

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091162 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.08.12

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.11

(51) Int. Cl. A61K 31/427 (2006.01)  
A61K 31/428 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 277/82 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)

---

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛЕКАРСТВ РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТАКСИИ

---

(31) 62/584,856; 62/717,948

(32) 2017.11.12; 2018.08.13

(33) US

(86) PCT/US2018/060232

(87) WO 2019/094851 2019.05.16

(71) Заявитель:  
БИОХЭЙВЕН ФАРМАСЬЮТИКЭЛ  
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)

(72) Изобретатель:

Корик Владимир, Берман Роберт,  
Бейнер Мелисса, Ле'Италиен Гилберт  
(US)

(74) Представитель:

Глухарёва А.О., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Угрюмов В.М. (RU)

---

(57) Раскрыты способы лечения атаксии путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, пролекарства рилузола, такого как трорилузол. Также раскрыты фармацевтические композиции и наборы, включающие пролекарства рилузола.

---

A1

202091162

202091162

A1

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛЕКАРСТВ РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АТАКСИИ

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к применению пролекарств рилузола для лечения атаксий, таких как Спинаocerebellарная атаксия и атаксия Фридрейха.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Атаксия представляет собой расстройство центральной нервной системы, при котором пациент не может координировать мышцы для выполнения произвольного движения, см., напр., Klockgether, T., Ataxias, Parkinsonism and Related Disorders, 13, S391-S394, 2007. Типичными симптомами атаксии являются нарушения походки, дисбаланс, нарушение координации движений конечностей и нарушение речи. При многих атаксических нарушениях атаксия обусловлена дегенерацией коры мозжечка и ее афферентных или эфферентных волокнистых связей. Типичными пораженными областями головного мозга являются мозжечок, задний столб, пирамидные тракты и базальные ганглии. Атаксия может привести к снижению мотонейронной функции. Атаксия обычно подразделяется на наследственную и ненаследственную атаксии.

Наследственные атаксии далее классифицируются на аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные атаксии. К аутосомно-рецессивным атаксиям относятся, например, атаксия Фридрейха («FA»), Атаксия-телеангиэктазия («AT»), Аутосомно-рецессивная атаксия с глазоводвигательной апраксией 1-го типа, Аутосомно-рецессивная атаксия с глазоводвигательной апраксией 2-го типа, Спинаocerebellарная атаксия с аксональной нейропатией, Абеталипопротеинемия, Атаксия с дефицитом изолированного витамина E, болезнь Рефсума и Церебротендинозный ксантоматоз. Аутосомно-доминантные атаксии включают, например, Спинаocerebellарную атаксию («SCA»), которая может быть дополнительно классифицирована в атаксии, связанные с транслированными экспансиями повторов GAG (SCA 1, 2, 3, 6, 7 и 17), атаксии, связанные с нетранслированными экспансиями повторов в некодируемых областях (SCAB, 10 и 12), атаксии, связанные с точечными мутациями (SCA5, 13, 14 и 27). SCA3 также известна как болезнь Мачадо-Джозефа.

Ненаследственные атаксии могут быть дополнительно классифицированы на дегенеративные и приобретенные атаксии. Дегенеративные атаксии представляют собой, например, атаксию с множественной системной атрофией и спорадическую приобретенную атаксию. Приобретенные атаксии могут быть, например, связаны с

вызванной алкоголем/токсином дегенерацией мозжечка или паранеопластической дегенерацией мозжечка.

В настоящее время не существует одобренных Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США («FDA») лекарств для лечения SCA. Диагноз спиноцеребеллярная атаксия требует исключения приобретенных, негенетических причин атаксии, включая алкоголизм, дефицит витаминов, рассеянный склероз, сосудистое заболевание, опухоли и паранеопластическое заболевание. Окончательный диагноз требует генетического тестирования или появления у родственников. Продолжительность жизни часто значительно сокращается из-за осложнений, связанных с неврологическими дефицитами.

Общими чертами среди SCA является то, что они связаны со спиноцеребеллярной дегенерацией, которая часто наблюдается при визуализации головного мозга. Кроме того, симптоматика среди подтипов SCA имеет много общих, заметных признаков: медленно прогрессирующая, симметричная, срединная и аппендикулярная атаксия с дисметрией, т.е. потерей точности; дисдиадохокинез, т.е. потеря ритма как при затруднении выполнения чередующихся движений; снижение скорости движений глаз, влияющих на взгляд (включая нистагм и диплопию); нарушения речи, т.е. дизартрия; затрудненное глотание; нарушение координации рук/ног, т.е. атаксия конечностей; аномальное состояние покоя; и аномальная походка. Примечательно, что могут также существовать значительные клинические различия в порядке и/или степени выраженности симптомов между мутациями в пределах общей мутации и даже в пределах родства, которые разделяют один и тот же генотип. Не относящееся к мозжечку вовлечение может также иметь место во многих подтипах SCA (напр., когнитивное, пирамидальное, экстрапирамидальное, моторнонейронное, периферическонервное или макулярное вовлечение).

Признаки и симптомы SCA обычно начинаются в раннем взрослом возрасте, но могут появиться в любое время, начиная с детства и до поздней взрослости; SCA являются дегенеративными и прогрессируют в течение ряда лет. Тяжесть инвалидности и связанной с ней смертности зависит от типа атаксии, возраста появления симптомов и других факторов, которые в настоящее время плохо изучены. Для последующих поколений является обычным, когда они испытывают более раннее начало и более обширное заболевание, связанное с феноменом «антиципации», когда длина мутации, напр., триплета полиглутамина, увеличивается у последующих поколений.

Типичное клиническое течение SCA может быть описано, например, следующим образом. В первую очередь, часто нарушается равновесие и координация.

Несогласованность движений кистей, рук и ног, а также нечленораздельная речь представляют собой другие распространенные ранние симптомы. Со временем у людей с SCA могут развиваться онемение, покалывание или боль в руках и ногах, т.е. сенсорная невропатия, неконтролируемое напряжение мышц, т.е. дистония, истощение мышц, т.е. атрофия, и мышечные подергивания, т.е. фасцикуляции.

Ходьба часто становится трудной и характеризуется ходьбой с ногами, располагаемыми дальше друг от друга для того, чтобы компенсировать плохое равновесие. Нарушение координации рук и кистей может повлиять на способность выполнять задачи, требующие мелкого двигательного контроля, такие как письмо и прием пищи. Очень редко у людей, страдающих этим заболеванием в течение многих лет, отмечаются ригидность, треморы и непроизвольные рывковые движения, т.е. хорей.

Медленные движения глаз можно наблюдать при некоторых формах атаксии, включая слабость мышц, контролирующую движение глаз, т.е. офтальмоплегия. Со временем атаксия может повлиять на речь и глотание. Наконец, индивидуумы с SCA могут также испытывать трудности в обработке, обучении и запоминании информации, т.е. когнитивные нарушения.

При производстве аномальных белков пораженные нервные клетки часто со временем начинают плохо функционировать и в конечном итоге дегенерируют. По мере прогрессирования SCA мышцы могут становиться все менее скоординированными, что приводит к более выраженным симптомам атаксии.

Наиболее распространенные SCA включают типы 1, 2, 3, 6, 7, 8 и 10. SCA1 часто вызывает атаксию походки, атаксию конечностей и дизартрию с вовлечением ствола головного мозга, но незначительными когнитивными нарушениями. SCA2 отличается ассоциацией атаксии и дизартрии с медленными саккадическими движениями глаз и полиневропатией. SCA3 (болезнь Мачадо-Джозефа) часто сопровождается ретракцией век, уменьшенным морганием, внешней офтальмоплегией, дизартрией, дисфагией, а иногда паркинсонизмом или периферической невропатией. SCA6 сравнительно менее тяжел, обычно прогрессирует медленнее, более ограничен поражением мозжечка, чем другие SCA, и имеет более поздний возраст начала. SCA7 отличается дегенерацией сетчатки, приводящей к слепоте, в дополнение к атаксии. В целом, существует значительное перекрытие симптомов среди этих SCA. Общие симптоматические проявления SCA могут отражать общую патологию, затрагивающую клеточные волокна Пуркинье мозжечка.

Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером, ответственным за регуляцию сигналов в нормальной функции головного мозга. Рилузол

(6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин) является глутаматным модулятором, который использовался для лечения латерального амиотрофического склероза (ALS).

Рилузол был изучен на пациентах с наследственной мозжечковой атаксией в дозах 50 миллиграммов («мг») перорально два раза в день (см., Romano et al., Lancet Neurol 2015; 14: 985–91 и ClinicalTrials.gov, номер NCT01104649). На странице 985 публикации Romano et al. утверждается, что:

Наши результаты подтверждают идею о том, что рилузол может быть средством лечения мозжечковой атаксии. Для подтверждения возможности применения этих результатов в клинической практике необходимы более длительные исследования и исследования по конкретным заболеваниям.

Соответственно, требуются новые методы лечения атаксии, которые могут принести пользу пациентам, страдающим этим заболеванием.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на лечение атаксии, напр., SCA, пролекарствами рилузола. Благодаря настоящему изобретению теперь возможно обеспечить более эффективное лечение атаксии у пациентов. Пациенты могут испытывать улучшенную реакцию в одной или нескольких областях, включая, например, общую выживаемость, качество жизни, общую частоту реакции, продолжительность реакции, задержку начала или сообщенный пациентом результат.

В одном аспекте изобретение относится к способу лечения атаксии у нуждающегося в этом пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества пролекарства рилузола.

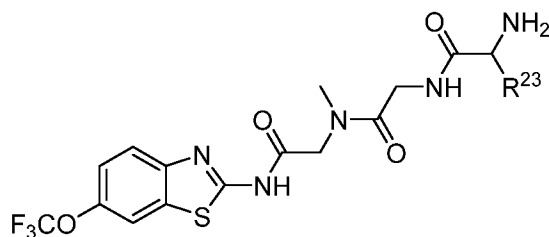
В одном аспекте, атаксия представляет собой одну или более из атаксии Фридрейха («FA»), Атаксии-телеангиэктазия («АТ»), Аутосомно-рецессивной атаксии с глазодвигательной апраксией 1-го типа, Аутосомно-рецессивной атаксии с глазодвигательной апраксией 2-го типа, Спинocerebellарной атаксии с аксональной нейропатией, Абеталипопротеинемии, Атаксии с дефицитом изолированного витамина Е, болезни Рефсума и Церебротендинозного ксантоматоза.

В одном аспекте атаксия представляет собой Спинocerebellарную атаксию («SCA»), выбранную из SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 и SCA10.

В одном аспекте атаксия представляет собой одну или более атаксию, связанную с транслированными экспансиями повторов GAG (SCA 1, 2, 3, 6, 7 и 17), атаксию, связанную с нетранслированными экспансиями повторов в некодирующих областях (SCAB, 10 и 12), или атаксию, связанную с точечными мутациями (SCA5, 13, 14 и 27).

В одном аспекте атаксия представляет собой множественную системную атрофию или спорадическую приобретенную атаксию.

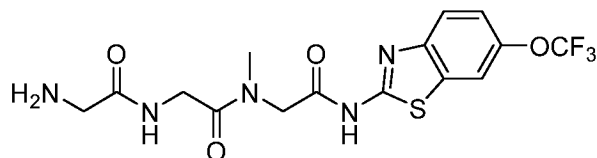
В одном аспекте пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



и его фармацевтически приемлемые соли, где:

R<sup>23</sup> выбирается из группы, состоящей из H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(циклогексил), CH<sub>2</sub>(4-OH-Ph), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(3-индол), CH<sub>2</sub>(5-имидазол), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

В одном аспекте пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



В одном аспекте лечение обеспечивает улучшение общего балла SARA пациента по меньшей мере на 0,8, или 0,9, или 1,0, или 1,1, или 1,2, или 1,3, или 1,4, или 1,5, или 1,6, или 1,7, или 1,8, или 1,9, или 2,0, или выше.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке от около 17,5 до 200 мг в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке около 17,5, или 35, или 70, или 100, или 140, или 200 мг в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке 200 мг один раз в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке 100 мг два раза в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке 140 мг один раз в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке 70 мг два раза в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту один раз в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту два раза в день.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в форме капсулы.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в форме таблетки.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в течение от около 8 недель до 48 недель.

В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в течение от около 8 недель до 16 недель.

В одном аспекте изобретение относится к способу улучшения реакции у пациента, страдающего атаксией, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества пролекарства рилузола.

В одном аспекте улучшенная реакция представляет собой один или несколько показателей общей выживаемости, качества жизни, общей частоты реакции, продолжительности реакции, задержки начала или сообщенного пациентом результата.

В одном аспекте улучшенная реакция представляет собой одно или несколько из улучшений походки, равновесия, координации конечностей или речи.

В одном аспекте улучшенная реакция представляет собой увеличенный период времени между эпизодами атаксии.

В одном аспекте изобретение относится к набору для лечения пациента, страдающего атаксией, причем набор включает:

(a) пролекарство рилузола; и

(b) инструкции для введения пролекарства рилузола в способе по изобретению.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Нижеследующее подробное описание приводится для оказания помощи специалистам в данной области в практическом применении настоящего изобретения. Средний специалист в данной области может вносить изменения и вариации в описанные в настоящем документе варианты выполнения изобретения, не отступая от сущности или объема настоящего раскрытия. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается средним специалистом в области техники, к которой относится данное раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для

описания конкретных вариантов выполнения изобретения и не предназначена для ограничения.

Как используется в настоящей заявке, за исключением случаев, прямо предусмотренных в настоящем документе, каждый из следующих терминов должен иметь значение, изложенное ниже. Дополнительные определения изложены по всей заявке. В тех случаях, когда термин конкретно не определен в настоящем документе, этот термин получает традиционное значение в данной области, даваемое средними специалистами в данной области, в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

Артикли «a» и «an» относятся к одному или более чем одному (т.е., по меньшей мере, одному) грамматическому объекту артикля, если контекст явно не указывает на иное. Например, «an element» означает один элемент или несколько элементов.

Термин «около» относится к значению или композиции, которые находятся в пределах допустимого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, определенного одним из средних специалистов в данной области, что будет частично зависеть от того, как измеряется или определяется значение или композиция, т.е. от ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения на практику в данной области техники. Альтернативно, «около» может означать диапазон вплоть до 10% или 20% (т.е.  $\pm 10\%$  или  $\pm 20\%$ ). Например, около 3 мг может включать любое число между 2,7 мг и 3,3 мг (для 10%) или между 2,4 мг и 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать вплоть до порядка величины или вплоть до 5-кратного значения. Когда в заявке и формуле изобретения указаны конкретные значения или композиции то, если не указано иное, значение термина «около» следует считать находящимся в пределах допустимого диапазона погрешности для этого конкретного значения или композиции.

Термин «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения пролекарств рилузола включают пероральное введение, напр., в капсуле или таблетке. Введение также может быть выполнено, например, один раз, несколько раз и/или в течение одного или нескольких длительных периодов и может быть терапевтически эффективной дозой или субтерапевтической дозой.

Термин «частота дозирования» относится к частоте введения доз лекарственного препарата, раскрытого в настоящем документе, в данный момент времени. Частота

дозирования может быть указана как количество доз за заданное время, напр., один раз в неделю или один раз в две недели.

Термин «эффективное количество» относится к тому количеству, которое является достаточным для достижения предполагаемого результата. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния заболевания, которое лечится, тяжести заболевания и способа введения, и может быть определено рутинным образом средним специалистом в данной области.

Термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к применению одной процедуры лечения в дополнение к другой процедуре лечения. Таким образом, «в комбинации с» или «в сочетании с» означает введение субъекту одной процедуры лечения до, во время или после введения другой процедуры лечения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме одного или нескольких описанных в настоящем документе соединений или пролекарств, которые представлены для повышения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соке желудочно-кишечного тракта пациента с целью содействия растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний и аммониевые соли, а также многочисленных других кислот и оснований, хорошо известных в области фармацевтики.

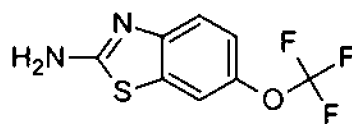
Термин «пролекарство» относится к предшественнику лекарственного средства, которое может быть введено в измененной или менее активной форме. Пролекарство может быть преобразовано в активную лекарственную форму в физиологических средах гидролизом или другими метаболическими путями. Обсуждение пролекарств приведено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the *A.C.S. Symposium Series* и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому животному, относящемуся к человеку или не относящемуся к человеку. Термин «неотносящееся к человеку животное» включает, но без ограничения, позвоночных животных, таких как неотносящихся к человеку приматов, овец, собак и грызунов, таких как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъектом является человек. Термины «субъект» и «пациент» в настоящем документе используются взаимозаменяемо.

Термины «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» агента (также иногда именуемого в настоящем документе «лекарственным средством») относятся к любому количеству активного агента, которое при использовании отдельно или в комбинации с другим агентом защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессии заболевания, проявляющейся уменьшением тяжести симптомов заболевания, увеличением частоты и продолжительности периодов отсутствия симптомов заболевания или предотвращением ухудшения состояния или инвалидности вследствие заболевания. Терапевтически эффективное количество агента может быть оценено с помощью различных способов, известных квалифицированному практиканту, таких как у людей во время клинических испытаний, в системах животных моделей, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности агента *in vitro*.

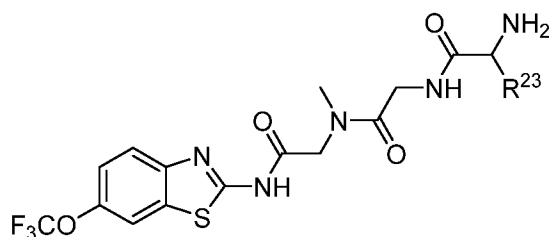
Термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не диагностирован как имеющий его; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е. остановку его развития; облегчение заболевания или состояния, т.е. инициирование регрессии состояния; или (iii) улучшение или облегчение состояний, вызванных заболеванием, т.е. симптомов заболевания. Лечение может быть использовано в комбинации с другими стандартными терапиями или в отдельности. Лечение или «терапия» субъекта также включает в себя любой тип вмешательства или процесса, выполняемого на субъекте, или введение агента субъекту с целью обращения вспять, облегчения, улучшения, ингибирования, замедления или предотвращения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических признаков, связанных с заболеванием.

Рилузол в настоящее время доступен на рынке в виде RILUTEK® (рилзуол) от Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ и имеет структуру, показанную ниже.



6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин.

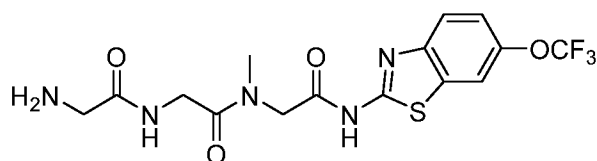
Некоторые предпочтительные пролекарства рилузола имеют структуру:



включая энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли и их комплексы, где:

$R^{23}$  выбирается из группы, состоящей из H,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH_2CH_3$ ,  $CH_2CCH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH_2CH_2OCH_2Ph$ ,  $CH(OH)CH_3$ ,  $CH_2Ph$ ,  $CH_2$ (циклогексил),  $CH_2$ (4-OH-Ph),  $(CH_2)_4NH_2$ ,  $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH_2$ ,  $CH_2$ (3-индол),  $CH_2$ (5-имидазол),  $CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CH_2CO_2H$ ,  $CH_2CONH_2$  и  $CH_2CH_2CONH_2$ . Такие агенты могут быть пригодны в качестве части комбинации по настоящему изобретению.

Одно из наиболее предпочтительных пролекарств рилузола, трорилузол (также известный как «тригрилузол»), имеет следующую формулу:



Пролекарства рилузола описаны, например, в Патентной Заявке США с Серийным No. 14/385,551, Патентной Заявке США с Серийным No. 14/410,647, Заявке PCT с Серийным No. PCT/US2016/019773 и Заявке PCT с Серийным No. PCT/US2016/019787.

Пролекарства рилузола могут присутствовать в виде изотопно меченых форм соединений, подробно описанных в настоящем документе. Изотопно меченые соединения имеют структуры, описанные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или несколько атомов заменяются атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но без ограничения,  $^2H$  (дейтерий, D),  $^3H$  (тритий),  $^{12}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}F$ ,  $^{31}P$ ,  $^{32}P$ ,  $^{35}S$ , Cl и I. Раскрыты различные изотопно меченые соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3H$ ,  $^{13}C$  и  $^{14}C$ . Такие

изотопно меченые соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетически реакций, методиках обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализ распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении субъектов (напр., людей). Кроме того, для изотопно меченых соединений, описанных в настоящем документе, предусмотрены любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от обстоятельств.

В некоторых вариациях соединения, описанные в настоящем документе, могут варьироваться таким образом, что от 1 до «n» водородов, присоединенных к атому углерода, заменяется/заменяются дейтерием, где «n» представляет собой число водородов в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полужизни соединения при введении субъекту. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируются хорошо известными в данной области способами, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько водородов были заменены дейтерием.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения по изобретению могут обладать улучшенными свойствами метаболизма и фармакокинетики лекарственных средств (DMPK), связанными с абсорбцией, распределением, метаболизмом и экскрецией (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полужизни *in vivo*, снижением требований к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. Меченное  $^{18}\text{F}$  соединение может быть полезно для исследований с использованием PET или SPECT. Изотопно меченые соединения этого изобретения обычно могут быть получены путем выполнения процедур, известных специалистам в данной области, путем замены легкодоступного изотопно меченого реагента на неизотопно меченый реагент. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в представленных в настоящем документе соединениях.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях этого изобретения любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, должен представлять

собой любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, то, когда положение конкретно обозначается как «Н» или «водород», под этим положением понимается наличие водорода в его естественном изотопном составе.

Пролекарства рилузола по настоящему изобретению могут вводиться перорально, сублингвально, интраназально, буккально, подкожно или посредством любого другого подходящего средства доставки.

Доза пролекарства рилузола, подлежащего введению, может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, включая его возраст, пол, вес и общее состояние здоровья. В этом отношении точное количество агента(ов) для введения будет зависеть от мнения практикующего врача. При определении эффективного количества пролекарства рилузола, которое должно быть введено для лечения или уменьшения состояний, связанных с симптомами и расстройствами, врач может оценить клинические факторы, включая тяжесть симптомов или прогрессирование расстройства. Эффективное количество для лечения будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния заболевания, которое лечится, тяжести заболевания и способа введения, и может быть определено рутинным образом средним специалистом в данной области.

Пролекарство рилузола для лечения атаксии или симптомов может быть дозировано на уровне или ниже около 400 мг/сут, на уровне или ниже около 300 мг/сут, на уровне или ниже около 200 мг/сут, на уровне или ниже около 150 мг/сут, на уровне или ниже около 100 мг/сут, на уровне или ниже около 70 мг/сут, на уровне или ниже около 60 мг/сут, на уровне или ниже около 50 мг/сут, на уровне или ниже около 42,5 мг/сут, на уровне или ниже около 37,5 мг/сут, на уровне или ниже около 35 мг/сут, на уровне или ниже около 20 мг/сут, на уровне или ниже около 17,5 мг/сут, на уровне или ниже около 15 мг/сут, на уровне или ниже около 10 мг/сут, на уровне или ниже около 5 мг/сут, или на уровне или ниже около 1 мг/сут. В одном аспекте пролекарство рилузола вводится пациенту в дозировке от около 17,5 до 200 мг в день, предпочтительно около 17,5, или 35, или 70, или 100, или 140, или 200 мг в день.

Типичные частоты дозирования для пролекарств рилузола включают один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, один раз в две недели, один или два раза в месяц и тому подобное. Частота дозирования обычно составляет один раз в день, напр., 140 мг на дозу, или два раза в день, напр., 70 мг на дозу, при пероральном приеме внутрь.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, включающие пролекарство рилузола, обычно также включают другие фармацевтически приемлемые

носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие, лубриканты, разбавители, покрытия, дезинтегранты, компоненты барьерного слоя, глиданты, красители, усилители растворимости, гелеобразующие агенты, наполнители, белки, ко-факторы, эмульгаторы, солюбилизующие агенты, суспендирующие агенты и их смеси. Квалифицированный специалист в данной области будет знать, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества могут быть включены в составы по изобретению. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от характеристик композиций и природы других фармакологически активных соединений в составе. Соответствующие вспомогательные вещества известны специалистам в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill) и используются для получения нового сублингвального состава с неожиданными свойствами.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть использованы при получении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, могут включать, но без ограничения, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; целлюлозные препараты, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновая кислота, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонический физиологический раствор, вода без пирогенов и их комбинации. При желании могут быть также введены дезинтегрирующие агенты, и типичными дезинтегрирующими агентами могут быть, но без ограничения, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В общем случае, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены с использованием способов, известных в данной области техники, например, посредством обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, улавливания, лиофилизации и тому подобных.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены в любой подходящей дозированной форме, которая может быть определена специалистами в данной области. Типичные дозированные формы включают таблетки и капсулы для перорального приема внутрь, перорально растворяющиеся или распадающиеся таблетки или пленки для сублингвального, буккального или другого чрезслизистого введения, трансдермальные пластыри и тому подобное.

В одном аспекте изобретения пролекарство рилузола представлено в форме перорально растворяющейся или дезинтегрирующей таблетки (ODT) для сублингвального введения. В общем случае вспомогательные вещества, включающие маннит и желатин, смешивают, солюбилизируют в воде и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (API), который измельчают отдельно. Размер частиц API (D50) предпочтительно меньше, чем около 2 микрон. Смесь лиофилизуют путем сверхбыстрого замораживания, а затем высушивают сублимацией. Эффективное количество пролекарства рилузола для сублингвального состава, пригодного для использования в настоящем изобретении для достижения терапевтически эффективной дозы, может быть меньше, чем у перорально вводимого агента. Например, эффективная доза сублингвального состава пролекарства рилузола может составлять от около 1 до 95 %, предпочтительно от 50 до 90%, более предпочтительно от 70 до 85% и наиболее предпочтительно около 80% от дозы перорально вводимого агента в обычной таблетке или капсуле. В одном аспекте изобретения фармацевтические композиции получают в форме ODT, как описано в Пат. США No. 9192580, выданном 24 ноября 2015 года. Дозированные формы ODT дополнительно описаны Gregory et al., Патент Великобритании No. 1,548,022 с использованием рыбного желатина в качестве носителя. Рыбные желатины, пригодные для использования в изобретении, являются коммерчески доступными.

Как правило, дозированная форма ODT распадается или диспергируется в течение от 1 до 60 секунд, предпочтительно от 1 до 30 секунд, более предпочтительно от 1 до 10 секунд и особенно от 2 до 8 секунд после приведения в контакт с жидкостью. Жидкость предпочтительно находится в полости рта, т.е. является слюной, как и при пероральном введении.

Композиции ODT по изобретению могут также содержать помимо активного ингредиента носитель из аридного рыбного желатина, другие матриксообразующие агенты и вторичные компоненты. Матриксообразующие агенты, пригодные для использования в настоящем изобретении, включают материалы, полученные из животных или растительных белков, такие как другие желатины, декстрины и белки семян сои, пшеницы и псиллиума; камеди, такие как акация, гуар, агар и 10 ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагинаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; и полипептидные/белковые или полисахаридные комплексы, такие как комплексы желатин-акация.

Другие материалы, которые также могут быть включены в композиции ODT по настоящему изобретению, включают сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, имеющие от 2 до 12 атомов углерода, такие как глицин, L-аланин, L-аспарагиновая кислота, L-глутаминовая кислота, L-гидроксипролин, L-изолейцин, L-лейцин и L-фенилаланин. Один или несколько матриксообразующих агентов могут быть включены в раствор или суспензию до затвердевания (замораживания). Матриксообразующий агент может присутствовать в дополнение к поверхностно-активному веществу или взамен поверхностно-активного вещества. В дополнение к формированию матрицы, матриксообразующий агент может помочь в поддержании дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно полезно в случае активных агентов, которые недостаточно растворимы в воде и поэтому должны быть суспендированы, а не растворены. В быстрорастворимые композиции также могут быть включены вторичные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, усилители вязкости, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или маскирующие вкус агенты. Подходящие красители включают красный, черный и желтый оксиды железа и красители FD & C, такие как FD&C Blue No. 2 и FD&C Red No. 40, доступные от Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают ароматы мяты, малины, лакрицы, апельсина, лимона, грейпфрута, карамели, ванили, вишни и винограда и их комбинации. Подходящие модификаторы pH включают пищевые кислоты и основания, такие как лимонная кислота, винная кислота, фосфорная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие маскирующие вкус агенты включают, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения циклодекстрина, адсорбаты или микрокапсулированные активные вещества.

В предпочтительном аспекте изобретения композиции ODT содержат около 50-70 мас.% пролекарства рилузола, около 10-30 мас.% рыбного желатина, около 10-20 мас.% одного или нескольких наполнителей и 0,1-5,0 мас.% одного или нескольких ароматизаторов.

Могут использоваться без ограничений другие способы получения ODT, и подробное описание этих общих способов получения было раскрыто, например, в Пат. США No 5,631,023; 5,837,287; 6,149,938; 6,212,791; 6,284,270; 6,316,029; 6,465,010; 6,471,992; 6,471,992; 6,509,040; 6,814,978; 6,908,626; 6,908,626; 6,982,251; 7,282,217;

7,425,341; 7,939,105; 7,993,674; 8,048,449; 8,127,516; 8,158,152; 8,221,480; 8,256,233; и 8,313,768.

Одной из мер оценки способов по настоящему изобретению является использование Шкалы для Обследования и Оценки Атаксии (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia, «SARA»).

SARA была разработана в качестве клинически управляемого инструмента для измерения тяжести симптомов у пациентов с SCA. Хотя существует несколько доступных шкал, SARA была протестирована на многих пациентах с SCA. Было продемонстрировано, что она обладает отличной межэкспертной надежностью результатов [т.е., внутриклассовыми корреляциями  $> 0,95$  (61, 62)], хорошей устойчивостью результатов повторного тестирования [внутриклассовый коэффициент 0,90 (61)], высокой внутренней согласованностью [альфа Кронбаха  $> 0,94$  (61, 62)], чувствительностью к изменениям с течением времени в популяциях с SCA (2, 63, 64) и способностью обнаруживать эффекты лечения (65). Кроме того, баллы SARA находились в тесной взаимосвязи с показателями повседневной жизни, такими как Индекс Бартеля (обычно используемый при инсульте) и Унифицированная Шкала Оценки Болезни Хантингтона Часть IV (Unified Huntingtons Disease Rating Scale Part IV, обычно используемая при Болезни Хантингтона).

Баллы SARA варьируются от 0 (отсутствие атаксии) до 40 (тяжелая форма). SARA оценивают примерно за 15 минут до введения. Оцениваемые параметры включают:

- Походка (оценка от 0 до 8)
- Положение (от 0 до 6)
- Сидение (от 0 до 4)
- Нарушение речи (от 0 до 6)
- Погоня за пальцем (от 0 до 4)
- Тест палец-к-носу (от 0 до 4)
- Быстрые чередующиеся движения кистей (от 0 до 4)
- Скольжение пятка-голень (от 0 до 4)

После того, как оценивали каждую из 8, рассчитывают общий балл для определения степени тяжести атаксии. Для двигательной активности четырех конечностей (элементы 5-8) оценки проводятся билатерально, а для получения общего балла используются средние значения.

Другие оценки, которые могут быть использованы для измерения эффективности способов по настоящему изобретению, включают следующие.

8-Метровый Шаговый Тест

Преимущества показателей, зависящих от результатов деятельности, включают то, что метрические результаты поддаются количественному анализу; связаны с высокой степенью межэкспертной надежности; и эти конкретные задачи не подвержены влиянию обучения/тренировки. Кроме того, эти тесты оценивают основные функциональные дефициты при атаксии, поскольку фундаментальные симптомы связаны с дефицитом координации нижних (напр., ходьба) и верхних конечностей (напр., тонкие навыки кистей). 8-Метровый Шаговый Тест (время в секундах, чтобы пройти 8 метров с максимальной скоростью без личной помощи). Эта задача выполняется дважды.

#### Тест Установки 9 Колышков в Лунки

В этом тесте испытуемые устанавливают/вынимают колышки из устройства Установки 9 Колышков в Лунки Rolyan каждой рукой отдельно. Задача оценивается дважды как для доминирующей, так и для недоминирующей руки. Мерой результата является время (секунды).

#### Перечень Симптомов, не Связанных с Атаксией (INAS)

INAS был разработан с целью оценки симптомов, не связанных с атаксией, которые обычно ассоциируются с наследственными мозжечковыми атаксиями. Это администрируемая клиническим врачом шкала состоит из 30 элементов, в которой оценивается 16 областей симптомов:

- Рефлексы: бицепс, надколенник, Ахиллес, разгибатель подошвенного рефлекса;
- Двигательные Симптомы: спастичность, парез, атрофия мышц, фасцикуляции, миоклонус, ригидность, хорея/дискинезия, дистония, тремор в покое;
- Сенсорные Симптомы: нарушенное чувство вибрации;
- Офтальмологические данные: фиксация/плавное слежение, быстрые саккады, острота зрения;
- Сообщенные аномалии: двоение в глазах, дисфагия, нарушение мочеиспускания, когнитивные нарушения (по впечатлению экзаменатора).

Унифицированная Шкала Оценки Болезни Хантингтона Часть IV (функциональная оценка)

Унифицированная Шкала Оценки Болезни Хантингтона (UHDRS) представляет собой клиническую рейтинговую шкалу, первоначально разработанную для оценки множественных доменов у субъектов с нейродегенеративным заболеванием - Болезнью Хантингтона. Одним из валидированных доменов (UHDRS-IV) является субшкала Функциональной Оценки, и ее использование было валидировано в популяциях с

атаксией (68) в целом и SCA (61, 68, 69) в частности. По UHDRS-IV оценивается 25 инструментальных и основных видов деятельности в повседневной жизни.

#### Шкала Инвалидности Шихана (SDS)

Шкала Инвалидности Шихана (SDS) представляет собой оцениваемый пациентами показатель функциональной инвалидности в сферах трудовой, социальной и семейной жизни. SDS продемонстрировала чувствительность к эффектам лечения в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях в популяциях с различными диагнозами. Эта оценка представляет собой опросник из трех элементов, измеряющий связанные с болезнью нарушения в работе, социальной жизни и семейной жизни. Респонденты оценивают ухудшение состояния по 11-балльной шкале: «не совсем», три категории «умеренное», три категории «среднее», три категории «выраженное» и «экстремальное».

#### EQ-5D

EQ-5D представляет собой показатель самооценки общего состояния здоровья пациента, состоящий из нескольких областей. Чувствительность улучшения симптомов неопределена. Области EQ-5D включают:

- Мобильность;
- Самообслуживание;
- Обычная повседневная деятельность;
- Боль / Дискомфорт;
- Тревога / Депрессия
- Визуальная Аналоговая Шкала оценки общего состояния здоровья

#### Общее Клиническое Впечатление - Общее Улучшение (CGI-I)

Это 7-балльная шкала, которая требует от клинического врача оценить, насколько болезнь субъекта улучшилась или ухудшилась по сравнению с базовым визитом, и она оценивается следующим образом:

- очень значительное улучшение
- значительное улучшение
- минимальное улучшение
- без изменений
- минимальное ухудшение
- значительное ухудшение
- очень значительное ухудшение

#### Общее Впечатление Пациента об Изменении (PGI-C)

Это шкала общего индекса самооценки пациента, которая может быть использована для оценки реакции состояния на терапию.

#### Мозжечковая Нейропсихиатрическая Рейтинговая Шкала (CNRS)

Мозжечковая Нейропсихиатрическая Рейтинговая Шкала (CNRS) была разработана на основе формирующегося понимания роли мозжечка в нейропсихиатрической патологии. Эту шкалу заполняет опрашиваемое лицо. Ключевые области симптомов включают контроль внимания, эмоциональный контроль, симптомы аутического спектра, симптомы психотического спектра и набор социальных навыков. Каждая область оценивается от 4 до 9 вопросами иным лицом. Всего существует 35 вопросов, каждый из которых имеет 4 категории ответов (1-никогда, 2-иногда, 3-часто и 4-почти всегда). Каждая область получает суб-балл, и общий балл суммируется по всем областям.

#### Серия Когнитивных Тестов

Мозжечковая Когнитивно-Аффективная Шкала Синдрома Шмахманна (CCAS) представляет собой инструмент оценки клиническим врачом нейрокогнитивных функций, которые считаются опосредованными, по меньшей мере частично, мозжечком: исполнительная функция (планирование, смещение установок, абстрактное мышление, рабочая память и снижение беглости речи), лингвистическая функция (диспрозодия, аграмматизм и умеренная аномия), пространственное познание (Визуальная пространственная организация и память) и личность (аффективный диапазон, расторможенность). Серия тестов занимает примерно 15 минут для выполнения и включает специальные тесты с карандашом и бумагой, в которых, как было показано, оценивается дефицит у субъектов с мозжечковой патологией.

#### Офтальмологические Оценки (ТОЛЬКО ДЛЯ SCA 7)

Субъекты с SCA7 могут пройти количественную офтальмологическую оценку либо у офтальмолога, либо у квалифицированного специалиста:

- Наилучшая коррекция остроты зрения (измерения правого и левого глаза): Острота зрения зависит от SCA7 и поэтому измеряется в продольном направлении. Этот тест должен применяться со схемой ETDRS (либо с задней подсветкой, либо с проекцией) с поправкой для пациента на расстояние.
- Цветовое зрение: SCA7 часто характеризуется конусно-стержневой дистрофией, влияющей на цветовое зрение. Поэтому цветовое зрение должно оцениваться в продольном направлении, в частности, с помощью Теста Расположения Фарнсуорта D15. Тестировщики (напр., офтальмологи или квалифицированные специалисты) заполняют оценочный лист, который используется для формирования ряда

параметров, включая Общий Балл Ошибки, Индекс Селективности и Индекс Путаницы.

- Мультифокальная Электроретинограмма (mfERG): mfERG измеряет электрические реакции в сетчатке из различных мест расположения в сетчатке. При SCA7 mfERG обычно показывает потерю фотопической функции, что позволяет предположить об истощении колбочковидных фоторецепторов. Ключевые параметры включают амплитуду P1 и тайминг P1 как в правом, так и в левом глазу для каждого из 5 измеренных колец.
- Тонотометрия: Этот тест оценивает базовое внутриглазное давление. Предпочтительным способом является аппланационная тонотометрия.

Также настоящее изобретение охватывает наборы, содержащие пролекарство рилузола (напр., рилузол) для терапевтического применения. Наборы обычно включают этикетку с указанием предполагаемого использования содержимого набора и инструкции по применению. Термин этикетка включает любые письменные или записанные материалы, поставляемые на наборе или с ним, или которые иным образом сопровождают набор.

## ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения.

### ПРИМЕР 1

Клиническое исследование проводится со следующими параметрами. Для получения дополнительной информации см. Идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02960893, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

#### Исследование у Взрослых Субъектов со Спинаocerebellарной Атаксией.

Целью настоящего исследования является сравнение эффективности BHV-4157 и плацебо в отношении симптомов атаксии у субъектов со спиноocerebellарной атаксией (SCA).

| <u>Состояние</u>                   | <u>Вмешательство</u> | <u>Фаза</u> |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| Спинаocerebellарные Атаксии        | Лекарственное        | Фаза 2      |
| Спинаocerebellарная Атаксия Типа 1 | средство: BHV-4157   | Фаза 3      |

|                                    |                   |
|------------------------------------|-------------------|
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 2  | Лекарственное     |
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 3  | средство: Плацебо |
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 6  | Компаратор        |
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 7  |                   |
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 8  |                   |
| Спиноцеребеллярная Атаксия Типа 10 |                   |

Тип Исследования: Интервенционное

Дизайн Исследования: Распределение: Рандомизированное

Модель Вмешательства: Параллельное Назначение

Маскировка: Четырехкратная (Участник, Поставщик Медицинских Услуг, Исследователь, Оценщик Результатов)

Основная Цель: Лечение

Официальное Название: Рандомизированное, Двойное слепое, Плацебо-контролируемое Исследование Фазы IIb/III BHV-4157 у Взрослых Субъектов Со Спиноцеребеллярной Атаксией

Первичные Итоговые Показатели:

- Измерить изменения общего балла по Шкале для Обследования и Оценки Атаксии (SARA) [Временные Рамки: Изменение общего балла от базовой линии до недели 8.]

Вторичные Итоговые Показатели:

- Оценить безопасность и переносимость BHV-4157 у субъектов с SCA путем измерения частоты и тяжести неблагоприятных событий и прекращения неблагоприятных событий. [Временные Рамки: от Базовой линии до недели 8.] Измеряется частотой и тяжестью неблагоприятных событий и прекращением неблагоприятных событий.
- Сравнить эффективность BHV-4157 и плацебо по впечатлению пациента о пользе посредством использования PGI-C [Временные Рамки: от Базовой линии до Недели 8] Изменение балла PGI-C

Предполагаемая Численность: 120

| <u>Группы</u>                                                                   | <u>Назначенные Вмешательства</u>                        |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Экспериментальная: BHV-4157<br>140 мг QD                                        | Лекарственное средство:<br>BHV-4157<br>140мг капсула QD |
| Компаратор Плацебо: Компаратор Плацебо,<br>соответствующий капсуле QD с плацебо | Лекарственное средство:<br>Компаратор Плацебо           |

### Пригодность

|                                      |                                         |
|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| Возраст, Пригодный для Исследования: | от 18 Лет до 75 Лет (Взрослые, Пожилые) |
| Пол, Пригодный для Исследования:     | Все                                     |
| Прием Здоровых Волонтеров:           | Нет                                     |

### Критерии

#### Критерии Включения:

- Субъекты с известным или предполагаемым диагнозом следующих специфических наследственных атаксий: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 и SCA10
- Возможность пройти 8 метров без посторонней помощи (трости и другие приспособления разрешены)
- Общий балл скрининга общего SARA  $\geq 8$
- Определяется исследователем как стабильный с медицинской точки зрения на базовой линии/при рандомизации и должен быть физически способным, как ожидается, завершить исследование в соответствии с разработанным планом
- Субъекты должны обладать адекватными слуховыми, зрительными и языковыми навыками для выполнения оценок SARA, 8-Метрового Шагового Теста и других нейропсихиатрических тестов и интервью, как указано в протоколе

#### Критерии Исклучения:

- Любое медицинское состояние, отличное от одной из наследственных атаксий, указанных в критериях включения, которое может преимущественно объяснять или значительно способствовать появлению симптомов атаксии у субъектов
- Балл MMSE  $< 24$
- Общая оценка SARA  $> 30$  баллов при скрининге
- Инсульт в клиническом анамнезе

- Активное заболевание печени или наличие в анамнезе печеночной непереносимости лекарственных препаратов, что, по мнению исследователя, имеет медицинское значение

Дополнительные исследовательские задачи включают:

Исследовательские Задачи

- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на несвязанные с атаксией симптомы атаксии у субъектов с SCA после 8 недель лечения с помощью оценки по шкале INAS
- Оценить фармакокинетику BHV-4157 и рилузола, а также оценить их корреляцию с показателями клинического результата;
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо в тесте установки 9 колышков в лунки
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на инвалидность по Шкале Инвалидности Шихана (SDS)
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на исходы, касающиеся здоровья, при использовании EQ-5D
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на впечатление пациента о пользе применения при использовании PGI-C
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на впечатление клинического врача о пользе применения при использовании CGI-I
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо на активность в повседневной жизни, оцениваемую с помощью UHDRS-IV (функциональная субшкала UHDRS)
- Оценить корреляцию Генотипа SCA с лечебным эффектом
- В подгруппе с SCA7 провести предварительные оценки влияния BHV-4157 на офтальмологические оценки;
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо по Мозжечковой Нейропсихиатрической Рейтинговой Шкале (CNRS) и ее субобластям
- Сравнить эффективность BHV-4157 с плацебо в отношении когнитивной функции, измеренной по Мозжечковой Когнитивно-Аффективной Шкале Синдрома Шмахманна (CCAS)
- Сравнить влияние BHV-4157 с плацебо на изменение уровней BDNF и proBDNF в плазме

- Сравнить влияние BHV-4157 с плацебо на видеозаписанную оценку элемента походки (Элемент 1) SARA, что оценивается лицом, работающим с обезличенными данными

Дизайн исследования выглядит следующим образом:

Это исследование представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, двухгрупповое, плацебо-контролируемое, параллельногрупповое, исследование Фазы IIb/III, предназначенное для оценки сигналов безопасности, переносимости и эффективности в популяции пациентов со Спинаocerebellарной Атаксией (SCA). Субъекты будут рандомизированы для получения плацебо (QD) или BHV-4157 (140 мг QD), стратифицированы по диагнозу (генотипу) и исходной тяжести (Элемент Походки SARA  $\leq 4$  и  $>4$ ). Субъекты с генотипом SCA3 будут ограничены и будут составлять вплоть до приблизительно 10% от общей популяции, так что этот наиболее распространенный тип SCA не будет чрезмерно представлен.

Дозирование будет продолжаться в течение 8 недель. Субъекты вернутся в клинику через две недели после прекращения приема исследуемых лекарственных препаратов для последующего визита для наблюдения для оценки безопасности. Кроме того, субъектам, завершающим Фазу Рандомизации, будет предложено 48 недель открытого лечения, если PI посчитает, что открытое лечение обеспечивает приемлемый профиль польза/риск. Субъекты, согласившиеся войти в Фазу Продолжения, не будут обязаны очищаться от лекарственного средства или завершать последующий визит для наблюдения для оценки безопасности, а вместо этого должны продолжать дозирование, как указано в Фазе Продолжения. Субъекты, вступающие в Фазу Продолжения, получают свой первый Дополнительный Визит через четыре недели после визита на 8-й Неделе Фазы Рандомизации. Если между Фазой Рандомизации и Фазой Продолжения в дозировании происходит задержка в две недели или более, то субъектам необходимо будет завершить Базовый Визит при Продолжении. После этого субъекты будут проходить визиты каждые четыре недели на протяжении 12-и Недел этой фазы. Затем субъекты будут проходить визиты каждые 12 недель вплоть до 48-й Неделе этой фазы. Все субъекты будут проходить визит после обследования вслед за прекращением приема лекарственного средства через две недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства в Фазе Продолжения.

Субъекты будут получать плацебо (QD) или BHV-4157 (140 мг QD) в свободно заполненной капсуле.

Всем пациентам рекомендуется принимать это лекарственное средство один раз в день утром (примерно в одно и то же время каждый день), независимо от приема пищи. Если субъекты испытывают трудности с переносимостью утренней дозы (такие как, испытывающие седативные ощущения), то исследователь может разрешить субъекту переключиться на дозирование в ночное время (и задокументировать это изменение).

В Таблицах 1-7 ниже приведены данные из Примера 1.

Таблица 1

СТАБИЛЬНЫЕ Субъекты, определенные с помощью SCR-to-BLSARA в пределах 1 точки#

Стабильная базовая линия определена как Общие баллы SARA при скрининге и базовая линия в пределах групповой медианы 1 точки, включающей 63 субъекта (49% общего образца)

|                         | <b>BHV-4157</b> | <b>Плацебо</b>  | <b>Δ Групп Btw [95% CI]</b> | <b>Определение Реакции</b> | <b>BHV-4157</b> | <b>Плацебо</b> | <b>*p-значение</b> |
|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| Общее SARA СТАБИЛЬНОЕ   | -0,9<br>(n=34)  | -0,50<br>(n=29) | -0,39<br>[-1,2 - 0,45]      | ≥ 3 точек                  | 24%             | 3,4%           | 0,03               |
| Общее SARA НЕСТАБИЛЬНОЕ | -0,87<br>(n=28) | -1,49<br>(n=38) | -0,62<br>[-0,61 - 1,85]     | ≥ 1 точки                  | 59%             | 41%            | 0,21               |

*\*, точный тест фишера без коррекции для множественных сравнений*

|                            | <u>СТАБИЛЬНОЕ</u>          |                           | <u>НЕСТАБИЛЬНОЕ</u>        |                           |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                            | <b>BHV-4157<br/>(n=34)</b> | <b>Плацебо<br/>(n=29)</b> | <b>BHV-4157<br/>(n=28)</b> | <b>Плацебо<br/>(n=38)</b> |
| Общий SARA                 | -0,90                      | -0,50                     | -0,87                      | -1,49                     |
| Аксиальный SARA [#1-4]     | -0,27                      | 0,18                      | -0,46                      | -0,48                     |
| Аппендикулярный SARA [4-8] | -0,36                      | -0,44                     | -0,15                      | -0,69                     |

*#, ≤ 1 точки на Обирий балл 1 SARA*

Таблица 2

Популяция, выбранная на основании Опыта Центра/Оценщиков

Центры, выбранные на основании того, что Главный Исследователь завершил две декады исследования атаксии и Pls являются оценщиками, представляют 72 субъекта (55% от общего образца)

|                               | <b>BHV-4157<br/>(n=37)</b> | <b>Плацебо<br/>(n=35)</b> | <b>Δ Групп Btw [95% CI]</b> |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Общий SARA                    | -1,37                      | -0,97                     | -0,40 [-1,3 - 0,52]         |
| Походка [#1]                  | -0,14                      | -0,06                     | -0,08 [-0,29 - 0,14]        |
| Аксиальные<br>Элементы [#1-4] | -0,47                      | -0,05                     | -0,52 [-1,1 - 0,07]         |
| Аппендикулярные<br>[#5-8]     | -0,52                      | -0,68                     | -0,16 [-0,39 - 0,72]        |

\*, аналитическая модель, идентичная первичной, представляющей средниеLS

| <b>Определение<br/>Реакции</b> | <b>BHV-4157</b> | <b>Плацебо</b> | <b>*р-значение</b> |
|--------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|
| ≥ 3 точек                      | 21,6%           | 5,7%           | 0,09               |
| ≥ 1 точки                      | 51,4%           | 31,4%          | 0,10               |

\*, точный тест фишера без коррекции для множественных сравнений

Таблица 3

Популяция, выбранная на основании Опыта Центра/Оценщиков

|                               | <b>BHV-4157<br/>(n=37)</b> | <b>Плацебо<br/>(n=35)</b> | <b>Δ Групп Btw [95% CI]</b> |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Общий SARA                    | -1,37                      | -0,97                     | -0,40 [-1,3 - 0,52]         |
| Походка [#1]                  | -0,14                      | -0,06                     | -0,08 [-0,29 - 0,14]        |
| Аксиальные<br>Элементы [#1-4] | -0,47                      | -0,05                     | -0,52 [-1,1 - 0,07]         |
| Аппендикулярные<br>[#5-8]     | -0,52                      | -0,68                     | -0,16 [-0,39 - 0,72]        |

\*, аналитическая модель, идентичная первичной, представляющая средниеLS

- Принимая отличие от вышеприведенных данных за истину, потребуется 500 субъектов на группу для обеспечения 90% мощности для рандомизированного контролируемого исследования
- Исследование этого объема неприемлемо для орфанного показания и демонстрирует изменения в детектировании сигналов на 8 неделях
- Эффекты плацебо могут аннулировать в долгосрочной перспективе
- Лонгитюдная когорта может быть сравнена с Когортой Естественного Течения для демонстрации нейропротекторных эффектов

Таблица 4

**Exposure Proxy: Вес (более легкий)**

- Образец, разделенный по среднему весу ( $\leq 76,4$  кг vs  $>76,4$  кг)
- Более легкая медиана имела необработанную предварительную оценку на 40% больше воздействия (при использовании немоделированных данных) и исследования Фазы 1 показывают корреляцию веса с воздействием

| Более легкая медиана           | BHV-4157 (n=27) | Плацебо (n=39) | $\Delta$ Групп Btw [95% CI] |
|--------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|
| Общий SARA*                    | -1,38           | -0,89          | -0,50 [-1,6 - 0,60]         |
| Аксиальные Элементы [1-4]      | -0,85           | -0,49          |                             |
| Аппендикулярные Элементы [5-8] | -0,69           | -0,46          |                             |

| Изменение в Общем Балле SARA |              |              |                        | Анализ данных пациентов, ответивших на лечение |          |         |             |
|------------------------------|--------------|--------------|------------------------|------------------------------------------------|----------|---------|-------------|
| Образец Эффективности и      | BHV-4157     | Плацебо      | $\Delta$ SARA [95% CI] | Определение Реакции                            | BHV-4157 | Плацебо | P-значение* |
| Все Более Легкие Субъекты    | -1,38 (n=27) | -0,89 (n=39) | -0,50 [-1,6 - 0,60]    | $\geq 3$ точки во Всех Субъектах (n=65)        | 33%      | 18%     | 0,24        |

|                      |                 |                 |       |                                         |     |    |      |
|----------------------|-----------------|-----------------|-------|-----------------------------------------|-----|----|------|
| СТАБИЛЬНАЯ Подгруппа | -1,18<br>(n=19) | -0,35<br>(n=17) | -0,83 | ≥ 3 точки в Сайтах со стажем (n=36)     | 26% | 0  | 0,05 |
| ЭКСП Сайты           | -1,64<br>(n=18) | -0,61<br>(n=19) | -1,03 | ≥ 3 точки в Стабильных Субъектах (n=36) | 39% | 5% | 0,02 |

*\*, точный тест фишера без коррекции для множественных сравнений*

Таблица 5

**Exposure Proxy: Вес (более легкий)**

- Изучение PGIC и CGI - нет корреляции или тенденции в общей популяции или общей субпопуляции
- Тенденции в более легком образце (из общего сегмента и среди сайтов со стажем)

| CGI                    | Образец                    | BHV-4157   | Плацебо    |
|------------------------|----------------------------|------------|------------|
| Любое Улучшение        | Более легкий               | 64% (n=22) | 45% (n=29) |
| Значительное Улучшение | “                          | 27%        | 7%         |
| Любое Улучшение        | Более легкий в ЭКСП сайтах | 60% (n=15) | 33% (n=12) |
| Значительное Улучшение | “                          | 14%        | 3%         |

| PGI                                                                                       | Образец      | BHV-4157   | Плацебо    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|------------|
| Любое Улучшение                                                                           | Более легкий | 34% (n=23) | 20% (n=29) |
| «Более хорошее и Определенное Улучшение, что привело к реальной и перспективному отличию» | “            | 17%        | 0          |

|                                 |                            |            |           |
|---------------------------------|----------------------------|------------|-----------|
| Любое Улучшение                 | Более легкий в ЭКСП сайтах | 45% (n=16) | 8% (n=12) |
| Более хорошее и Определенное... | “                          | 19%        | 0         |

Таблица 6

**Пол как доверенность для Воздействия**

- Женщины, имеющие большую, могут иметь приблизительно на 50% большее воздействие на основе данных Фазы 1 (с/w Rilutek USPI)

|                      | <b>Изменение в Общем Балле SARA</b> |                 | <b>Анализ данных пациентов, ответивших на лечение</b> |          |         |
|----------------------|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|----------|---------|
| Женщины              | BHV-4157                            | Плацебо         | Определение Реакции                                   | BHV-4157 | Плацебо |
| Все Субъекты         | -1,08<br>(n=31)                     | -0,83<br>(n=36) | ≥ 3 точек во Всех Субъектах<br>(n=67)                 | 32%      | 17%     |
| СТАБИЛЬНАЯ Подгруппа | -1,33<br>(n=18)                     | -0,40<br>(n=15) | ≥ 3 точек в Сайтах со стажем<br>(n=33)                | 39%      | 0       |
| Опыт Сайтов          | -1,15<br>(n=20)                     | -0,64<br>(n=18) | ≥ 3 точек в Стабильных Субъектах<br>(n=38)            | 35%      | 6%      |

Таблица 7

**Пол как доверенность для Воздействия**

| Субъекты-Женщины в Стабильной Подгруппе |                    |                   | Субъекты-Женщины в Группе со Стажем |                    |                   |
|-----------------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------------|-------------------|
| Определение Реакции                     | BHV-4157<br>(n=18) | Плацебо<br>(n=15) | Определение Реакции                 | BHV-4157<br>(n=17) | Плацебо<br>(n=18) |
| ≥ 3 точки                               | 39%                | 0                 | ≥ 3 точки                           | 41%                | 6%                |

|           |     |     |           |     |     |
|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|
| ≥ 1 точки | 67% | 33% | ≥ 1 точки | 71% | 28% |
|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----|

## ПРИМЕР 2

В этом примере описывается исследование под названием: Промежуточный Анализ Фазы Продолжения Исследования BHV4157-201: Рандомизированное Двойное Слепое Плацебо-контролируемое Исследование Фазы IIb/III Трорилузола (BHV-4157) у Взрослых Субъектов со Спинаocerebellарной Атаксией с последующей 96-Недельной Открытой Фазой Продолжения.

### **Введение/Предыстория:**

Наследственные Спинаocerebellарные Атаксии (SCA) представляют собой прогрессирующие нейродегенеративные расстройства, которые клинически характеризуются прогрессирующей атаксией и приписываются различным аутосомно-доминантным генетическим мутациям. В настоящее время нет никаких одобренных FDA лекарственных препаратов для этого изнурительного расстройства, и лечение остается поддерживающим. Общие симптоматические проявления SCA могут отражать общую патологию, затрагивающую клеточные волокна Пуркинье мозжечка. Предыдущие исследования показывают, что рилузол, используя различные механизмы, включая модуляцию глутамата, может улучшить ряд генетически детерминированных атаксий, потенциально влияя на возбудимость Пуркинье. Трорилузол (BHV-4157; ранее тригрилузол) представляет собой новое пролекарство рилузола. Продолжающееся исследование Фазы IIb/III, BHV4157-201, основано на доклинических и клинических исследованиях, которые предполагают роль трорилузола в потенциальном лечении SCA.

Как сообщалось ранее, в первичном анализе с 8-недельной Фазы Рандомизации исследования трорилузол показал количественное улучшение общего балла по Шкале для обследования и оценки Атаксии (SARA) на 8-й Неделе, но не соответствовал критериям исследования в дифференциации от плацебо; однако ретроспективные анализы показали тенденции в терапевтической пользе в соответствующих подгруппах (напр., тех, в которых прогнозировалась более высокая экспозиция, тех, в которых были стабильные базовые баллы SARA до рандомизации). Кроме того, данные, полученные на фазе рандомизации исследования, свидетельствуют о систематической разнице в реакции между аппендикулярными элементами и аксиальными элементами SARA. Когда первичный аналитический метод был применен к осевым элементам и аппендикулярным элементам отдельно, аппендикулярные элементы оказываются особенно чувствительными к эффекту плацебо. На сегодняшний день все субъекты имели возможность завершить визит на 24-й Неделе для долгосрочной, открытой фазы

продолжения исследования. В этой презентации представлены результаты по курсу для популяции вплоть до 48-й Недели.

#### **Дизайн Исследования:**

BHV4157-201 представляет собой продолжающееся многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, двухгрупповое, плацебо-контролируемое, параллельногрупповое исследование Фазы IIb/III, предназначенное для оценки безопасности, переносимости и эффективности в популяции пациентов со Спинocereбеллярной Атаксией (SCA). Исследование состоит из двух периодов: 8-недельного периода рандомизации, за которым следует 96-недельный открытый период продолжения. Что касается ключевых критериев вступления, то субъектами были амбулаторные пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет включительно с известным или предполагаемым диагнозом следующих наследственных атаксий: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 и SCA10. Все субъекты прошли генетическое тестирование для подтверждения диагноза наследственной атаксии. Основной целью исследования является сравнение эффективности тропилузола с плацебо в отношении симптомов атаксии у пациентов с SCA, измеренных по общему баллу Шкалы для Обследования и Оценки Атаксии (SARA). Второстепенные цели включают оценки функциональной инвалидности, связанных с SCA симптомов, не относящихся к атаксии, глобального функционирования, показателей, основанных на характеристиках атаксии, и нейропсихиатрического и когнитивного функционирования.

В течение 8-недельной Фазы Рандомизации исследования, которая была завершена, рандомизировали 141 субъекта в отношении 1:1 для получения либо BHV-4157 (140 мг ежедневно), либо плацебо. Субъектам, завершившим Фазу Рандомизации, предлагалось приблизительно 96 недель открытого лечения, при условии, что исследователь посчитал, что открытое лечение даст приемлемый профиль польза/риск. 131 субъект вступил в Фазу Продолжения исследования, которая в настоящее время продолжается.

#### **Результаты:**

Протекающая открытая фаза продолжения BHV4157-201 имеет высокие показатели участия (99% из тех, кто завершил фазу двойной слепой рандомизации; N=131), и пациенты, которые завершили лечение вплоть до 48 недели, демонстрируют постоянное улучшение по сравнению с 8-й Неделью и базовой линией. Промежуточные анализы, основанные на адаптациях дизайна, описанных выше, показывают последовательное изменение балла для аксиальных элементов SARA (модифицированной SARA) для всех пролеченных пациентов в различные моменты

времени по сравнению с базовой рандомизацией (Таблица 8). Примечательно, что на 24-й, а также 48-й неделе субъекты имели снижение -0,40 (STDV=1,17 и 1,08 соответственно) в баллах модифицированной SARA. Включая анализ через 8 недель и 36 недель, эти улучшения были несколько выше у пациентов, имеющих более низкий вес и женский пол. Смотри также Таблицы 9-14, в которых показаны баллы для различных подгрупп.

Таблица 8: Изменение модифицированной SARA от Базовой Рандомизации - Все Пациенты

| Период Времени | N   | Сред изменение SARA (SD) |
|----------------|-----|--------------------------|
| 8 недель       | 126 | -0,4 (1,50)              |
| 24 недели      | 113 | -0,3 (1,35)              |
| 36 недель      | 102 | -0,1 (1,30)              |
| 48 недель      | 96  | -0,0 (1,44)              |

Таблица 9: Изменение модифицированной SARA от Базовой Рандомизации - Подгруппа с Низким Весом

| Период Времени | N  | Изменение мод SARA (SD) |
|----------------|----|-------------------------|
| 8 недель       | 63 | -0,6 (1,56)             |
| 24 недели      | 58 | -0,5 (1,44)             |
| 36 недель      | 54 | -0,3 (1,34)             |
| 48 недель      | 50 | -0,2 (1,41)             |

Таблица 10: Изменение модифицированной SARA от Базовой Рандомизации - Женская Подгруппа

| Период Времени | N  | Изменение мод SARA (SD) |
|----------------|----|-------------------------|
| 8 недель       | 64 | -0,3 (1,48)             |
| 24 недели      | 59 | -0,4 (1,32)             |
| 36 недель      | 54 | -0,1 (1,41)             |
| 48 недель      | 50 | -0,1 (1,50)             |

Таблица 11: Изменение модифицированной SARA от Базовой Рандомизации - по SCA1 & SCA2

| Период Времени | N  | Изменение мод SARA (SD) |
|----------------|----|-------------------------|
| 8 недель       | 65 | -0,5 (1,47)             |
| 24 недели      | 60 | -0,4 (1,45)             |
| 36 недель      | 57 | -0,1 (1,20)             |
| 48 недель      | 54 | 0,1 (1,44)              |

Таблица 14: Изменение модифицированной SARA от Базовой Рандомизации - по He-SCA1 & SCA2

| Период Времени | N  | Изменение мод SARA (SD) |
|----------------|----|-------------------------|
| 8 недель       | 58 | -0,3 (1,58)             |
| 24 недели      | 53 | -0,3 (1,24)             |
| 36 недель      | 45 | -0,1 (1,44)             |
| 48 недель      | 42 | -0,2 (1,44)             |

Наблюдаемые изменения обеспечивают последовательное устойчивое улучшение или отсутствие снижения баллов модифицированной SARA во все периоды времени и в разных подгруппах (низкий вес и женщины наводят на мысль о реакции доза/вес). Это изменение также контрастирует с увеличением аксиального балла SARA на +0,99 (STDV =2,04), как описано в исследовании естественного развития болезни, проведенном Ashizawa et al с течение 1 года (1). Из полученной минимальной клинически значимой разницы (MCID) 0,75 эти наблюдаемые изменения при лечении трорилузолом приводят к выводу о преимуществе, превышающем MCID.

#### **Выводы:**

Исследования SCA предполагают механистическую роль глутаматного модулятора трорилузола в лечении пациентов с наследственной спиноцереbellарной атаксией. Предварительные анализы, включая данные как из фазы рандомизации, так и из долгосрочной фазы продолжения исследования BHV4157-201, предполагают устойчивую, клинически значимую пользу от лечения трорилузолом в отношении естественного прогрессирования заболевания во все периоды наблюдения. В то время как исследование естественного развития болезни, проведенное Ashizawa et al в течение 1 года, показывает приблизительно +1 пункт ухудшения аксиального балла SARA у

пациентов с наследственными атаксиями, текущее продолжающееся исследование показывает -0,1 пункт улучшения аксиального балла SARA у участников исследования через 6 месяцев и отсутствие снижения через 48 недель. Смотри Ashizawa T, Figueroa K, Perlman S, Gomez C, Wilmot G, Schmahmann J, Ying S, Zesiewicz T, Paulson H, Shokkottai V, Bushara K, Kuo S, Geschwind M, Xia G, Mazzoni P, Krischer J, Cuthbertson D, Holbert A, Ferguson J, Pulst S, Subramony S. Clinical characteristics of patients with spinocerebellar ataxias 1, 2, 3 and 6 in the US; a prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 177. Эти тенденции согласуются с результатами двух предыдущих положительных исследований с использованием активного метаболита тропилузола. Смотри Ristori G, Romano S, Visconti A, Cannoni S, Spadaro M, Frontali M, Pontieri FE, Vanacore N, Salvetti M. Riluzole in cerebellar ataxia: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Neurology.* 2010;74(10):839-45; и Romano S, Coarelli G, Marcotulli C, Leonardi L, Piccolo F, Spadaro M, Frontali M, Ferraldeschi M, Vulpiani MC, Ponzelli F, Salvetti M, Orzi F, Petrucci A, Vanacore N, Casali C, Ristori G. Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):985-91. Epub 2015/09/01. doi: 10.1016/s1474-4422(15)00201-x. PubMed PMID: 26321318. Основываясь на совокупности этих данных и благоприятном профиле переносимости тропилузола, Заявитель считает, что тропилузол может принести пользу пациентам с SCA, и инициирует дальнейшие клинические испытания с этим исследуемым агентом. Улучшения дизайна исследования будут включены в будущие исследования, основанные на нашем опыте исследования Фазы 2, включая использование модифицированной шкалы SARA, улучшенные процедуры обучения эксперта-оценщика, обогащение исследуемой популяции определенными генотипами и расширение конечных точек исследования.

### ПРИМЕР 3

В этом примере описывается дальнейший анализ исследования Примера 1. Были получены баллы SASA, которые представлены в Таблице 15 ниже. Можно видеть, что Модифицированная SARA ослабляет эффект плацебо и смещает разницу в пользу BHV-4157 («все SCA»). Различия немного больше в SCA1&SCA2, но комбинация стабильности и подтипа SCA1+2 дает самую большую разницу между BHV-4157 и плацебо. В Таблице 16 показано восьминедельное изменение от базовой линии. Для обогащенных генотипов стабильная группа 2 показала изменение в балле SARA 0,24 (-0,387 - -0,083), а стабильная группа 1 показала изменения в балле SARA 0.20 (-0,286 - -0,083).

Таблица 15

| Визит            | Общий SARA               |        | Модифицированный SARA   |                        |             |           |                           |           |                           |        |
|------------------|--------------------------|--------|-------------------------|------------------------|-------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|--------|
|                  | BHV                      | PBO    | Все SCA                 |                        | SCA1 и SCA2 |           |                           |           |                           |        |
|                  |                          |        | BHV                     | PBO                    | BHV         | PBO       | Стабильный<br>(-1<diff<1) |           | Стабильный<br>(-1<diff<1) |        |
|                  |                          |        |                         |                        |             |           | BHV                       | PBO       | BHV                       | PBO    |
| Май-18           |                          |        |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| Базовая<br>линия |                          |        | n=71<br>4,127<br>2,177  | n=68<br>4,426<br>2,268 |             |           |                           |           |                           |        |
|                  | n=139<br>14,230<br>4,465 |        | n=139<br>4,426<br>2,212 |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| неделя<br>8 Δ    | n=63                     | n=68   | n=63<br>-               | n=68<br>-              | n=33<br>-   | n=36<br>- | n=31<br>-                 | n=27<br>- | n=14<br>-                 | n=12   |
| Среднее          | -0,810                   | -1,103 | 0,429                   | 0,382                  | 0,424       | 0,361     | 0,387                     | 0,148     | 0,286                     | -0,083 |
| SD               | 1,765                    | 2,282  | 0,946                   | 1,305                  | 1,062       | 1,457     | 0,955                     | 1,134     | 0,914                     | 1,379  |
| StdChg           | 0,459                    | 0,483  | 0,453                   | 0,293                  | 0,399       | 0,248     | 0,405                     | 0,131     | 0,313                     | 0,060  |
| Сент-17          |                          |        |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| неделя<br>8 Δ    | n=63                     | n=68   |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| Среднее          | -0,810                   | -1,106 |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| SD               | 1,765                    | 2,322  |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |
| StdChg           | 0,459                    | 0,456  |                         |                        |             |           |                           |           |                           |        |

Таблица 16

ИЗМЕНЕНИЕ НА 8ой НЕДЕЛЕ ОТ БАЗОВОЙ ЛИНИИОбогащенные Генотипы

|                   | <u>Общий SARA</u> | <u>Модиф SARA</u> | <u>Стабильный 1</u> | <u>Стабильный 2</u> |
|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Значение -</b> | -0,81             | -0,429            | -0,387              | -0,286              |
| <b>BHV-4157</b>   |                   |                   |                     |                     |

|                   |        |        |        |        |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Значение -</b> | -1,103 | -0,382 | -0,148 | -0,083 |
| <b>Плацебо</b>    |        |        |        |        |

СТАБИЛЬНЫЙ 1 = 1 единица изменяется между Базовой линией и Скрининговой общей SARA

СТАБИЛЬНЫЙ 2 = 2 единицы изменяется между базовой линией и Скрининговой общей SARA

#### ПРИМЕР 4

Клиническое исследование проводится со следующими параметрами. Для получения дополнительной информации см. Идентификатор ClinicalTrials.gov NCT03701399, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

#### BHV-4157 у Взрослых Субъектов со Спинаocereбеллярной Атаксией.

Целью настоящего исследования является сравнение эффективности BHV-4157 (200 мг один раз в день) с плацебо после 48 недель лечения у субъектов со спиноocereбеллярной атаксией (SCA).

| <u>Состояние</u>                    | <u>Вмешательство</u> | <u>Фаза</u> |
|-------------------------------------|----------------------|-------------|
| Спинаocereбеллярные Атаки           | Лекарственное        | Фаза 3      |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 1  | средство: тропилузол |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 2  | Лекарственное        |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 3  | средство: Плацебо    |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 6  |                      |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 7  |                      |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 8  |                      |             |
| Спинаocereбеллярная Атаксия Типа 10 |                      |             |

|                             |                                                                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <u>Тип Исследования:</u>    | Интервенционное                                                            |
| <u>Дизайн Исследования:</u> | Распределение: Рандомизированное                                           |
|                             | Модель Вмешательства: Параллельное Назначение                              |
|                             | Маскировка: Тройная (Участник, Поставщик Медицинских Услуг, Исследователь) |
|                             | Основная Цель: Лечение                                                     |

Официальное Название: Фаза III, Долгосрочное, Рандомизированное, Двойное слепое, Плацебо-контролируемое Исследование BHV-4157 у Взрослых Субъектов Со Спинаocerebellарной Атаксией

Первичные Итоговые Показатели:

1. Изменение общего балла Модифицированной Шкалы для Обследования и Оценки Атаксии (SARA) BHV-4157 по сравнению с плацебо по симптомам атаксии у субъектов со спиноocerebellарной атаксией (SCA) Типа 1 и Типа 2 после 48 недель лечения.

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Изменение общего балла Модифицированной Шкалы для Обследования и Оценки Атаксии (SARA) BHV-4157 по сравнению с плацебо по симптомам атаксии у субъектов со спиноocerebellарной атаксией (SCA) Типа 1 и Типа 2 после 48 недель лечения.

Вторичные Итоговые Показатели:

2. Изменение общего балла, измеренное по Модифицированной Шкале для Обследования и Оценки Атаксии BHV-4157 по сравнению с плацебо по симптомам атаксии у субъектов со спиноocerebellарной атаксией (SCA) любого генотипа после 48 недель лечения

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Изменение общего балла, измеренное по Модифицированной Шкале для Обследования и Оценки Атаксии BHV-4157 по сравнению с плацебо по симптомам атаксии у субъектов со спиноocerebellарной атаксией (SCA) любого генотипа после 48 недель лечения. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

3. Оценить безопасность и переносимость BHV-4157 у субъектов с SCA путем измерения частоты и тяжести нежелательных явлений и прекращения приема в связи с нежелательными явлениями. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

4. Измерение изменения общего балла BHV-4157 по сравнению с плацебо на впечатление пациента о пользе с помощью Шкалы Впечатлений Пациента о Функциях и Активности в Повседневной Жизни (PIFAS).

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения общего балла BHV-4157 по сравнению с плацебо на впечатление

пациента о пользе с помощью Шкалы Впечатлений Пациента о Функциях и Активности в Повседневной Жизни (PIFAS). [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

5. Измерение изменения в Шкале Усталости Neuro-QOL при сравнении BHV-4157 с плацебо по ежедневной усталости и активности.

Снижение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения в Шкале Усталости Neuro-QOL при сравнении BHV-4157 с плацебо по ежедневной усталости и активности. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

6. Измерить изменение функции и активности верхних конечностей, измеренное по Шкале Верхних Конечностей Neuro-QOL для BHV-4157 по сравнению с плацебо

Снижение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения функции и активности верхних конечностей, измеренное по Шкале Верхних Конечностей Neuro-QOL для BHV-4157 по сравнению с плацебо. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

7. Измерить изменение мобильности и активности нижних конечностей, измеренное по шкале Мобильности нижних Конечностей Neuro-QOL для сBHV-4157 по сравнению с плацебо

Снижение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения мобильности и активности нижних конечностей, измеренное по шкале Мобильности нижних Конечностей Neuro-QOL для сBHV-4157 по сравнению с плацебо. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

8. Измерить изменение во времени при сравнении BHV-4157 с плацебо на впечатление клинического врача об общем функционировании с помощью Шкалы Клинического Общего Впечатления - Общего Улучшения (CGI-I)

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения во времени при сравнении BHV-4157 с плацебо на впечатление клинического врача об общем функционировании с помощью Шкалы Клинического Общего Впечатления - Общего Улучшения (CGI-I). [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

9. Измерить изменение во времени при сравнении BHV-4157 с плацебо на впечатление пациента от общего функционирования, измеренное по Шкале Общего Впечатления Пациента (PGI)

Снижение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения во времени при сравнении BHV-4157 с плацебо на впечатление

пациента от общего функционирования, измеренное по Шкале Общего Впечатления Пациента (PGI). [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

10. Сравнить изменения активности в повседневной жизни, измеренное по Шкале Активности в Повседневной Жизни из Шкалы Оценки Атаксии Фридрейха (FARS-ADL) для BHV-4157 по сравнению с плацебо

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Сравнение изменения активности в повседневной жизни, измеренное по Шкале Активности в Повседневной Жизни из Шкалы Оценки Атаксии Фридрейха (FARS-ADL) для BHV-4157 по сравнению с плацебо. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

11. Измерить изменения в ежедневном функционировании с помощью Шкалы Функциональной Стадийности Атаксии из Шкалы Оценки Атаксии Фридрейха (FARS-FUNC) для BHV-4157 по сравнению с плацебо

Увеличение общего балла указывает на ухудшение симптомов заболевания. Измерение изменения в ежедневном функционировании с помощью Шкалы Функциональной Стадийности Атаксии из Шкалы Оценки Атаксии Фридрейха (FARS-FUNC) для BHV-4157 по сравнению с плацебо. [Временные Рамки: от Базовой линии до 48-й недели]

Предполагаемая Численность:

230 участников

Группы

Вмешательства / лечение

Экспериментальная: Группа 1: BHV-4157  
BHV-4157 / тропирузол 200мг РО

Лекарственное средство: тропирузол  
200мг РО

Плацебо Компаратор: Группа 2: Плацебо  
Плацебо 200мг РО

Лекарственное средство: Плацебо  
200мг РО

Пригодность

Возраст, Пригодный для Исследования: от 18 Лет до 75 Лет (Взрослые, Пожилые)

Пол, Пригодный для Исследования: Все

Прием Здоровых Волонтеров: Нет

Критерии

Критерии Включения:

а. Субъекты с известным или предполагаемым диагнозом следующих специфических наследственных атаксий: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 и SCA10.

і. Субъект имеет клинические доказательства, подтверждающие диагноз одного из вышеупомянутых генотипов SCA, но не имеет производимых результатов тестирования в сертифицированной CLIA лаборатории ни от одного члена семьи, ни для него самого, и субъект должен быть готов пройти такое тестирование, чтобы подтвердить диагноз SCA (в этом случае центр должен дожидаться результатов генотипического тестирования до рандомизации). b. Способность пройти 8 метров без помощи человека (трости и другие приспособления разрешены).

с. Общий балл SARA скрининга  $\geq 8$ . d. Определяется исследователем как стабильный с медицинской точки зрения на Базовой линии/при рандомизации, оцениваемый по анамнезу болезни, медицинскому осмотру, результатам лабораторных исследований и электрокардиограмме. Субъекты должны быть физически способны, как ожидается, исследование в соответствии с разработанным планом.

е. Субъекты должны обладать адекватными слуховыми, зрительными и языковыми навыками для выполнения оценок SARA и других нейропсихиатрических тестов и интервью, как указано в протоколе.

#### Критерии Исклучения:

1. Балл MMSE  $< 24$ .
2. Любое медицинское состояние, отличное от одной из наследственных атаксий, указанных в критериях включения, которое может существенно повлиять на симптомы атаксии у субъектов (например, алкоголизм, дефицит витаминов, рассеянный склероз, сосудистое заболевание, опухоли, паранеопластическое заболевание, травма головы, идиопатическая поздняя атаксия, мультисистемная атрофия) или которое может затруднить оценку симптомов атаксии (например, инсульт, артрит).
3. Общий балл SARA  $> 30$  пунктов при скрининге.
4. Инсульт в клиническом анамнезе.
5. Субъекты с ослабленным иммунитетом.
6. Активное заболевание печени или наличие в анамнезе печеночной непереносимости лекарственных препаратов, что, по мнению исследователя, имеет медицинское значение.

#### Дизайн Исследования и Результаты

Исследование проводится в соответствии с протоколами, которые могут быть разработаны специалистами в этой области техники. Исследуемые субъекты проходят лечение в соответствии с протоколами, и их состояние оценивается с учетом первичных и вторичных итоговых критериев в соответствии с процедурами медицинской практики, известными специалистам в данной области техники.

#### ПРИМЕР 5

Лекарственный продукт в дозированной форме твердой желатиновой капсулы для перорального введения в количестве 140 мг BNH-4157, имеющий композицию, изложенную ниже, получают методиками, известными специалистам в данной области техники.

| <b>Компонент</b>                                  | <b>Функция</b>        | <b>Содержание на Капсулу</b> |
|---------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Лекарственная Субстанция                          | Активный ингредиент   | 140 мг                       |
| Маннит                                            | Связующее/Наполнитель | 76,1 мг                      |
| Микрокристаллическая целлюлоза + дикальция фосфат | Связующее/Наполнитель | 30,08 мг                     |
| Микрокристаллическая целлюлоза                    | Связующее/Наполнитель | 24,16 мг                     |
| Гидроксипропил целлюлоза                          | Связующее/Наполнитель | 7,09 мг                      |
| Кросповидон                                       | Дезинтегрант          | 13,09 мг                     |
| Коллоидный диоксид кремния                        | Глидант               | 1,94 мг                      |
| Магния стеарат (растительного происхождения)      | Лубрикант             | 1,94 мг                      |

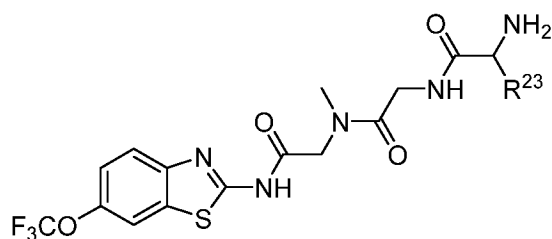
Во всей этой заявке ссылки на различные публикации приведены по имени автора и дате, а также по номеру патента или номеру публикации патента. Раскрытие информации в этих публикациях таким способом включено в настоящую заявку в их полном объеме путем ссылки так, чтобы более полно описать состояние уровня техники, известного специалистам в этой области на дату изобретения, описанного и заявленного в настоящем документе. Однако цитирование ссылки в настоящем документе не должно

толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

Специалисты в данной области техники распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются относящимися к области применения настоящего изобретения и подпадают под следующую формулу изобретения. Например, в соответствии с настоящим изобретением предполагается, что комбинированная терапия с использованием пролекарства рилузола и других терапевтических агентов может быть использована для лечения атаксии и других сопутствующих заболеваний. Кроме того, могут быть использованы пролекарства рилузола, отличные от тех, которые конкретно описаны в описании и Примерах в настоящем документе. Кроме того, предполагается, что конкретные элементы в списках элементов или группы подмножеств элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, группами подмножеств элементов или более крупными группами элементов независимо от того, имеется ли в настоящем документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

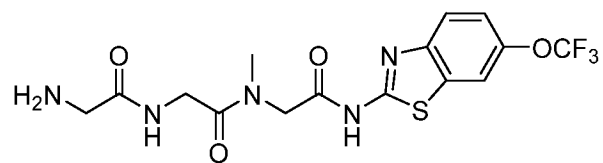
1. Способ лечения атаксии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества пролекарства рилузола.
2. Способ по п. 1, в котором атаксия представляет собой одну или более из атаксии Фридрейха, Атаксии-телеангиэктазии, Аутосомно-рецессивной атаксии с глазодвигательной апраксией 1-го типа, Аутосомно-рецессивной атаксии с глазодвигательной апраксией 2-го типа, Спинocerebellарной атаксии с аксональной нейропатией, Абеталипопротеинемии, Атаксии с дефицитом изолированного витамина Е, болезни Рефсума и Церебротендинозного ксантоматоза.
2. Способ по п. 1, в котором атаксия представляет собой Спинocerebellарную атаксию, выбранную из SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8 и SCA10.
3. Способ по п. 2, в котором атаксия представляет собой одну или несколько атаксий, связанных с транслированными экспансиями повторов GAG, атаксию, связанную с транслированными экспансиями повторов в некодирующих областях, или атаксию, связанную с точечными мутациями.
4. Способ по п. 1, в котором атаксия представляет собой атаксию с множественной системной атрофией или спорадическую приобретенную атаксию.
5. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



и его фармацевтически приемлемые соли, где:

R<sup>23</sup> выбирается из группы, состоящей из H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CCH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Ph, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>(циклогексил), CH<sub>2</sub>(4-ОН-Ph), (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(NH<sub>2</sub>)NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>(3-индол), CH<sub>2</sub>(5-имидазол), CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> и CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

6. Способ по п. 5, в котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



7. Способ по п. 1, в котором лечение обеспечивает улучшение общего балла SARA пациента по меньшей мере на 0,8, или 0,9, или 1,0, или 1,1, или 1,2, или 1,3, или 1,4, или 1,5, или 1,6, или 1,7, или 1,8, или 1,9, или 2,0, или больше.

8. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке от около 17,5 до 200 мг в день.

9. Способ по п. 8, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке около 17,5, или 35, или 70, или 100, или 140, или 200 мг в день.

10. Способ по п. 9, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозе 200 мг один раз в день.

11. Способ по п. 9, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозе 140 мг один раз в день.

12. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту один раз в день.

13. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту два раза в день.

14. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в форме капсулы.

15. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в форме таблетки.

16. Способ по п. 1, в котором пролекарство рилузола вводят пациенту в течение от около 8 недель до 48 недель.

17. Набор для лечения пациента, страдающего атаксией, где набор включает:
- (a) пролекарство рилузола; и
  - (b) инструкции по введению пролекарства рилузола способом по любому из пп. 1-21.

18. Набор по п. 17 в котором пролекарство имеет следующую формулу:

