care s-a utilizat în etapa următoare fără purificare ulterioară. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,6 (M-1)<sup>-</sup>.

#### Etapa 13:

*rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamida (670 mg, 1,415 mmol) s-a purificat prin SFC chirală (folosind o coloană (R'R) Whelk O-1, dimensiunea particulelor 3-5 μm, 5,0 cm x 3,0 mm de la Regis Technologies cu Solvent A: CO<sub>2</sub> lichid [58-60 bar/40 °C; Solvent B: metanol grad HPLC cu 20 mM NH<sub>3</sub> pe un instrument UPC2-SFC de la Waters Corp.) pentru a obține:

**Primul izomer de eluție:** (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (6, 198 mg): <sup>1</sup>H RMN

(500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 5,5, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,2, 5,6, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 9,9, 8,9, 7,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,37 (dd, J = 10,4, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,84 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,86 (dq, J = 7,4, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,7 (M-1)<sup>-</sup>.

**Al doilea izomer de eluție:** (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-difluoro-2-metoxi-fenil)-4,5-dimetil-5-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]piridin-2-carboxamidă (**Compus 1**, 195 mg): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,2, 5,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,9, 8,8, 7,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 10,4, 7,9 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,70 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 0,72 (dq, J = 7,6, 2,4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 473,1374, găsit 474,6 (M+1)<sup>+</sup>; 472,8 (M-1)<sup>-</sup>.

Stereochimia absolută a primului și celui de-al doilea izomer de eluție a fost determinată prin cristalografie cu raze X pe monocristal a Compusului 1.

### **Compus 1 - Forma solidă A**

Cristalizarea Compusului 1 în metanol la 60 °C a produs o formă cristalină a Compusului 1, denumită aici Forma A. Forma A a fost caracterizată prin analize XRPD, TGA și DSC.

Modelul XRPD al Formei A este prezentat în Figura 1 și datele corespunzătoare sunt rezumate în tabelul următor:

Unghi (° 2 $\theta$ $\pm$ 0,2)	Intensitate relativă (%)
7,3	19,9
9,9	28,3
13,9	100,0
15,7	20,1
19,0	50,4
20,1	31,8
20,3	19,3
25,4	14,7

Termograma TGA a Formei A este reprezentată în Figura 2 și prezintă o pierdere în greutate neglijabilă de la temperatura ambiantă până la degradarea termică.

Termograma DSC a Formei A este reprezentată în Figura 3 și arată un început de topire la 186 °C cu un pic la 187 °C.

### **Compus 1 – Forma solidă B**

Compusul 1 s-a dizolvat în acetat de etil (6 volume) la 68 °C. Amestecul s-a răcit la 50 °C timp de 1 oră și s-a adăugat *n*-heptan (6 volume) timp de 5 ore. Amestecul s-a răcit apoi la 20 °C timp de încă 5 ore și s-a ținut peste noapte. Materialul solid rezultat s-a filtrat, s-a spălat cu heptan (3 volume) și s-a uscat pentru a produce o formă cristalină a Compusului 1, denumită aici Forma B. Forma B a fost caracterizată prin XRPD, RMN în stare solidă (<sup>13</sup>C și <sup>19</sup>F), TGA, DSC, IR și analiză cu raze X pe monocristal.

Modelul XRPD al Formei B este reprezentat în Figura 4 și datele corespunzătoare sunt rezumate în tabelul următor:

Unghi(° 2θ ± 0,2)	Intensitate relativă (%)
7,6	11,3
9,2	10,5
12,0	10,0
12,8	36,7
14,1	59,3
15,1	24,0
15,2	39,4
16,2	23,9
16,9	31,9
17,6	15,1
18,4	63,1
18,5	100,0
18,7	51,7
19,3	64,2
20,3	64,6
21,7	11,6
22,0	29,3

Unghi( $^{\circ}$ $2\theta \pm 0,2$ )	Intensitate relativă (%)
22,2	29,7
22,9	15,1
23,6	27,3
24,0	10,9
24,2	16,8
25,2	30,0
26,9	15,6
27,0	10,7
27,4	17,0
28,6	10,8
28,9	20,9

Spectrul  $^{13}\text{C}$  RMN al stării solide a Formei B este reprezentat în Figura 5 și datele corespunzătoare sunt rezumate în tabelul următor:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate relativă (%)
172,5	23,1
172,1	29,4
168,5	18,8
168,3	17,8
168,0	20,1
151,5	36,8
148,3	100,0
147,8	35,0
127,7	83,3
122,7	70,4
116,6	53,1
115,1	44,5

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate relativă (%)
110,6	51,6
86,5	13,0
80,2	60,4
63,2	42,3
44,3	99,1
23,0	51,8
13,1	51,7

Spectrul  $^{19}\text{F}$  RMN al stării solide al Formei B B este reprezentat în Figura 6 și datele corespunzătoare sunt rezumate în tabelul următor:

Deplasare chimică [ppm]	Intensitate relativă
-137,1	12,5
-152,8	5,8

Termograma TGA a Formei B este reprezentată în Figura 7 și prezintă o pierdere în greutate neglijabilă de la temperatura ambiantă până la degradarea termică.

Termograma DSC a Formei B este reprezentată în Figura 8 și arată un început de topire la 182 °C cu un pic la 183 °C.

Spectrul IR al Formei B este reprezentat în Figura 9 și include picuri la 3501, 3356, 1684, 1565, 1505 și 1122  $\text{cm}^{-1}$ .

Cristalele care au Forma B au fost crescute pentru analiza cu raze X pe monocristal prin dizolvarea a 1 mg de Compus 1 în 500  $\mu\text{l}$  etanol, care a fost lăsat să se evapore lent timp de câteva zile. Diagrama elipsoidului termic, la o probabilitate de 50%, este prezentată în Figura 10 și parametrii celulei unitare sunt prezentați în tabelul următor:

Sistem cristalin:	Ortorombic
Grup spațial:	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
a (Å)	7,3929(2)
b (Å)	14,5827(4)
c (Å)	18,9312(6)

$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
$V$ (Å <sup>3</sup> )	2040,94(10)
$Z$	4
Temperatură	100K

## **Exemplul 2**

### **Testul E-VIPR pentru detectarea și măsurarea proprietăților de inhibare a Nav**

Canalele ionice de sodiu sunt proteine dependente de voltaj care pot fi activate prin inducerea modificărilor de voltaj la nivelul membranei prin aplicarea de câmpuri electrice. Instrumentul de stimulare electrică și metodele de utilizare, denumite E-VIPR, sunt descrise în Publicația Internațională nr. WO 2002/008748 A3 și C.-J. Huang ș.a. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation și fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006). Instrumentul cuprinde un manipulator de plăci de microtitrare, un sistem optic pentru excitarea colorantului cumarinic, înregistrând simultan emisiile de cumarină și oxonol, un generator de forme de undă, un amplificator controlat în curent sau tensiune și perechi de electrozi paraleli care sunt introduși în godeurile plăcii de testare. Sub control computerizat integrat, acest instrument transmite protocoale de stimulare electrică programate de utilizator către celulele din godeurile plăcii de microtitrare.

Cu 16-20 ore înainte de efectuarea testului pe E-VIPR, celulele HEK care exprimă o formă trunchiată de Nav 1.8 uman cu activitate completă a canalului au fost însămânțate în plăci de microtitrare cu 384 de godeuri, pre-acoperite cu matrigel, la o densitate de 25.000 de celule pe godeu. S-a adăugat 2,5-5% virus KIR2.1 Bacmam la suspensia celulară finală înainte de însămânțarea în plăci celulare. Celulele HEK au fost crescute în mediu Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) suplimentat cu 10% FBS (ser fetal bovin, calificat; Sigma #F4135), 1% NEAA (aminoacizi neesențiali, Gibco #11140), 1% HEPES (Gibco #15630), 1% Pen-Strep (penicilină-streptomycină; Gibco #15140) și 5 μg/ml Blastidicină (Gibco #R210-01). Celulele au fost expandate în flacoane de cultură celulară cu capac ventilat, cu umiditate de 90-95% și 5% CO<sub>2</sub>.

### **Reactivi și soluții stoc:**

100 mg/ml Pluronic F-127 (Sigma #P2443), în DMSO anhidru

Plăci compuse: Corning cu fund rotund, din polipropilenă, cu 384-godeuri #3656

Plăci celulare: plăci tratate pentru cultură tisulară cu 384-godeuri (Greiner #781091-2B)

2,5-5% Virus KIR 2.1 Bacmam (produs intern), preparat conform descrierii din Secțiunea 3.3 a J. A. Fornwald ș.a., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016). Concentrația utilizată poate depinde de titrul viral al fiecărui lot.

5 mM DiSBAC<sub>6</sub>(3), un acceptor de oxonol sensibil la tensiune (Număr CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-dihexilhexahidro-4,6-dioxo-2-tioxo-5-pirimidinil)-2-propen-1-iliden]-1,3-dihexildihidro-2-tioxo-4,6(1H,5H)-pirimidindionă), în DMSO anhidru. Prepararea DiSBAC<sub>6</sub>(3) este analoagă celei a DiSBAC<sub>4</sub>(3) așa cum s-a descris în Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J.E. și Tsien, R.Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280.

5 mM CC2-DMPE, un donor FRET de fosfolipidică cumarinică legată de membrană disponibil comercial (număr de catalog ThermoFisher Scientific K1017, Număr CAS 393782-57-5; acid tetradecanoic, 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-cloro-7-hidroxi-2-oxo-2H-1-benzopiran-3-il)-3-hidroxi-3-oxido-8-oxo-2,4-dioxa-7-aza-3-fosfaoct-1-il]-1,2-etandil] ester) s-a preparat în DMSO anhidru. A se vedea, de asemenea, Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Gonzalez, J.E. și Tsien, R.Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277.

Compusul de suprimare a fondului pentru testul de tensiune (VABSC-1) este preparat în H<sub>2</sub>O (89-363 mM, interval utilizat pentru menținerea solubilității)

Ser uman (HS, Millipore #S1P1-01KL, sau Sigma SLBR5469V și SLBR5470V ca amestec 50%/50%, pentru o concentrație finală de analiză de 25%)

Soluție tampon Bath-1:

Clorură de sodiu 160 mM (9,35 g/l), Clorură de potasiu, 4,5 mM (0,335 g/l), Glucoză 10 mM (1,8 g/l), Clorură de magneziu (anhidă) 1 mM (0,095 g/l), Clorură de calciu 2 mM (0,222 g/l), HEPES 10 mM (2,38 g/l) în apă.

Soluție tampon Bath-1 Na/TMA Cl:

Clorură de sodiu 96 mM (5,61 g/l), Clorură de potasiu 4,5 mM (0,335 g/l), Tetrametilamoniu (TMA)-Cl 64 mM (7,01 g/l), Glucoză 10 mM (1,8 g/l), Clorură de magneziu (anhidă) 1 mM (0,095 g/l), Clorură de calciu 2 mM (0,222 g/l) HEPES 10 mM (2,38 g/l) în apă.

Soluție de colorant hexil (concentrație 2X):

Soluție tampon Bath-1 care conține 0,5%  $\beta$ -ciclodextrină (preparată proaspăt înainte de fiecare utilizare, Sigma #C4767), 8  $\mu$ M CC2-DMPE și 2  $\mu$ M DiSBAC<sub>6</sub>(3). Soluția a fost preparată prin adăugarea a 10% soluție stoc Pluronic F127, egală cu volumele combinate de CC2-DMPE și DiSBAC<sub>6</sub>(3). Ordinea de preparare a fost mai întâi amestecarea Pluronicului și CC2-DMPE, apoi adăugarea DiSBAC<sub>6</sub>(3), apoi în timp ce se agită se adaugă Bath-1/ $\beta$ -Ciclodextrină.

Tampon de încărcare a compusului (concentrație 2X): Tampon pentru Bath-1 Na/TMA Cl care conține HS (omis în experimentele efectuate în absența serului uman (HS)) 50%, VABSC-1 1 mM, BSA 0,2 mg/ml (în Baia 1), KCl 9 mM, DMSO 0,625%.

### **Protocol de testare (7 etape cheie):**

1 Pentru a atinge concentrația finală în fiecare godeu, 375 nl din fiecare compus s-au depus anterior (în DMSO pur) în plăci de compus din polipropilenă la o concentrație finală dorită de 240x, pornind de la o concentrație intermediară stoc de 0,075 mM, într-un răspuns la doză în 11 puncte, diluție de 3 ori, rezultând o doză maximă de concentrație finală de 300 nM în placa celulară. Controlul vehiculului (DMSO pur) și controlul pozitiv (un inhibitor Nav1.8 stabilit, 25  $\mu$ M final în test în DMSO) s-au adăugat manual în coloanele cele mai exterioare ale fiecărei plăci. Placa cu compus a fost umplută cu 45  $\mu$ l pe godeu tampon de încărcare a compusului, rezultând o diluție de 240 de ori a compusului în urma unui transfer 1:1 al compusului în placa celulară (vezi Etapa 6). Concentrația finală de DMSO pentru toate godeurile din test a fost de 0,625% (0,75% DMSO a fost suplimentat la tamponul de încărcare a compusului pentru o concentrație finală de DMSO de 0,625%). Acest protocol de diluție a testului a fost ajustat pentru a permite testarea unui interval de doze mai mare în prezența HS, sau dacă volumul final al testului a fost modificat.

2) S-a preparat o soluție de colorant hexil.

3) Plăcile celulare au fost preparate. În ziua testului, mediul a fost aspirat și celulele s-au spălat de trei ori cu 80  $\mu$ l de tampon Bath-1, menținând un volum rezidual de 25  $\mu$ l în fiecare godeu.

4) 25  $\mu$ l de soluție de colorant hexil pe godeu s-au distribuit în plăcile celulare. Celulele au fost incubate timp de 20 minute la temperatura camerei, sau în condiții ambientale, la întuneric.

5) 45  $\mu$ l pe godeu de soluție tampon de încărcare a compusului s-au distribuit în plăcile cu compus.

6) Plăcile celulare s-au spălat de trei ori cu 80  $\mu$ l pe godeu de soluție tampon Bath-1, lăsând un volum rezidual de 25  $\mu$ l. Apoi, s-au transferat pe fiecare placă celulară 25  $\mu$ l pe godeu din placa cu compus. Amestecul s-a incubat timp de 30 minute la temperatura camerei/condiții ambientale.

7) Placa celulară care conține compusul a fost citită pe E-VIPR utilizând amplificatorul controlat în curent pentru a furniza impulsuri de undă de stimulare folosind o formă de undă bifazică simetrică. Protocoalele de stimulare electrică programate de utilizator au fost de 1,25-4 amperi și lățimea impulsurilor de 4 milisecunde (în funcție de compoziția electrodului) a fost furnizată la 10 Hz timp de 10 secunde. O înregistrare pre-stimul a fost efectuată pentru fiecare godeu timp de 0,5 secunde pentru a obține valoarea de bază a intensităților nestimulate. Forma de undă stimulatorie a fost urmată de 0,5 secunde de înregistrare post-stimulare pentru a examina relaxarea până la starea de repaus. Toate răspunsurile E-VIPR au fost măsurate la o rată de achiziție de 200 Hz.

#### Analiza datelor:

Datele au fost analizate și raportate ca rapoarte normalizate ale intensităților de emisie măsurate în canalele de 460 nm și 580 nm. Răspunsul în funcție de timp a fost raportat ca rapoarte obținute folosind următoarea formulă:

$$R(t) = \frac{\text{(intensitate 460 nm)}}{\text{(intensitate 580 nm)}}$$

Datele au fost reduse în continuare (adică normalizate) prin calcularea raportului inițial ( $R_i$ ) și final ( $R_f$ ). Acestea au fost valorile medii ale raportului în timpul unei părți, sau al întregii perioade de pre-stimulare și în timpul punctelor de prelevare din perioada de stimulare. Raportul de fluorescență ( $R_f/R_i$ ) a fost apoi calculat și raportat în funcție de timp.

Răspunsurile de control au fost obținute prin efectuarea testelor în prezența controlului pozitiv și în absența agenților farmacologici (control negativ cu purtător DMSO). Răspunsurile la controalele negativ ( $N$ ) și pozitiv ( $P$ ) s-au calculat conform celor de mai sus. Activitatea % a antagonistului compusului  $A$  a fost apoi definită ca:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

unde X este răspunsul raportului compusului testat (adică amplitudinea maximă a răspunsului raportului, sau numărul de picuri ale potențialului de acțiune, la începutul trenului de impulsuri în prezența compusului testat). Folosind acest protocol de analiză, a fost trasată o curbă doză-răspuns și s-a determinat o valoare  $IC_{50} < 0,01 \mu M$  pentru Compusul 1 al prezentei invenții.

### **Exemplul 3**

#### **Procesul tabletei SDD**

##### ***Etapa 1: Prepararea dispersiei uscate prin pulverizare a Compusului 1 (SDD)***

Aproximativ 2466,7 g de diclorometan și aproximativ 2466,7 g de metanol s-au combinat într-un vas de sticlă. La amestecul rezultat s-au adăugat aproximativ 100 g de Compus 1 la temperatura camerei. După dizolvarea completă a Compusului 1, s-au adăugat aproximativ 300 g de HPMCAS la amestec la temperatura camerei. După dizolvarea completă a HPMCAS, amestecul rezultat s-a uscat prin pulverizare folosind un uscător prin pulverizare MicraSpray (MS-35) cu o duză cu două fluide de 0,8 mm, un distanțier de 3 mm, un capac de aer de 2,6 mm, un filtru în linie PTFE de 150 mesh și un recipient de colectare atașat la filtrele de ciclu și pulseback. Parametrii de proces ai uscătorului prin pulverizare MS-35 sunt rezumați în tabelul următor:

#### **Parametrii procesului de uscare prin pulverizare**

<b>Parametru</b>	<b>Țintă</b>	<b>(+ / -) Interval</b>
Temperatura de ieșire (°C)	48,0	45,0-51,0
Debit de gaz de proces (kg/h)	35,0	33-37
Debit de gaz al duzei (kg/h)	4,5	4,2-4,8
Debit de alimentare cu soluție (kg/h)		
Debit de alimentare cu soluție (g/min)	30,0	27-33
Timp estimat de pulverizare (h)	3,0	

Pentru a începe uscarea prin pulverizare, uscătorul MS-35 a fost preîncălzit și când s-a atins temperatura țintă de ieșire de 48 °C, s-a pulverizat o soluție de echilibru până când toți parametrii au fost stabili și în intervalul țintă. Odată ce toți parametrii s-au stabilizat și se află în intervalul țintă, uscătorul prin pulverizare MS-35 a început să pulverizeze soluția care

conține Compusul 1 și polimerul. Parametrii procesului pot fi ajustați în timpul rulării pentru a-i menține în intervalul de lucru.

SDD umed s-a transferat în tăvi de dimensiuni corespunzătoare. Fiecare tavă a fost umplută cu pulbere până la o adâncime de aproximativ 1 inch și plasată într-un cuptor cu vid la 40 °C cu purjare cu azot. După 12-72 de ore, probele au fost prelevate din tăvi pentru a verifica nivelurile reziduale de solvent. Odată ce nivelurile de solvent au fost sub specificații (diclormetan (<600 ppm) și metanol (<3000 ppm)), toată pulberea din tăvi a fost combinată.

SDD s-a transferat într-o cameră secundară de uscare pentru uscare ulterioară. După finalizarea uscării, s-a efectuat analiza de difracție cu raze X în pulbere (XRPD) la temperatura camerei în mod de reflexie utilizând un sistem PANalytical Empyrean echipat cu o sursă de tub etanș și un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Generatorul de raze X a funcționat la o tensiune de 45 kV și un curent de 40 mA cu radiații de cupru (1,54060 Å). Proba de pulbere a fost plasată într-un suport de probă cu încărcare prin spate și încărcată în instrument. Proba a fost scanată pe un unghi de la aproximativ 3° la aproximativ 40°2θ, cu o dimensiune a pasului de 0,0131° și 48,195 s pe pas. Difractograma XRPD obținută este prezentată în Figura 11.

Compoziția SDD este rezumată în Tabelul 1:

**Tabelul 1 Compoziția dispersiei uscate prin pulverizare a Compusului 1**

Componentă	Conținut (% g/g)
Compus 1	25,0
Succinat acetat de hidroxipropil metilceluloză	75,0
<b>Total</b>	<b>100,0</b>

### ***Etapa 2: Prepararea tabletei care conține Compusul 1 SDD***

Compusul 1 SDD din Etapa 1, celuloza microcristalină, lactoza monohidrat și croscarmeloza sodică au fost trecute fiecare printr-o sită de 20 mesh și combinate într-un blender Bohle de 10 l. Amestecul s-a mixat timp de aproximativ 2,5 minute la 32 rpm. Stearil fumaratul de sodiu s-a trecut printr-o sită de 60 mesh și s-a adăugat la amestecul mixat și amestecat în continuare timp de aproximativ 1,5 minute la 32 rpm.

Amestecul rezultat s-a granulat uscat folosind un aparat compactor cu role GERTEIS® și o moară în linie. Granulele măcinate rezultate s-au adăugat într-un blender Bohle de 5 l împreună cu celuloză microcristalină și croscarmeloză sodică, care au fost trecute printr-o sită de 20 mesh. Amestecul rezultat s-a amestecat timp de 8,5 minute la 32 rpm. După

amestecare, s-a adăugat stearil fumarat de sodiu, trecut printr-o sită de 60 mesh, în amestecul mixat și amestecat timp de încă 2 minute la 32 rpm. Parametrii de proces pentru compactorul cu role și moara în linie sunt rezumați în Tabelul 2:

**Tabelul 2 Parametrii procesului**

Parametru	Țintă	(+ / -) Interval
Distanță între role (mm)	2,0	1,0-3,0
Presiunea rolei (kN/cm)	9	6-12
Viteza rolei (rpm)	2	1,5-2,5
Controlul distanței	On	
Viteza agitatorului (rpm)	15	
Viteza de granulare cw/ccw (rpm)	80/80	60-100/60-100
Oscilația (cw/ccw) (deg)	330-360	320-340/350-370
PID "valoare P"	3	NA
PID "valoare I"	3000	2000-7000
PID "valoare D"	0	NA
Controlul cuplului	oprit	
Raport compresie/alimentare (%)	165	110-500
Factor de alimentare	0,3	0,1-0,9
Tipul rolei	neted/neted	
Dimensiunea sitei (mm)	1,00	
Tipul rotorului	Rotor cu buzunare	

Amestecul rezultat a fost apoi comprimat în tablete folosind o presă de tabletare PICCOLA® pentru a obține tablete care conțin, fiecare, 10 mg de Compus 1. Presa a avut un dispozitiv concav rotund standard de 8 mm și un alimentator cu palete. Viteza turelei a fost setată la 30 rpm și viteza paletelor a fost setată la 25 rpm. Greutatea și duritatea țintă ale tabletelor sunt rezumate în Tabelul 3:

Tabelul 3

	Greutate (mg)	Duritate (kP)
Țintă	200	8,00
Limite acceptate	180-220	6,0-10,0

Tabletele rezultate au fost analizate prin difracție de raze X în pulbere (XRPD) și rezonanță magnetică nucleară în stare solidă (ssRMN) după ce au fost măcinate într-o pulbere uniformă. Analiza XRPD a fost efectuată la temperatura camerei în mod de reflexie utilizând un sistem PANalytical Empyrean echipat cu o sursă de tub etanș și un detector PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Generatorul de raze X a funcționat la o tensiune de 45 kV și un curent de 40 mA cu radiații de cupru (1,54060 Å). Proba de pulbere a fost plasată într-un suport de probă cu încărcare prin spate și încărcată în instrument. Proba a fost scanată pe un unghi de la aproximativ 3° până la aproximativ 40°2θ cu o dimensiune a pasului de 0,0131° și 48,195 s pe pas și scanată pe un unghi de la aproximativ 14° până la aproximativ 16°2θ cu o dimensiune a pasului de 0,0131° și 1497,870 s pe pas. Difractograma XRPD obținută este prezentată în Figurile 12A și 12B.

Analiza RMN în stare solidă a fost efectuată pe un spectrometru Bruker-Biospin cu diametru larg de 400 MHz, echipat cu o sondă Bruker-Biospin HFX de 4 mm. Probele au fost ambalate în rotoare ZrO<sub>2</sub> de 4 mm și filate în condiția Magic Angle Spinning (MAS) cu viteza de rotație setată de obicei până la 12,5 kHz. Timpul de relaxare a protonilor a fost măsurat folosind experimentul de relaxare a recuperării saturației <sup>1</sup>H MAS T<sub>1</sub> pentru a configura o întârziere de recirculare adecvată a experimentul MAS (CP) cu polarizare încrucișată <sup>13</sup>C. Timpul de relaxare al fluorului a fost măsurat folosind experimentul de relaxare a recuperării saturației <sup>19</sup>F MAS T<sub>1</sub> pentru a configura o întârziere de recirculare adecvată a experimentul <sup>19</sup>F MAS. Timpul de contact CP al carbonului în experimentul CPMAS a fost setat la 2 ms. S-a utilizat un impuls de proton CP cu rampă liniară (de la 50% până la 100%). Potrivirea Hartmann-Hahn a carbonului a fost optimizată pe o probă de referință externă (glicină). Atât spectrul carbonului, cât și cel al fluorului au fost înregistrate cu decuplare de protoni folosind secvența de decuplare TPPM15 cu o intensitate a câmpului de aproximativ 100 kHz. Spectrele RMN ale fluorului și carbonului obținute sunt prezentate în Figurile 13A și 13B, respectiv, iar listele de picuri apar în Tabelele 4 și 5.

**Tabelul 4. Lista picurilor. <sup>19</sup>F MAS:**

Pic #	$\delta$ [ppm]	Intensitate
1	-40,1	1,51E0
2	-73,2	1,23E1
3	-105,9	4,26E0
4	-121,8	3,33E0
5	-137,9	4,80E0
6	-155,6	6,33E0
7	-171,1	8,30E0
8	-220,6	1,49E0

Tabelul 5. Lista picurilor  $^{13}\text{C}$  CPMAS:

Pic #	$\delta$ [ppm]	Intensitate
1	170,6	8,85E0
2	151,5	4,48E0
3	125,2	3,23E0
4	92,6	3,24E0
5	89,2	2,87E1
6	84,3	2,33E1
7	75,1	9,99E1
8	72,7	9,87E1
9	65,3	3,92E1
10	61,7	3,37E1
11	44,5	3,52E0
12	33,2	1,92E1
13	31,0	4,74E0
14	27,4	4,85E0
15	20,7	1,11E1

**Tabelul 6. Compoziția tabletei, 10 mg**

Componentă	Conținut (% g/g)	Cantitate pe tabletă (mg)
Compus 1 SDD	20,00	40,00
Celuloză microcristalină (Avicel PH101)*	25,0	95,00
Celuloză microcristalină (Avicel PH200)**	22,5	
Lactoză monohidrat	25,00	50,00
Croscarmeloză de sodiu	4,50	9,00
Stearil fumarat de sodiu	3,00	6,00
<b>Total</b>	<b>100,0</b>	<b>200,0</b>
*Avicel PH101 are o dimensiune a particulei de 50 microni.		
* *Avicel PH200 are o dimensiune a particulei de 180 microni.		

**Exemplul 3A****Tablete SDD (25% DL)****Tabelul 7. Compoziția tabletelor, 10 mg, 20 mg, și 50 mg**

	Componentă	Tabletă acoperită % greutate	mg/tabletă 10 mg	mg/tabletă 20 mg	mg/tabletă 50 mg
Amestec intragranular	Compus 1 SDD	48,54	40,0	80,0	200,0
	Celuloză microcristalină (Avicel PH101)	22,57	18,6	37,2	93,0
	Croscarmeloză de sodiu	1,46	1,2	2,4	6,0
	Stearat de magneziu	0,24	0,2	0,4	1,0

	Componentă	Tabletă acoperită % greutate	mg/tabletă 10 mg	mg/tabletă 20 mg	mg/tabletă 50 mg
Amestec extragranular	Celuloză microcristalină (Acivel PH102)	22,09	18,2	36,4	91,0
	Croscarmeloză de sodiu	1,46	1,2	2,4	6,0
	Stearat de magneziu	0,73	0,6	1,2	3,0
	Opadry Blue	2,91	2,4	4,8	12,0
	Total miez tabletă		80,0	160,0	400,0
	Total tabletă finală	100,00	82,4	164,8	412,0

**Tabelul 8. Compozițiile tabletelor, 10 mg și 50 mg**

Componentă	Amestec final % greutate	mg/tabletă 10 mg	mg/tabletă 50 mg
Compus 1 SDD (25% DL)	50,00	40,0	200,0
Celuloză microcristalină	44,50	35,6	178,0
Croscarmeloză de sodiu	4,50	3,6	18,0
Stearat de magneziu	1,00	0,8	4,0
Total	100%	80 mg	400 mg
CCS raport IG/EG: 75/25 MgST raport IG/EG: 25/75 % în greutate granule în amestecul final: 75%			

**Exemplul 4: A Un studiu privind eficacitatea și siguranța Compusului 1 la subiecții cu durere după bunionectomie**

Se efectuează un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu 5 brațe, cu design paralel, pentru a evalua eficacitatea și siguranța Compusului 1 asupra durerii chirurgicale acută. Bunionectomia este un model bine stabilit, cu doze multiple, chirurgical, pentru durere acută. A fost utilizat un design de studiu randomizat, dublu-orb, pentru a evita eroarea observatorului și a reduce simptomele, sau rezultatele care decurg din cunoștințele subiecților despre tratament. A fost inclus un braț de referință pentru opioide care a evaluat un tratament standard de îngrijire (bitartrat de hidrocodonă (5 mg)/acetaminofen (325 mg) (HB/APAP)) pentru a stabili capacitatea studiului de a observa cu succes un efect al tratamentului pentru Compusul 1.

### **Subiecte de studiu**

Au fost incluși în studiu pacienți de sex masculin și feminin cu vârste cuprinse între 18 și 75 de ani (inclusiv) cu durere  $\geq 4$  pe o Scală Numerică de Evaluare a Durerii (NPRS) în 11 puncte și moderată, sau severă pe Scala de Evaluare Verbală Categoricală (VRS) după bunionectomie.

### **Medicamente de studiu**

Medicament experimental: Compus 1. Medicamentul experimental a fost administrat oral sub formă de tablete de 10 mg. Tabletele au fost preparate conform Exemplului 3. Medicamentul experimental a fost administrat la fiecare 12 ore (q12h). Au fost testate doze mici, medii și mari. Prima doză în regimul de dozare mică a fost de 20 mg și dozele ulterioare au fost de 10 mg q12h. Prima doză în regimul de dozare medie a fost de 60 mg și dozele ulterioare au fost de 30 mg q12h. Prima doză în regimul de dozare mare a fost de 100 mg și dozele ulterioare au fost de 50 mg q12h.

Medicament de referință: HB/APAP. Medicamentul de referință a fost administrat oral în capsule de 5 mg/325 mg, furnizate sub formă de tablete supra-încapsulate de 5 mg/325 mg. Medicamentul de referință a fost administrat într-o doză de 5 mg/325 mg la fiecare 6 ore (q6h).

### **Protocolul de studiu**

Programul studiului este rezumat în Tabelul 9. După o perioadă de screening, subiecții primesc o reparare primară unilaterală a primului metatarsian prin bunionectomie în ziua minus unu, sub anestezie regională (anestezie Mayo și bloc popliteu). O perfuzie continuă de bloc sciatic popliteu (ropivacaină 0,2%) este inițiată după intervenția chirurgicală și rămâne în vigoare până la aproximativ ora 3 AM în ziua 1. După îndepărtarea blocului sciatic popliteu,

fiecare subiect este randomizat atunci când solicită prima doză de medicament studiat pentru ameliorarea durerii și raportează durere  $\geq 4$  pe NPRS și durere moderată, sau severă pe VRS. Criteriile NPRS și VRS sunt concepute pentru a se asigura că subiecții au suficientă durere pentru a determina dacă medicamentele studiate sunt eficiente. Subiecții care nu îndeplinesc criteriile NPRS și VRS în termen de 9 ore de la îndepărtarea blocului sciatic popliteu nu sunt înscriși în studiu.

**Tabelul 9.** Program de studiu

Ziua studiului	Eveniment
Ziua -28	Începutul perioadei de screening
Ziua -1	Bunionectomie
Ziua 1 aproximativ 3 AM)	Îndepărtarea blocului popliteu
Ziua 1	Randomizare
Zilele 1-3	Administrarea medicamentului studiat
Zilele 12-16	Interviu telefonic de urmărire a siguranței

264 de subiecți au fost randomizați în proporție de aproximativ 2:2:1:2:2 în cinci grupuri de tratament: Compus 1 (doză mare); Compus 1 (doză medie); Compus 1 (doză mică); HB/APAP (referință pentru opioide); sau placebo (vezi Tabelul 2). Randomizarea a fost stratificată în funcție de locul de studiu și de scorul NPRS inițial ( $<8$  față de  $\geq 8$ ). Pentru a menține criteriul orb, toți subiecții au primit același număr de capsule într-un design cu dublu manechin.

**Tabelul 10.** Grupul de tratament cu Compusul 1

Tratament	Doza activă	Număr de subiecți
Compus 1 (doză mare)	100 mg prima doză, apoi 50 mg q12h	60
Compus 1 (doză medie)	60 mg prima doză, apoi 30 mg q12h	62
Compus 1 (doză mică)	20 mg prima doză, apoi 10 mg q12h	33
HB/APAP	5 mg/325 mg q6h	60
Placebo		59

Compusul 1 a fost administrat la fiecare 12 ore (q12h). Doza finală de Compus 1 este administrată la 36 de ore după prima doză. Capsulele placebo HB/APAP au fost administrate la fiecare 6 ore (q6h).

În grupul de referință, HB/APAP a fost administrat la fiecare 6 ore (q6h) în doză de 5 mg/325 mg. Doza finală de HB/APAP a fost administrată la 42 de ore după prima doză. Capsulele placebo cu Compusul 1 se administrează la fiecare 12 ore (q12h).

În grupul placebo, capsulele placebo cu Compusul 1 au fost administrate la fiecare 12 ore (q12h) și capsulele placebo cu HB/APAP au fost administrate la fiecare 6 ore (q6h).

Subiecții au avut un interviu telefonic de urmărire a siguranței la 14 ( $\pm$  2) zile după ultima doză de medicament din studiu, în scopul colectării de informații despre evenimentele adverse, medicație, tratamente și proceduri.

### **Evaluări ale eficacității**

**Scală numerică de evaluare a durerii cu 11 puncte (0 până la 10):** Scorurile NPRS sunt frecvent utilizate în studiile de bunionectomie și sunt recunoscute de FDA ca o măsură validă a intensității durerii. Pe NPRS în 11 puncte, un scor de 0 indică absența durerii și un scor de 10 indică cea mai mare intensitate a durerii imaginabilă. Subiecții și-au raportat durerea pe NPRS în 11 puncte imediat înainte de prima doză de medicamentul studiat (scor NPRS inițial) și la intervale pe o perioadă de 48 ore (adică 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 și 48 ore ( $\pm$ 5 minute)) după prima doză de medicament studiat. Intensitatea durerii este, de asemenea, înregistrată pe NPRS imediat înainte de fiecare administrare de medicație de urgență. Scorurile de intensitate a durerii colectate în decurs de 4 ore după administrarea medicației de salvare sunt considerate lipsă și valorile lipsă sunt imputate ca intensitate înregistrată imediat înainte de administrarea medicației de salvare.

SPID-48 este suma diferenței intensității durerii (PID) pe parcursul perioadei de 48 de ore. Înainte de începerea studiului și pe parcursul perioadei de 48 de ore se obține un scor al intensității durerii de la 0 (fără durere) la 10 (durerea cea mai puternică posibilă). Scorul durerii la fiecare moment de evaluare este scăzut din scorul durerii inițial pentru a obține scorul total total, sau SPID-48. Un SPID-48 mai mare este mai bun și indică o reducere a intensității durerii în comparație cu scorul inițial.

**Scală de evaluare verbală categorială în 4 puncte:** Subiecții își raportează durerea pe VRS în 4 puncte (niciuna, ușoară, moderată, sau severă) imediat înainte de prima doză de medicament din studiu (VRS inițială).

### **Rezultate privind eficacitatea**

**Scoruri SPID48.** Scorurile SPID pentru subiecții din brațul placebo, brațul experimental și brațul de referință apar în Tabelul 11 de mai jos.

**Tabelul 11. Rezultate privind eficacitatea bunionectomiei**

Grup de tratament:	Placebo n=59	Compus 1 doză mare (100 mg prima doză/50 mg la fiecare 12 ore) n=60	Compus 1 doză medie (60 mg prima doză/30 mg la fiecare 12 ore) n=62	Compus 1 doză mică (20 mg prima doză/10 mg la fiecare 12 ore) n=33	Bitartrat de hidrocodonă/ acetaminofen grup de referință (5 mg/325 mg la fiecare șase ore) n=60
SPID48 mediu	101,0	137,8	86,9	112,9	115,6
Diferența SPID48 mediu față de placebo	N/A	36,8	-14,1	11,9	14,7
valoare p vs, placebo	N/A	p = 0,0251	p = 0,3859	p = 0,5379	p = 0,3706

Studiul **bunionectomiei** și-a atins criteriul principal de evaluare, demonstrând o îmbunătățire semnificativă statistic a SPID48, înregistrată pe o Scală Numerică de Evaluare a Durerii (NPRS), pentru cei tratați cu Compusul 1 la doză mare comparativ cu placebo. Valorile mai mari ale SPID48 reprezintă îmbunătățiri mai mari în ameliorarea durerii. Debutul acțiunii a fost rapid și a fost menținut pe toată durata evaluării.

### **Rezultate de siguranță**

Siguranța **evaluării** include evenimente adverse, evaluări clinice de laborator, evaluarea clinică a semnelor vitale, electrocardiograme și examinări fizice. Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza AEs și niciun pacient nu a prezentat SAEs. Toate AEs au fost ușoare, sau moderate. Cele mai frecvente AEs (incidență >10% fie în grupul placebo, HB/APAP, fie în grupul cu doze mari de Compus 1) au fost cefaleea (12%, 7%, 8%) și greața (9%, 18%, 8%).

Compusul 1 a fost studiat și la pacienți care au suferit abdominoplastie și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a SPID48 (NCT05034952).

### **Exemplul 5: Profetic**

#### **Un studiu privind eficacitatea și siguranța Compusului 1 la subiecții cu neuropatie periferică diabetică dureroasă**

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu doze variabile, cu 4 brațe, cu design paralel, pentru a evalua siguranța și eficacitatea Compusului 1 în tratarea subiecților cu neuropatie periferică diabetică dureroasă. Este selectat un design de studiu randomizat, dublu-orb, pentru a evita eroarea observatorului și a reduce simptomele, sau rezultatele care decurg din cunoștințele subiecților despre tratament. Este inclus un braț de referință cu pregabalin care evaluează un tratament standard (100 mg de trei ori pe zi) pentru a stabili capacitatea studiului de a observa cu succes un efect al tratamentului pentru Compusul 1.

#### **Subiecte de studiu**

Subiecții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate în timpul vizitelor de screening 1 și 2 intră într-o perioadă de pregătire de 7 zile pentru a-și stabili scorul de durere inițial pe Scala Numerică de Evaluare a Durerii (NPRS). Au fost incluși în studiu pacienți de sex masculin și feminin cu vârste cuprinse între 18 și 75 de ani (inclusiv) cu durere  $\geq 4$  pe o NPRS de 11 puncte. Un total de aproximativ 150 de subiecți sunt randomizați 2:1:1:2 în 4 brațe de tratament: Compusul 1 (doză mare, medie, sau mică), sau pregabalin (braț de referință) (Tabelul 3). Randomizarea este stratificată în funcție de sex (feminin și masculin) și indice de masă corporală ( $\geq 30$  și  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>). Pentru a menține criteriul orb, toți subiecții primesc aceeași cantitate de compoziție farmaceutică o dată pe zi (qd) dimineața și aceeași formă farmaceutică de 3 ori pe zi, într-un design cu manechin dublu. După perioada de tratament, subiecții reduc treptat administrarea de medicamente din studiu în capsule (pregabalin de referință, sau placebo adecvat) timp de 7 zile (4 zile de administrare la fiecare 12 ore, apoi 3 zile de administrare qd) și vizita de urmărire pentru evaluarea siguranței are loc în plus 7 ( $\pm 2$ ) zile mai târziu.

**Tabelul 12 Brațe de tratament**

<b>Tratament</b>	<b>Doza activă</b>	<b>Număr de subiecți (planificați)</b>
Compus 1 (doză mare)	69 mg qd	50
Compus 1 (doză medie)	46 mg qd	25
Compus 1 (doză mică)	23 mg qd	25

Tratament	Doza activă	Număr de subiecți (planificați)
Pregabalin	100 mg tid	50
qd: o dată pe zi; tid: de 3 ori pe zi		
Notă: Pentru a menține studiul orb, toți subiecții primesc același număr de comprimate și același număr de tablete la aceeași frecvență (adică, qd pentru tablete și tid pentru capsule în timpul perioadei de tratament) într-un design cu manechin dublu.		

### **Medicamente de studiu**

Medicament experimental: Compus 1. Medicamentul experimental se administrează oral, sub formă de comprimate care conțin 23 mg de ingredient activ. Medicamentul experimental se administrează o dată pe zi. Sunt testate doze mici, medii și mari. Doza mică este de 23 mg, doza medie este de 46 mg și doza mare este de 69 mg.

Medicament de referință: Pregabalin. Medicamentul de referință se administrează oral într-o capsulă de 100 mg tid. Dozele și frecvența administrării sunt rezumate în Tabelul 4 de mai jos.

**Tabelul 13 Medicamentul studiat**

Denumire medicament	Forma de dozare/ cale	Dozare	Cum se furnizează
Compus 1	Tabletă/oral	23, 46, sau 69 mg qd	Furnizat ca tabletă 23-mg
Placebo	Tabletă/oral	0 mg qd	Furnizat ca tablete
Pregabalin	Capsulă/oral	100 mg tid	Furnizat ca capsule 100-mg
Pregabalin placebo	Capsulă/oral	0 mg tid	Furnizat ca capsule

Compusul 1 se administrează o dată pe zi (qd), iar pregabalinul se administrează de trei ori pe zi.

În brațul placebo, Compusul 1, capsulele placebo se administrează o dată pe zi.

După perioada de tratament, subiecții reduc treptat doza de medicament de studiu sub formă de capsule (pregabalin de referință, sau placebo corespunzător) timp de 7 zile; tableta (Compus 1, sau placebo corespunzător) medicamentului de studiu nu este administrată în

timpul reducerii treptate a dozelor. Subiecții au o vizită de urmărire pentru evaluarea siguranței la 14 ( $\pm$  2) zile după încheierea perioadei de tratament.

### **Evaluări ale eficacității**

Scala numerică de evaluare a durerii în 11 puncte (0 până la 10): Scorurile NPRS sunt recunoscute de FDA ca o măsură validă a intensității durerii. Pe NPRS cu 11 puncte, un scor de 0 indică absența durerii și un scor de 10 indică cea mai mare intensitate imaginabilă a durerii. Subiecții își raportează durerea pe NPRS cu 11 puncte imediat înainte de prima doză cu medicamentul studiat (scor NPRS inițial) și la 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 și 48 ore ( $\pm$ 5 minute) după prima doză de medicament studiat.

Din Ziua -7 până în Săptămâna 12, subiecții își raportează durerea zilnică medie din ultimele 24 de ore pe NPRS prin intermediul jurnalului electronic; în perioada de tratament, NPRS este completată dimineața, înainte de prima doză zilnică. Subiecții își raportează scorul curent al durerii înainte de fiecare administrare de medicație de urgență. Scorurile NPRS din jurnalul electronic zilnic sunt utilizate în analiza criteriului de evaluare principal și proporția de subiecți cu o reducere  $\geq$ 30%,  $\geq$ 50% și  $\geq$ 70% a scorurilor medii săptămânale, așa cum sunt raportate în jurnalul electronic zilnic, este utilizată în analizele criteriului de evaluare secundar.

Scala zilnică de interferență a somnului (DSIS): Durerea interferează frecvent cu somnul și somnul este important pentru calitatea vieții. FDA recomandă evaluarea efectului analgezicelor asupra somnului. DSIS este frecvent utilizat în studiile privind durerea neuropatică și este evaluat pe o NPRS cu 11 puncte și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Scara cu 11 puncte variază de la 0 (niciuna) la 10 (severă).

Impresia globală a pacientului privind schimbarea (PGIC): PGIC este utilizată în mod obișnuit în studiile privind durerea neuropatică și grupul Inițiativa privind Metodele, Măsurarea și Evaluarea Durerii în Studiile Clinice (IMMPACT) o recomandă ca măsură principală a rezultatului pentru studiile privind durerea cronică și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Există unele dovezi că PGIC poate fi mai sensibilă în studiile privind durerea neuropatică decât evaluările intensității durerii, deoarece poate evalua măsuri suplimentare ale calității vieții. Evaluarea constă dintr-un singur element pe o scală de 7 puncte de la 1 (foarte mult îmbunătățit) până la 7 (mult mai rău).

Inventarul Simptomelor Durerii Neuropatice (NPSI): NPSI este o metodă bine caracterizată pentru cuantificarea simptomelor distincte resimțite de o diversitate de pacienți cu durere neuropatică, precum și a efectelor tratamentului și, prin urmare, este evaluată în

acest studiu. În plus, a fost utilizată pentru a studia baza calităților individuale ale simptomelor.

Chestionarul McGill pentru Durere, forma scurtă, tip 2 (SF-MPQ-2): SF-MPQ-2 este conceput pentru a oferi o evaluare generală a simptomelor legate de durere prin includerea unei game de descriptori ai durerii neuropatice și non-neuropatice și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Acesta evaluează 15 descriptori senzoriali și afectivi specifici ai durerii și oferă un scor total și scoruri pe subscalele senzoriale și afective.

Scala Columbia de evaluare a severității suicidului (C-SSRS): FDA recomandă evaluarea suicidalității în studiile clinice și, prin urmare, este evaluată și în acest studiu. C-SSRS evaluează acest lucru printr-o serie de întrebări despre gânduri și comportamente suicidare.

SF-36: SF-36 este inclus deoarece este un chestionar privind starea de sănătate utilizat în mod obișnuit, care măsoară 8 domenii: funcționarea fizică, limitările de rol datorate problemelor fizice, funcționarea socială, durerea corporală, sănătatea mintală, limitările de rol datorate problemelor emoționale, vitalitatea și percepția generală a sănătății. Se pot calcula scorurile sumarizate ale componentelor fizice și mentale.

BDI: BDI este recomandat ca măsură principală a rezultatului funcționării emoționale în studiile clinice privind durerea cronică și, prin urmare, este evaluat și în acest studiu. Are o fiabilitate și o validitate bine stabilite și poate aborda scorurile depresiei mai puțin severe după tratament.

Kit de testare senzorială la patul pacientului (BSTK): BSTK este utilizat în scopul evaluării standardizate și fenotipării durerii subiecților, utilizând componentele obișnuite ale unui examen neurosenzorial și, prin urmare, este evaluat și în acest studiu.

### **Rezultate privind eficacitatea**

**Scoruri NPRS inițiale.** Sunt raportate scorurile NPRS inițiale pentru subiecții din brațul placebo, brațul experimental și brațul de referință. Scorurile NPRS reflectă media (și deviația standard) a scorurilor NPRS ale subiecților din fiecare braț.

### **Rezultate de siguranță**

Evaluările de siguranță includ evenimente adverse, evaluări clinice de laborator, evaluarea clinică a semnelor vitale, electrocardiograme și examinări fizice.

### **Exemplul 6: Profetic**

## **Un studiu al farmacocineticii Compusului 1 la subiecți cu neuropatie periferică diabetică dureroasă**

O analiză PK populațională a concentrației plasmatice în funcție de timp ale Compusului 1 și Compusului 1a (metabolit al Compusului 1) se efectuează utilizând abordarea de modelare neliniară cu efecte mixte. O abordare populațională poate fi, de asemenea, utilizată pentru a investiga relația expunere-răspuns pentru variabilele de eficacitate și siguranță. La vizitele clinice în timpul studiului descris în Exemplul 4, se colectează probe PK.

Se depun toate eforturile pentru a obține probele PK aplicabile la momentul nominal exact în raport cu administrarea primei doze zilnice. Intervalele acceptabile pentru momentele de prelevare a probelor sunt prezentate în Tabelul 14. Probele colectate în afara acestor intervale acceptabile sunt considerate abateri de la protocol.

**Tabelul 14. Ferestre acceptabile de prelevare a probelor farmacocinetice**

<b>Timp de prelevare a probei</b>	<b>Timp permis față de prelevarea programată a probei</b>
Pre doză (înainte de prima doză zilnică)	În termen de -30 de minute
De la $\geq 2$ până la $< 6$ ore după prima doză zilnică	$\pm 15$ minute
De la $\geq 6$ ore după prima doză zilnică	$\pm 30$ minute

### **Exemplul 7: Profetic**

#### **Studiu privind eficacitatea și siguranța Compusului 1 la subiecții cu neuropatie periferică diabetică dureroasă**

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat activ, cu doze variabile, cu 4 brațe, cu design paralel, pentru a evalua siguranța și eficacitatea Compusului 1 în tratarea subiecților cu neuropatie periferică diabetică dureroasă. Este selectat un design de studiu randomizat, dublu-orb, pentru a evita eroarea observatorului, a reduce posibilitatea dezvăluirii tratamentului și a reduce simptomele sau rezultatele care decurg din cunoștințele subiecților despre tratament. Este inclus un braț de referință cu pregabalin care evaluează un tratament standard (100 mg tid) pentru a stabili capacitatea studiului de a observa cu succes un efect al tratamentului pentru Compusul 1.

### **Subiecte de studiu**

Subiecții care îndeplinesc criteriile de eligibilitate în timpul vizitelor de screening 1 și 2 intră într-o perioadă de pregătire de 7 zile pentru a-și stabili scorul de durere inițial pe Scala Numerică de Evaluare a Durerii (NPRS) și scorul zilnic de interferență în somn (DSIS). În circumstanțe atenuante, fereastra din Ziua 1 poate fi extinsă cu până la 3 zile (adică, poate exista o pauză de până la 3 zile între încheierea perioadei de pregătire și începerea perioadei de tratament). Pacienții de sex masculin și feminin cu vârste cuprinse între 18 și 80 de ani (inclusiv) cu durere  $\geq 4$  pe o NPRS în 11 puncte sunt incluși în studiu, cu condiția să fi avut durere bilaterală la nivelul extremităților inferioare din cauza neuropatiei periferice diabetice timp de cel puțin un an și un scor mediu săptămânal al durerii NPRS de  $\geq 4$  pe o NPRS de 11 puncte cu variații limitate în perioada de pregătire de 7 zile ( $SD < 25\%$  din medie). Opțional, pentru a evita antecedentele medicale confuze, subiecții care primesc terapie de substituție hormonală pot fi excluși. Un total de aproximativ 175 de subiecți sunt randomizați în raport 2:2:1:2 în 4 brațe de tratament: Compusul 1 (doză mare, medie, sau mică), sau pregabalin (brațul de referință) (Tabelul 6). Randomizarea este stratificată în funcție de sex (feminin și masculin) și indicele de masă corporală (un grup care are un indice de masă corporală mai mic decât un anumit prag și celălalt care are un indice de masă corporală mai mare, sau egal cu acel prag, pragul fiind probabil între 30 și 35 kg/m<sup>2</sup>, inclusiv). Pentru a menține doza în orb, toți subiecții vor primi același număr de tablete o dată pe zi (qd) dimineața și același număr de capsule de 3 ori pe zi (tid) într-un design cu manechin dublu. După perioada de tratament, subiecții reduc treptat administrarea de capsule (pregabalin de referință, sau placebo corespunzător) timp de 7 zile (4 zile de administrare la fiecare 12 ore, apoi 3 zile de administrare qd) și vizita de urmărire pentru evaluarea siguranței are loc, suplimentar, 7 ( $\pm 2$ ) zile mai târziu.

**Tabelul 15 Brațe de tratament**

Tratament	Doză activă	Număr de subiecți (planificați)
Compus 1 (doză mare)	69 mg qd	50
Compus 1 (doză medie)	46 mg qd	25
Compus 1 (doză mică)	23 mg qd	25
Pregabalin	100 mg tid	50

qd: o dată pe zi; tid: de 3 ori pe zi

Notă: Pentru a menține studiul orb, toți subiecții primesc același număr de tablete și același număr de capsule la aceeași frecvență respectivă (adică, qd pentru tablete și

tid pentru capsule în timpul perioadei de tratament) într-un design cu manechin dublu.
--

### **Medicamente de studiu**

Medicament experimental: Compusul 1. Medicamentul experimental se administrează oral sub formă de tabletă care conține 23 mg de ingredient activ. Medicamentul experimental se administrează o dată pe zi. Se testează un regim de dozare mic, mediu și mare, așa cum este descris în Tabelul 6.

Medicament de referință: Pregabalin. Pregabalinul este un anticonvulsant aprobat pentru tratamentul neuropatiei diabetice dureroase; este considerat tratament de primă linie în majoritatea ghidurilor clinice internaționale și reprezintă o parte esențială a gestionării durerii neuropatice. Medicamentul de referință se administrează oral într-o capsulă de 100 mg tid. Dozele și frecvența administrării sunt rezumate în Tabelul 7 de mai jos.

**Tabelul 16 Medicamentul studiat**

<b>Denumire medicament</b>	<b>Forma de dozare/calea de administrare</b>	<b>Dozare</b>	<b>Cum este furnizat</b>
Compus 1	Tabletă/oral	23, 46, sau 69 mg qd	Furnizat ca tablete 23-mg
Placebo	Tabletă/oral	0 mg qd	Furnizat ca tablete
Pregabalin	Capsulă/oral	100 mg tid	Furnizat ca capsule 100-mg
Pregabalin placebo	Capsulă/oral	0 mg tid	Furnizat ca capsule

Compusul 1 se administrează o dată pe zi (qd), iar pregabalinul se administrează de trei ori pe zi.

În brațul placebo, Compusul 1 capsulele placebo se administrează o dată pe zi.

După perioada de tratament, subiecții reduc treptat doza de medicament de studiu sub formă de capsule (pregabalin de referință, sau placebo corespunzător) timp de 7 zile; tableta (Compus 1 (sau placebo corespunzător) medicamentului de studiu nu este administrată în timpul reducerii treptate a dozelor. Subiecții au o vizită de urmărire pentru evaluarea siguranței la 14 ( $\pm$  2) zile după încheierea perioadei de tratament.

### **Evaluări ale eficacității și siguranței**

Scală numerică de evaluare a durerii în 11 puncte (0 până la 10): Scorurile NPRS sunt recunoscute de FDA ca o măsură validă a intensității durerii și sunt utilizate ca scală standard de evaluare a durerii în multe studii de înregistrare a durerii. Pe NPRS în 11 puncte, un scor de 0 indică lipsa durerii și un scor de 10 indică cea mai mare intensitate a durerii imaginabilă. Subiecții își raportează durerea pe NPRS în 11 puncte imediat înainte de prima doză de medicamentul studiat (scor NPRS inițial) și la 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 și 48 de ore ( $\pm 5$  minute) după prima doză de medicament studiat.

Din Ziua -7 până în Săptămâna 12, subiecții își raportează durerea zilnică medie din ultimele 24 ore pe NPRS prin intermediul jurnalului electronic; în timpul perioadei de tratament, NPRS este completată dimineața, înainte de prima doză zilnică. Subiecții își raportează scorul actual al durerii înainte de fiecare administrare de medicație de urgență. Scorurile NPRS din jurnalul electronic zilnic, în special modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale în Săptămâna 12, sunt utilizate în analiza criteriului de evaluare principal și proporția de subiecți cu o reducere  $\geq 30\%$ ,  $\geq 50\%$  și  $\geq 70\%$  a scorurilor medii săptămânale, în special în Săptămâna 12, așa cum este raportată în jurnalul electronic zilnic, este utilizată în analizele criteriului de evaluare secundar. Pentru criteriul de evaluare principal, scorurile NPRS zilnice sunt mediate pe o perioadă săptămânală pentru a reduce impactul scorurilor individuale de durere mari, sau mici și modificarea față de valoarea inițială a acestei medii săptămânale poate fi utilizată ca criteriu de evaluare suplimentar.

Scala zilnică de interferență a somnului (DSIS): Durerea interferează frecvent cu somnul și somnul este important pentru calitatea vieții. FDA recomandă evaluarea efectului analgezicelor asupra somnului. DSIS este frecvent utilizat în studiile privind durerea neuropatică și este evaluat pe un NPRS în 11 puncte și, prin urmare, este evaluat și în acest studiu. Scala cu 11 puncte variază de la 0 (niciunul) la 10 (sever). DSIS se completează în fiecare dimineață înainte de prima doză zilnică într-un jurnal electronic pentru a descrie modul în care durerea a interferat cu somnul subiectului. Modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a DSIS, în special în săptămâna 12, poate fi utilizată în analiza criteriului de evaluare secundar.

Impresia Globală a Pacientului Privind Schimbarea (PGIC): PGIC este utilizat în mod obișnuit în studiile privind durerea neuropatică și grupul Inițiativa Privind Metodele, Măsurarea și Evaluarea Durerii în Studiile Clinice (IMMPACT) îl recomandă ca măsură principală a rezultatului pentru studiile privind durerea cronică și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Există unele dovezi că PGIC poate fi mai sensibil în studiile privind durerea neuropatică decât evaluările intensității durerii, deoarece poate evalua măsuri suplimentare ale calității vieții. Evaluarea constă într-un singur element pe o scală de 7 puncte de la 1

(foarte mult îmbunătățit) la 7 (mult mai rău). PGIC este completat la vizitele de studiu selectate pentru a cuantifica modificarea stării generale a subiecților. Proporția subiecților clasificați ca fiind îmbunătățiți în evaluarea PGIC, în special în săptămâna 12, poate fi utilizată în analiza criteriului de evaluare secundar.

Inventarul Simptomelor Durerii Neuropatice (NPSI): NPSI este o metodă bine caracterizată pentru cuantificarea simptomelor distincte resimțite de o diversitate de pacienți cu durere neuropatică, precum și a efectelor tratamentului și, prin urmare, este evaluat și în acest studiu. În plus, a fost utilizat pentru a studia baza calităților individuale ale simptomelor. NPSI este completat la vizitele de studiu selectate pentru a cuantifica modificarea simptomelor distincte ale durerii subiecților. Modificarea față de valoarea inițială a scorului total de intensitate pe NPSI, în special în săptămâna 12, poate fi utilizată ca criteriu de evaluare.

Chestionarul McGill pentru Durere, format scurt, tip 2 (SF-MPQ-2): SF-MPQ-2 este conceput pentru a oferi o evaluare generală a simptomelor legate de durere prin includerea unei game de descriptori ai durerii neuropatice și non-neuropatice și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Acesta evaluează 15 descriptori senzoriali și afectivi specifici ai durerii și oferă un scor total și scoruri pe subscalele senzoriale și afective. SF-MPQ-2 este completat la vizite selectate la fața locului pentru a cuantifica modificarea simptomelor generale și specifice ale durerii subiecților. Modificarea față de valoarea inițială a caracteristicilor și intensității durerii utilizând SF-MPQ-2, în special în săptămâna 2, poate fi utilizată ca criteriu de evaluare.

SF-36: Chestionarul SF-36 este inclus deoarece este un chestionar privind starea de sănătate utilizat în mod obișnuit, care măsoară 8 domenii: funcționarea fizică, limitările de rol datorate problemelor fizice, funcționarea socială, durerea corporală, sănătatea mintală, limitările de rol datorate problemelor emoționale, vitalitatea și percepția generală a stării de sănătate. Se pot calcula scorurile sumarizate ale componentelor fizice și mentale. Modificarea față de valoarea inițială în SF-36, în special în săptămâna 12, poate fi utilizată ca criteriu de evaluare.

BDI: BDI este recomandat ca măsură principală a rezultatului funcționării emoționale în studiile clinice privind durerea cronică și, prin urmare, este evaluat în acest studiu. Are o fiabilitate și o validitate bine stabilite și poate aborda scorurile depresiei mai puțin severe după tratament. Modificarea BDI față de valoarea inițială, în special în săptămâna 12, poate fi utilizată ca criteriu de evaluare.

Kit de testare senzorială la patul pacientului (BSTK): BSTK este utilizat în scopul evaluării standardizate și fenotipării durerii subiecților, utilizând componentele obișnuite ale unui examen neurosenzorial și, prin urmare, este evaluat în acest studiu.

Proporția subiecților care utilizează medicație de salvare și utilizarea totală a medicației: Acetaminofenul este permis ca medicament pentru durere, după cum este necesar (prn), pe tot parcursul studiului. Într-un jurnal electronic, subiecții înregistrează utilizarea medicației de salvare și scorul lor actual al durerii pe NPRS imediat înainte de fiecare administrare a medicației de salvare. Datele privind utilizarea medicației de salvare sunt colectate pentru analiza descriptivă în cele 4 grupuri de tratament și proporția subiecților care utilizează medicația de salvare și utilizarea totală a medicației pot fi utilizate ca criteriu de evaluare.

### **Analiza farmacocinetică**

Probele de sânge vor fi colectate de la subiecții cărora li s-a administrat orice nivel de doză a Compusului 1 la diferite momente în timp pentru a evalua concentrațiile plasmatice ale Compusului 1 și ale metabolitului său, Compusul 1a.

### **Rezultate privind eficacitatea**

**Scoruri inițiale.** Sunt raportate scorurile NPRS inițiale pentru subiecții din brațul placebo, brațul experimental și brațul de referință. Scorurile NPRS reflectă media (și deviația standard) a scorurilor NPRS ale subiecților din fiecare braț. Valorile inițiale pentru scorurile NPRS zilnice ale intensității durerii și DSIS sunt definite ca scorul mediu din ziua -7 până în ziua -1. Pentru ECGs, valoarea inițială este definită ca media măsurătorilor pretratament fără erori (triplicat) din ziua 1. Pentru toate celelalte variabile, valorile inițiale sunt definite ca cea mai recentă măsurătoare fără erori colectată înainte de prima doză de medicament din studiu. Modificarea (modificarea absolută) față de valoarea inițială se calculează ca valoare post-inițială - valoare inițială.

**Analiză statistică.** Criteriul principal de evaluare a eficacității este modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a intensității zilnice a durerii pe o NPRS în Săptămâna 12. Analiza principală va fi o comparație intragrup în orice grup cu doză de Compus 1. Analiza principală a eficacității se va baza pe un model cu efecte mixte pentru măsurători repetate (MMRM), cu modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a scorului intensității zilnice a durerii ca variabilă dependentă; și efecte fixe ale grupului de tratament, timpului (categorial), interacțiunii grupului de tratament în funcție de timp, mediei săptămânale inițiale a intensității zilnice a durerii și mediei săptămânale inițiale a interacțiunii intensității zilnice a

durerii în funcție de timp. Modificarea medie a celor mai mici pătrate (LS) față de valoarea inițială în Săptămâna 12 pentru fiecare grup va fi prezentată cu SE corespunzător, intervalul de încredere de 95% și valoarea P corespunzătoare. Studiul nu are putere statistică pentru compararea între dozele de Compus. 1 și brațul de referință pentru pregabalin. O analiză suplimentară a criteriului de evaluare principal va fi efectuată pe baza aceluiași MMRM descris mai sus pentru a estima diferența medie dintre fiecare dintre dozele de Compus 1 și pregabalin. Vor fi prezentate diferențele medii LS în modificarea față de valoarea inițială față de pregabalin în Săptămâna 12 și intervalul de încredere corespunzător de 80%. Proporția subiecților cu o reducere  $\geq 30\%$  a mediei săptămânale a intensității zilnice a durerii pe NPRS în Săptămâna 12 va fi rezumată descriptiv pe grupul de tratament și analizată folosind testul Cochran-Mantel-Hanzel (stratificat după sex și BMI). Proporția subiecților cu reducere  $\geq 50\%$  și  $\geq 70\%$  va fi analizată similar. Proporția subiecților clasificați ca îmbunătățiți în Săptămâna 12 pe evaluarea PGIC va fi rezumată descriptiv pe grupul de tratament și analizată folosind testul Cochran-Mantel-Hanzel (stratificat după sex și BMI). Modificarea față de valoarea inițială a mediei săptămânale a DSIS în Săptămâna 12 va fi analizată similar cu criteriul de evaluare principal. Modificarea față de valoarea inițială a scorului durerii NPRS la fiecare săptămână va fi analizată folosind un MMRM similar cu analiza principală. Modificările față de valorile inițiale ale NPSI, SF-36, SF-MPQ-2 și BDI-2 la 12 săptămâni vor fi analizate printr-un model de analiză a covarianței (ANOVA). Utilizarea medicației de salvare va fi rezumată descriptiv, cu procentul de subiecți care utilizează medicație de salvare și utilizarea totală a medicației. Nu vor fi efectuate teste statistice privind criteriile de evaluare a siguranței.

### **Rezultate de siguranță**

Evaluările de siguranță includ evenimente adverse, evaluări clinice de laborator, evaluarea clinică a semnelor vitale, electrocardiograme, examinări fizice și C-SSRS. Siguranța și tolerabilitatea bazate pe incidența și tipul evenimentelor adverse și modificările față de valorile inițiale ale rezultatelor testelor de laborator semnificative clinic, semnelor vitale și ECGs la fiecare vizită pot fi utilizate în analiza criteriului de evaluare secundar.

### **Exemplul 8 Procesul tabletei SDD**

Dispersia uscată prin pulverizare (SDD) a compusului 1, celuloza microcristalină și croscarmeloza sodică au fost cântărite și trecute printr-o sită. Materialele cernute au fost apoi adăugate într-un amestecător cu coș și amestecate pentru a forma un amestec intragranular (IG). S-a cântărit stearatul de magneziu și s-a trecut printr-o sită. S-a adăugat apoi stearatul

de magneziu cernut la amestecul IG și amestecul IG rezultat a fost granulat uscat folosind un compactor cu role și o moară în linie pentru a produce granule măcinate.

Celuloza microcristalină și croscarmeloza sodică (pentru amestecul extragranular (EG)) s-au cântărit și s-au trecut printr-o sită. Materialele cernute s-au adăugate într-un amestecător cu coș care conține granulele măcinate și amestecul rezultat s-a omogenizat pentru a forma amestecul EG. S-a cântărit stearatul de magneziu și s-a trecut printr-o sită. S-a adăugat apoi stearatul de magneziu cernut la amestecul EG, care s-a omogenizat în continuare. Amestecul rezultat s-a comprimat în tablete care conțin echivalentul a 50 mg de Compus 1 folosind o presă de tablete. Tabletele au fost apoi acoperite cu film folosind Opadry blue (85F105173).

Tabletele conform prezentei dezvăluiri, inclusiv tabletele descrise în Tabelele 6, 7 și din Exemplul 3, au fost fabricate conform acestei metode.

### **Exemplul 9: Procesul Tabletei SDD Profetice**

Dispersia uscată prin pulverizare (SDD) a Compusului 1, care poate fi preparată conform Exemplului 3, celuloza microcristalină și croscarmeloza sodică sunt cântărite și trecute printr-o sită. Materialele cernute sunt apoi adăugate într-un amestecător cu coș și sunt amestecate pentru a forma un amestec intragranular (IG). S-a cântărit stearatul de magneziu și s-a trecut printr-o sită. Stearatul de magneziu cernut s-a adăugat apoi la amestecul IG și amestecul IG rezultat este granulat uscat folosind un compactor cu role și o moară în linie pentru a produce granule măcinate.

Celuloza microcristalină și croscarmeloza sodică (pentru amestecul extragranular (EG)) s-au cântărit și s-au trecut printr-o sită. Materialele cernute sunt adăugate într-un amestecător cu coș care conține granulele măcinate și amestecul rezultat este amestecat pentru a forma amestecul EG. S-a cântărit stearatul de magneziu și s-a trecut printr-o sită. Stearatul de magneziu cernut s-a adăugat apoi la amestecul EG, care este amestecat în continuare. Amestecul rezultat este comprimat în tablete care conțin cantitatea dorită de Compus 1 folosind o presă de tablete. Tabletele sunt apoi, opțional, acoperite cu o peliculă.

Tabletele conform prezentei dezvăluiri, inclusiv tabletele descrise în Tabelele 6, 7 și 8 din Exemplul 3, pot fi fabricate conform acestei metode.

Se pot face numeroase modificări și variații ale exemplurilor de realizare descrise aici, așa cum este evident pentru persoanele de specialitate în domeniu. Exemplele de realizare specifice descrise aici sunt oferite doar cu titlu de exemplu. Invenția este așa cum este definită în revendicări.