

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202092944** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2021.03.22

(51) Int. Cl. *A61K 47/20* (2006.01)  
*A61K 47/26* (2006.01)  
*A61K 31/428* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.26

**(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ РАСПАДАЮЩИХСЯ ТАБЛЕТОК РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 62/677,018; 62/739,774

(32) 2018.05.27; 2018.10.01

(33) US

(86) PCT/US2019/034081

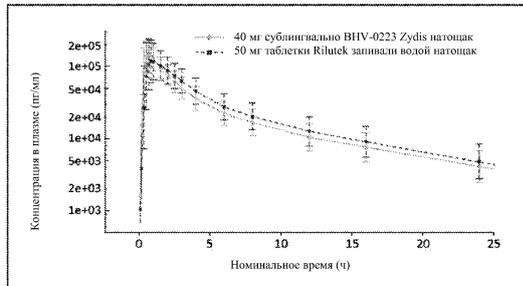
(87) WO 2019/231865 2019.12.05

(71) Заявитель:  
**БИОХЭВЕН ФАРМАСЬЮТИКЭЛ  
ХОЛДИНГ КОМПАНИ ЛТД. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Корик Владимир, Берман Роберт,  
Куреши Ирфан (US)**

(74) Представитель:  
**Костюшенкова М.Ю., Угрюмов  
В.М., Христофоров А.А., Гизатуллин  
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Строкова  
О.В., Лебедев В.В., Джермакян Р.В.,  
Парамонова К.В. (RU)**

(57) Раскрыты способы лечения заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли, в виде пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся лекарственной формы. Также раскрыты фармацевтические композиции и наборы.



**A1**

**202092944**

**202092944**

**A1**

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ РАСПАДАЮЩИХСЯ ТАБЛЕТОК РИЛУЗОЛА ДЛЯ  
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5 Настоящее изобретение относится к применению пероральных распадающихся таблеток рилузола и их применение для лечения заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 Глутамат представляет собой преобладающий нейротрансмиттер возбуждения, действие которого регулирует передачу сигналов при нормальной работе мозга. В то время как исследования передачи сигналов глутамата были в первую очередь сосредоточены на центральной нервной системе (CNS), другие исследования подчеркнули их функциональную роль в периферической ткани См., напр., Skerry T, Genever P, Glutamate signaling in non-neuronal tissues. Trends Pharmacol Sci 2001, 22:174–181 and Frati C, Marchese C, Fisichella G, Copani A, Nasca MR, Storto M, Nicoletti F, Expression of functional mGlu5 metabotropic glutamate receptors in human melanocytes. J Cell Physiol 15 2000, 183:364–372.

Глутамат может проявлять свои способности передачи сигналов, воздействуя на глутаматные рецепторы, которые расположены на клеточной поверхности. Глутаматные рецепторы существуют в виде ионотропных рецепторов (iGluRs) или метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs). iGluRs представляют собой лиганд-управляемые ионные каналы, которые 20 включают N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторы и не-NMDA рецепторы [ $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовая кислота (AMPA) рецепторы] (iGluR1-4) и подсемейство каинита (KA) (iGluR5-7, KA1 и KA2). mGluRs представляет собой доменные рецепторы, которые опосредуют свою передачу сигнала путем связывания с белками, связывающими гуанозинтрифосфат (GTP) (G-белков) и стимулируют вторичные мессенджеры, такие как инозит 25 1,4,5-трифосфат (IP3), диацилглицерин (DAG) и циклический аденозинмонофосфат (сAMP). Были идентифицированы и сгруппированы различные подгруппы mGluR в соответствии с их гомологией последовательностей, фармакологическим ответом и внутриклеточными вторичными мессенджерами. После связывания лиганда, рецепторы Группы I, которые состоят из mGluR1 и mGluR5, соединяются через  $G_q$  с фосфолипазой C (PLC), что приводит к образованию IP3 и DAG. 30 Группа II включает mGluR2 и mGluR3, а Группа III включает mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8. Обе Группы II и III являются негативно связанными через  $G_{i/o}$  с аденилциклазой, что приводит к образованию сAMP. См., напр., Teh J, Chen S, Metabotropic glutamate receptors and cancerous growth, WIREs Membr Transp Signal 2012, 1:211–220. doi: 10.1002/wmts.21, 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Volume 1, March/April 2012.

Глутамат может также быть перенесен. Переносчики глутамата были клонированы из центральной нервной системы млекопитающих. Два из них экспрессируются в глии [глиальный переносчик глутамата и аспартата (GLAST) и глиальный переносчик глутамата (GLT)], а три из них в нейронах [EAAC1, переносчик возбуждающих аминокислот (EAAT)4 и EAAT5]. См., напр., Seal, R, Amara, S, (1999) Excitatory amino acid transporters: a family in flux. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 431–456. Дополнительную информацию о переноске глутамата можно найти в литературе. См., напр., Meldrum B, *Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology*, *J. Nutr.* 130:1007S-1015S, 2000.

Глутамат может также принимать участие в процессах обмена веществ. Реакции метаболизма глутамата могут катализироваться с помощью ферментов, которые регулируются посредством активаторов и ингибиторов. Например, превращение L-глутамата в N-ацил L-глутамат в присутствии N-ацилглутаматсинтазы (NAGS) активируется с помощью L-аргинина и ингибируется сукцинатом, коэнзимом А, N-ацетил-L-аспартатом и N-ацил-L-глутаматом. См., напр., Shigesada K, Tatibana M, *N-acetylglutamate synthetase from rat-liver mitochondria. Partial purification and catalytic properties.* *Eur J Biochem.* 1978; 84:285–291. doi: 10.1111/j.14321033.1978.tb12167.x. Аналогично, превращение глутамина в глутамат может катализироваться с помощью ферментов, которые включают глутаминазу (GLS/GLS2), фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу (PPAT) и глутаминфректоза-6-фосфаттрансаминазу (GFPT1 и GFPT2). См., напр., Holmes E, Wyngaarden J, Kelley W, *Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase; Two molecular forms interconvertible by purine ribonucleotides and phosphoribosylpyrophosphate.* *J Biol Chem* 1973;248:6035–6040, и Hu C, et al. *Molecular enzymology of mammalian Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase. Alternative Splice donor Utilization Generates Isoforms with Different Sensitivity to Ornithine Inhibition.* *J Biol Chem.* 1999;274:6754–6762. doi:10.1074/jbc.274.10.6754.

Глутамин, который служит в качестве предшественника глутамата, защищает организм от истощения питательных веществ, окислительного стресса и стресса опухоли. См., напр., Shanware N, et al., *Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance.* *J Mol Med (Berl)* 2011;89:229–236. doi: 10.1007/s0010901107319. Отчеты показали, что аммиак, высвобождаемый из глутамина под воздействием глутаминаз, регулирует аутофагию в клетках опухоли посредством процесса, известного как глутаминолиз. См., напр., Eng C, et al., (2010) *Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy.* *Sci Signal* 3:ra31. В клетках опухоли, глутаминолиз может служить в качестве источника для роста и пролиферации клеток посредством синтеза жирных кислот, нуклеотидов и аминокислот. См., напр., Benjamin D, et al., *Global profiling strategies for mapping dysregulated metabolic pathways in cancer.* *Cell Metab.* 2012;16:565–577. doi:

10.1016/j.cmet.2012.09.013. Экспрессия глутаминазы может регулироваться с помощью фактора транскрипции, c-Myc, который, в свою очередь, регулирует клеточную пролиферацию и гибель клеток в клетках рака предстательной железы человека. См., напр., Gao P, et al., c-Myc suppression of miR23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. Nature. 2009;458:762–765. doi: 10.1038/nature07823. Было показано, что при опухолях мозга, таких как глиомы, клетки глиомы могут высвобождать избыток глутамата во внеклеточное пространство, что приводит к эпилепсии или судорогам. См., напр., Simon M, von Lehe M, Glioma-related seizures: glutamate is the key. Nat Med. 2011;17:1190–1191. doi: 10.1038/nm.2510. Существуют также предположения, что высвобождение глутамата способствует клеточной пролиферации, клеточной инвазии и некрозу опухоли в глиобластоме. См., напр., Schunemann D, et al., Glutamate promotes cell growth by EGFR signaling on U87MG human glioblastoma cell line. Pathol Oncol Res. 2010;16:285–293. doi: 10.1007/s1225300992234. Дополнительную информацию о глутамате и метаболизме глутамина можно найти в литературе. См., напр., Yelamanchi S., et al., A pathway map of glutamate metabolism, J Cell Commun Signal. 2016 Mar; 10(1):69-76. Doi10.1007/s12079-015-0315-5, and Chen L and Hengmin C, Targeting Glutamine Induces Apoptosis: A Cancer Therapy Approach, Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 22830-22855; doi:10.3390/ijms160922830.

Амиотрофический латеральный склероз (ALS) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание двигательных нейронов, которые поражают нервные клетки в головном и спинном мозге. Заболевание относится к группе расстройств, известных как заболевания двигательных нейронов, которые характеризуются постепенной дегенерацией и гибелью двигательных нейронов. ALS поражает до 20,000 человек в Соединенных Штатах и обычно проявляется у пациентов с безболезненной мышечной слабостью, проблемами с глотанием и атрофией мышц, которая в конечном итоге прогрессирует до паралича, нарушения дыхания и смерти.

Рилузол (6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин) представляет собой лекарственный препарат, который применяется для лечения ALS и был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в 1995. Однако, хотя пациенты получали пользу от доступности рилузола, в течение значительного времени не было никаких дальнейших клинических улучшений или достижений в терапии рилузолом при ALS. Сам рилузол имеет фармакокинетические и фармацевтические ограничения, которые ограничивают его более широкое клиническое применение. Таблетки рилузола имеют приблизительно 60% биодоступности, что связано с высоким метаболизмом при первом прохождении в печени, который, как полагают, опосредуется через метаболизм гетерогенно экспрессируемого фермента CYP1A2. Считается, что

этот метаболический путь способствует высокой фармакокинетической изменчивости, связанной с рилузолом. Кроме того, рилузол связан с уменьшением воздействия при приеме во время еды или с отрицательным эффектом от еды, в результате чего рекомендуется применять рилузол в период голодания (за один час до или через два часа после еды) для каждой из двух дневных доз. Кроме  
5 того, рилузол оказывает дозозависимое воздействие на функциональные пробы печени, что требует периодического мониторинга и связано с переходящим повышением уровня трансаминаз печени. При суточных дозах рилузола 100 мг, отмена препарата требуется у 2% до 4% пациентов. Сама по себе лекарственная субстанция рилузола имеет другие внутренние ограничения, которые усложняют производственные возможности не таблетированных составов, включая очень низкую  
10 растворимость в воде, плохие вкусовые качества, химическая стабильность зависит от pH и сильное онемение полости рта при непосредственном попадании на слизистую оболочку рта.

Недавно было показано, что рилузол имеет другие клинические результаты. Например, перорально вводимый рилузол, дозируемый два раза в день в общей дозе 100 мг в день, может облегчить или вылечить нейропсихиатрические симптомы и расстройства, такие как настроение,  
15 тревожное расстройство, рефрактерная депрессия, обсессивно-компульсивная тревога и тому подобное. См., напр., Riluzole Augmentation in Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder, Yale University (2016) Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Идентификационный номер No. NCT00523718). Также, есть некоторые признаки того, что рилузол обладает противораковым воздействием. См., напр., Riluzole in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot  
20 Be Removed by Surgery, Rutgers University (2013) Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Идентификационный номер No. NCT00866840).

Несмотря на преимущества, которые пациенты получили при лечении заболеваний путем приема рилузола, желательны улучшения. Например, ранним симптомом у многих пациентов с ALS является затруднение глотания, из-за чего пациентам с ALS особенно сложно проглотить  
25 традиционные таблетки рилузола. Пациентам с ALS могут быть полезны быстро-растворяющиеся таблетки, которые не требуют проглатывания или введения жидкости. Также, рилузол связан с дозозависимым увеличением функции печени, что связано с высокими дозами и интенсивным метаболизмом в печени. При сублингвально всасываемой форме рилузола, метаболизм в печени при первом прохождении может быть ослаблен и может потребоваться введение более низких доз  
30 рилузола, что снижает потенциальный риск повышения уровня печеночных ферментов.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на способы лечения пациентов, нуждающихся в этом, включающие введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его терапевтически приемлемой соли, в форме пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся лекарственной форме для обеспечения  $AUC_{0-4}$  от 5  
приблизительно 80-125% приблизительно 740000 ч\*пг/мл, где доза рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 50 до 90% дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-4}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

В одном аспекте настоящего изобретения, дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 70 до 85% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-4}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл. В одном аспекте  
10 настоящего изобретения, дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 70 до 85% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-4}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл. В одном аспекте настоящего изобретения, дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке  
15 составляет приблизительно 40 мг.

В одном аспекте изобретения, заболевание представляет собой ALS.

В одном аспекте настоящего изобретения, предлагается фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемую соль, в виде пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся форме для  
20 обеспечения  $AUC_{0-4}$  от приблизительно 80-125% приблизительно 740000 ч\*пг/мл, где дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 50 до 90%, более предпочтительно 70 до 85% и наиболее предпочтительно приблизительно 80% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-4}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

В одном аспекте настоящего изобретения, фармацевтическая композиция содержит от  
25 приблизительно 50-70 мас.% рилузола, приблизительно 10-30 мас.% рыбного желатина, приблизительно 10-20 мас.% наполнителя и 0.1-5.0 мас.% ароматизатора. В одном аспекте изобретения, наполнитель представляет собой маннитол.

В одном аспекте настоящего изобретения, предлагается набор для лечения заболевания у пациенты, содержащий:

- 30 (a) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемую соль в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке;
- (b) инструкции для введения фармацевтической композиции; где терапевтически эффективное количество обеспечивает  $AUC_{0-4}$  от приблизительно 80-125% от 740000 (ч\*пг/мл).

В некоторых аспектах изобретения, фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или пролекарство рилузола, как дополнительно описано в настоящем изобретении, заменяет рилузол в качестве действующего вещества.

5

## ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На Фигуре 1 показаны концентрации рилузола в плазме крови с течением времени для ВНВ-0233 и Rilutek натошак.

На Фигуре 2 показаны концентрации рилузола в плазме с течением времени для ВНВ-0223 после еды и натошак.

10 На Фигуре 3 показаны AUC, площадь под кривой концентрация-время для ВНВ-0223 и Rilutek.

На Фигуре 4 показаны смоделированные и наблюдаемые концентрации рилузола в плазме после однократной пероральной дозы 100 мг и однократной внутривенной дозы 50 мг.

15 На Фигуре 5 показаны смоделированные и наблюдаемые концентрации рилузола в плазме после однократной пероральной дозы 50 мг для наблюдаемых данных и данных, представленных в Chandu et al (*Anal Bioanal Chem.* 2010).

На Фигуре 6 показаны показатели эффективности биоэквивалентности по сравнению с разливными дозами ВНВ-0223.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Следующее подробное описание представлено, чтобы помочь специалистам в данной области техники в практическом применении настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить модификации и изменения в варианты осуществления, описанные в настоящем документе без отступления от сущности и объема настоящего раскрытия. Если не  
25 указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, за исключением случаев, когда прямо предусмотрено иное в настоящей заявке, имеет значение, изложенное ниже.

30 Дополнительные определения приводятся в приложении. В случаях, когда термин не определен в настоящей заявке конкретно, этому термину дается принятое в данной области значение специалистами средней квалификации, применяющими этот термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

Термин “приблизительно” относится к значению или составу, которое находится в пределах диапазона допустимой погрешности для конкретного значения или состава, как определено средним специалистом в области техники, что частично будет зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, т.е., ограничения измерительной системы. Например, “приблизительно” может означать в пределах 1 или более 1 допустимого отклонения в соответствии с практикой в данной области. В другом варианте, “приблизительно” может означать диапазон от 10% или 20% (т.е.,  $\pm 10\%$  или  $\pm 20\%$ ). Например, приблизительно 3 мг может включать любое количество 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 порядок величины или до 5-кратного значения. Когда в заявке и формуле изобретения предложены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение “приблизительно” находится в пределах диапазона допустимой погрешности для конкретного значения или состава.

Термин “введение” относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое вещество, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Например, пути введения для рилузона могут включать в себя буккальный, интраназальный, офтальмологический, пероральный, осмотический, парентеральный, ректальный, сублингвальный, местный, трансдермальный или вагинальный. Введение также может осуществляться, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или более продолжительных периодов и может быть терапевтически эффективной дозой или субтерапевтической дозой.

Термин “AUC” (площадь под кривой) относится к общему количеству лекарственного средства, абсорбированного или подвергнутого воздействию субъекта. Как правило, AUC можно получить математическим методом на графике зависимости концентрации лекарственного средства у субъекта от времени до тех пор, пока концентрация не станет незначительной. Термин “AUC” (площадь под кривой) может также относиться к частичной AUC в определенные интервалы времени (как может быть в случае сублингвального всасывания, которое увеличивает AUC в более ранние интервалы времени).

Термин “рак” относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Неконтролируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела посредством лимфатической системы и кровотока. “Рак” включает в себя первичный, метастатический и рецидивирующий раки, а также предраковое состояние, т.е., состояние с нарушенной морфологией клеток, которое связано с

повышенным риском рака. Термин “рак” включает в себя, но не ограничивается ими, следующие пролиферативные заболевания: острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), аденокарциномы, детский рак, СПИД-ассоциированный рак, саркома Капоши, СПИД-ассоциированная лимфома, первичная лимфома ЦНС, рак анального канала, астроцитомы, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, базальноклеточная карцинома, рак кожи (не меланома), рак жёлчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, семейство опухолей саркомы Юинга, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома, глиома ствола мозга, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, эмбриональные опухоли, герминогенные опухоли, краниофарингиома, эпендимома, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, неходжкинская лимфома, карциноидная опухоль, желудочно-кишечная карцинома, кардиологические (сердце) опухоли, первичная лимфома, рак шейки матки, холангиогенный рак, хордома, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хроническая гранулоцитная лейкемия (CMML), хроническая миелопротеративная неоплазия, колоректальный рак, рак толстой и прямой кишок, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, фунгоидный микоз и ретикулез Сезари, протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимоглиома, рак пищевода, эстезионейробластома, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная эмбрионально-клеточная опухоль, рак глаз, интраокулярная меланома, ретинобластома, рак маточных труб, фиброзная гистиоцитома костей, злокачественная и остеосаркома, рак желчного пузыря, желудочный (желудка) рак, желудочно-кишечная карциноидная опухоль, гастроинтестинальная стромальная опухоль (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, яичника, тестикулярный, гестационная трофобластическая опухоль, глиома, лейкоз ворсистых клеток, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, гистиоцитоз, клетки Лангерганса, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, аденома островковой ткани, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, саркома Капоши, почек, клеток почечного эпителия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкемия, острый лимфобластный (ALL), острый миелоидный (AML), хронический лимфоцитарный (CLL), хронический миелоидный (CMML), рак волосатых клеток, рак губ и полости рта, рак печени (первичный), рак легких, немелкоклеточный, мелкоклеточный, лимфома, Ходжкина, неходжкина, макроглобулинемия, Вальденстром, рак груди у мужчин, меланома, рак клеток Меркеля, мезотелиома, метастатический плоскоклеточный рак шеи с occultным первичным, карцинома среднего тракта с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдром множественной эндокринной неоплазии, миеломная болезнь/ плазмоклеточная опухоль, фунгоидная гранулёма, миелодиспластический синдром, миелодиспластическая/миелопротеративная неоплазма, миелоидная лейкемия, хронический (CMML), миелоидный лейкоз, острая (AML) миелома, множественные, миелопротеративный

неоплазмы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого, оральный рак, рак полости рта, рак губ и ротоглотки, остеосаркома и злокачественная фиброзная гистиоцитома костей, рак яичников, пограничная опухоль яичника, рак поджелудочной железы, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы (опухоль островков поджелудочной железы), папилломатоз, 5  
гломерулоцитома, рак придаточной пазухи носа и носовой полости, рак паразитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, медуллярная параганглиома, опухоль гипофиза, плазмноклеточная опухоль/множественная миелома, плевроролечная бластома, беременность и рак молочной железы, первичная лимфома ЦНС, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, 10  
рак прямой кишки, рак клеток почечного эпителия (почек), рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рабдомиосаркома, маточный, рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, плоскоклеточная саркома, плоскоклеточный рак шеи с оккультным первичным, метастатический желудочный рак (желудка), Т-клеточная лимфома, рак яичек, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, 15  
переходно-клеточный рак лоханки и мочеточника, неизвестный первичный, мочеточника и почечной лоханки, переходно-клеточный рак, рак уретры, рак матки, эндометрий, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоль Вильмса.

Термин “Стах” относится к максимальной концентрации лекарственного препарата в крови, сыворотке, определенном отсеке или тестовой зоне субъекта между введением первой дозы 20  
и введением второй дозы. Термин Стах может также относиться к нормированным дозам, если это указано.

Термин “интервал дозирования” относится к количеству времени, которое проходит между введением субъекту множества доз фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем изобретении. Таким образом, интервал дозирования может быть указан в виде диапазонов. 25

Термин “заболевание” означает отклонение от нормы в функциях системы, возникающие в результате патофизиологической реакции на внешние или внутренние факторы, включая расстройства, состояния или синдромы, напр., нарушение нормальных или регулярных функций организма или части тела, совокупность или набор признаков и симптомов, которые характеризуют или указывают на конкретное заболевание или отклонение от нормального состояния физического 30  
или психического здоровья, которое мешает деятельности или ощущению благополучия.

Термин “частота дозирования” относится к частоте введения доз фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем изобретении, в заданное время. Частота дозирования может быть указана как количество доз в заданное время, напр., один раз в неделю или один раз в две недели.

Термин "эффективное количество" относится к количеству, которое достаточно для достижения желаемого результата. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, серьезности заболевания и способа введения, и может быть определено обычным образом специалистом в данной области.

5 Термин "фиксированная доза" относительно фармацевтической композиции относится к двум и более разным терапевтическим веществам в одной композиции, присутствующим в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фиксированная доза основана на массе (напр., мг) терапевтических веществ. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соотношение терапевтических веществ составляет по меньшей мере приблизительно 1:1, 10 приблизительно 1:2, приблизительно 1:3, приблизительно 1:4, приблизительно 1:5, приблизительно 1:6, приблизительно 1:7, приблизительно 1:8, приблизительно 1:9, приблизительно 1:10, приблизительно 1:15, приблизительно 1:20, приблизительно 1:30, приблизительно 1:40, приблизительно 1:50, приблизительно 1:60, приблизительно 1:70, приблизительно 1:80, 15 приблизительно 1:90, приблизительно 1:100, приблизительно 1:120, приблизительно 1:140, приблизительно 1:160, приблизительно 1:180, приблизительно 1:200, приблизительно 200:1, приблизительно 180:1, приблизительно 160:1, приблизительно 140:1, приблизительно 120:1, приблизительно 100:1, приблизительно 90:1, приблизительно 80:1, приблизительно 70:1, приблизительно 60:1, приблизительно 50:1, приблизительно 40:1, приблизительно 30:1, 20 приблизительно 20:1, приблизительно 15:1, приблизительно 10:1, приблизительно 9:1, приблизительно 8:1, приблизительно 7:1, приблизительно 6:1, приблизительно 5:1, приблизительно 4:1, приблизительно 3:1 или приблизительно 2:1 мг первого терапевтического вещества ко второму терапевтическому веществу.

Термины "совместно с" и "одновременно" относится к введению одного способа лечения в 25 дополнении к другому способу лечения. Таким образом, "совместно с" или "одновременно" относится к введению одного способа лечения до, во время или после введения другого способа лечения субъекту.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солевой форме одного или более описанных терапевтических веществ, напр., рилузола, который представлен в настоящем 30 изобретении для увеличения растворимости в желудочном или желудочно-кишечном соке желудочно-кишечного тракта пациента для ускорения растворения и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные от фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают соли, полученные щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных

металлов, таких как соли кальция, магния и аммония calcium, среди множества других кислот и оснований, хорошо известных фармацевтике.

5 Термин “пролекарство” относится к предшественнику лекарственного препарата, который может быть введен в измененной или менее активной форме. Пролекарство может быть преобразовано в активную лекарственную форму в физиологической среде путем гидролиза или других метаболических. Обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi и V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 из A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

10 Термин “сублингвальное введение” относится к пути введения химического вещества или лекарственного препарата путем помещения их под язык субъекта.

15 Термин “субъект” и “пациент” относится к любому человеку или животному, не относящемуся к человеку. Термин “животное, не относящееся к человеку” включает, но не ограничивается ими, позвоночные, такие как нечеловеческие приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъект является человеком. Термины “субъект” и “пациент” используются в изобретении взаимозаменяемо.

Термин “субтерапевтическая доза” относится к дозе терапевтического вещества, которая ниже, чем обычная или типичная доза терапевтического вещества при введении отдельно для лечения заболевания (напр., рака).

20 Термины “терапевтически эффективное количество”, “терапевтически эффективная доза” и “терапевтически действующая доза ” вещества (также иногда называемое в настоящей заявке “лекарственным препаратом”) относится к эффективному количеству вещества, которое при применении отдельно или в комбинации с другим веществом, защищая субъекта от начала заболевания или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания увеличение частоты или продолжительности бессимптомные периоды болезни или профилактика ухудшения состояния или инвалидности из-за болезни.

Термин “Tmax” относится ко времени или периоду после введения лекарственного препарата, когда достигается максимальная концентрация (Cmax) в крови, сыворотке, в определенном отделении или тестовой области субъекта.

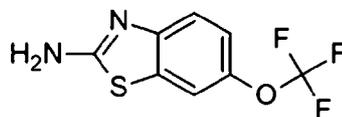
30 Термин “лечение” относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не диагностирован как имеющий его; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т.е., остановка его развития; облегчения заболевания или состояния, т.е., вызывает регресс состояния; или (iii) улучшение или облегчения состояний,

вызванных заболеванием, т.е., симптомов заболевания. Лечение может использоваться в сочетании с другими стандартными методами лечения или отдельно. Лечение или “терапия” субъекта также включает в себя любой тип вмешательства или процесса, выполняемого на субъекте или введение вещества субъекту с целью вызвать обратное развитие, облегчения состояния, улучшения, ингибирования, замедления или предотвращения начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием.

Термин “доза на основе веса” относится к дозе, которая вводится пациенту и рассчитывается на основе веса пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг необходимо 3 мг/кг терапевтического вещества, можно вводить соответствующие количества терапевтического вещества (т.е., 180 мг).

Фактические уровни дозирования активного вещества в фармацевтических композициях настоящего изобретения может варьироваться, чтобы получить количество активного вещества, эффективного для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи чрезмерно токсичным для пациента. Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества фармакокинетических факторов, включая активность конкретных применяемых композиция по настоящему изобретению, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными применяемыми композициями, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предыдущий медицинский анамнез пациента, который получает лечение, и подобные факторы, хорошо известные в медицинских навыках.

Рилузол в настоящее время доступен в продаже как RILUTEK® (рилузол) от Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ и имеет структуру, показанную ниже.



6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амини.

Рилузол, используемый согласно настоящему изобретению, может присутствовать в виде форм соединений, меченных изотопами, подробно описанных здесь. Соединения, меченные изотопами, имеют структуры, изображенные на приведенных в настоящем изобретении формулах, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную

атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в предложенные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими,  $^2\text{H}$  (дейтерий, D),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ , Cl и I. Предложены различные соединения, меченные изотопами, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие соединения, меченные изотопами, могут быть полезны в исследованиях метаболизма, исследования кинетики реакции, методы обнаружения или визуализации, такие как позитрон-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстратов в ткани или при радиоактивном лечении субъектов (напр. людей). Также для предложенных настоящим изобретением соединений, меченных изотопами, предусмотрены любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от обстоятельств.

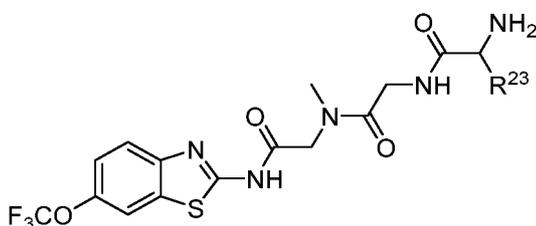
В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединения, раскрытые в изобретении, могут быть изменены таким образом, что от 1 до "n" атомов водорода, присоединенных к атому углероду, заменяется/заменяются дейтерием, в котором "n" представляет собой количество атомов водорода в молекуле. 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 синтезируют способами, хорошо известными в данной области, например с использованием исходных материалов, которых один или несколько атомов водорода заменены дейтерием.

Меченные дейтерием или замещенные терапевтические соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут иметь улучшенные метаболические и фармакокинетические (DMPK) свойства лекарственного средства, касающиеся абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полужизни *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченное  $^{18}\text{F}$ , может быть использовано для исследований PET или SPECT. Представленные в настоящем изобретении соединения, меченные изотопами, обычно могут быть получены путем процедур, известных специалистам в данной области техники, путем замены легкого доступного реагента, меченного изотопом, на реагент, меченный не изотопом. По имеющимся сведениям, дейтерий, в контексте настоящего изобретения, рассматривается как заместитель в соединениях, представленных в настоящем изобретении.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединения, раскрытых в настоящем изобретении, любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как "H" или "водород", подразумевается, что положение содержит водород в его природном изотопном составе.

Термин "пролекарство рилузола" относится к соединению, которое является производным от рилузола с модификацией в нем. Пролекарство рилузола может также относиться к соединению, которое превращается в процессе обмена веществ в организме в активную форму рилузола.

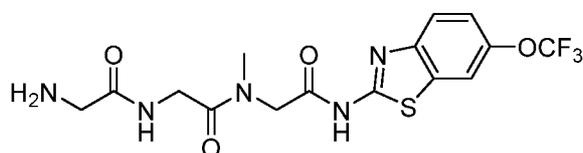
Некоторые предпочтительные пролекарства рилузола имеют структуру:



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

R<sub>23</sub> выбран 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>.

Одним предпочтительным пролекарством рилузола является трогрилузол, который имеет следующую формулу:



Пролекарства рилузола описаны, например, в заявке на патент США No. 14/385,551, заявке на патент США No. 14/410,647, заявке PCT No. PCT/US2016/019773 и заявке PCT No. PCT/US2016/019787. Сублингвальные составы рилузола, которые обеспечивают стабильность и очень хорошие свойства, описаны в заявке PCT No. PCT/US2015/061106 и заявке PCT No. PCT/US2015/061114.

Терапевтически эффективная доза рилузола, подходящая для применения согласно с настоящим изобретением, зависит от множества факторов, включающих, например, заболевание или состояние, подлежащее лечению, субъекта, получающего лечение, включая возраст, пол, вес и общее состояние его здоровья. В этом отношении, точное количество вещества для введения будет зависеть от решения практикующего специалиста. При определении эффективного количества рилузола, вводимого для лечения или уменьшения состояний, связанных с симптомами или расстройствами, врач может оценить клинические факторы, включая тяжесть симптомов или прогрессирование расстройства. Эффективное количество при лечении будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, серьезности заболевания и способа введения, и может быть определено обычным образом специалистов в данной области. Дозировка рилузола включает в себя, например, для лечения заболевания или симптомов, которые могут составлять приблизительно 400 мг/день или ниже, приблизительно 300 мг/день или ниже, приблизительно 150 мг/день или ниже, приблизительно 120 мг/день или ниже, приблизительно 80 мг/день или ниже, приблизительно 40 мг/день или ниже, приблизительно 20 мг/день или ниже, приблизительно 10 мг/день или ниже, приблизительно 5 мг/день или ниже, приблизительно 1 мг/день или ниже. Частота дозирования может быть, например, один раз в месяц, один раз в неделю, один раз в день, два раза в месяц, два раза в неделю, два раза в день или с другой частотой.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержащие рилузол, обычно также включают в себя другие фармацевтически приемлемые носители и/или наполнители, такие как связующие, смазывающие вещества, растворители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, скользящие вещества, красящие вещества, усилители растворимости, гелеобразующие вещества, наполнители, белки, кофакторы, эмульгирующие вещества, солюбилизующие вещества, суспендирующие вещества и их смеси. Квалифицированный специалист в данной области должен знать, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или наполнители могут быть включены в составы согласно настоящему изобретению. Выбор наполнителей будет зависеть от характеристик композиций и от природы других фармакологические активных соединений в составе. Соответствующие наполнители известны специалисту в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill).

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые могут быть использованы при приготовлении фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваться ими, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннитол или

сорбитол, препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, крахмал риса, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропил метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, поливинил-пирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновая кислота, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонические растворы, апирогенная вода и их комбинации. При желании, разрыхлители могут быть объединены, а также, в качестве примера, разрыхлители могут быть, но не ограничиваться ими, поперечно сшитый поливинил-пирролидон, агар или альгиновая кислота или их соль, такая как альгинат натрия. В одном из аспектов настоящего изобретения, ароматизирующее вещество выбрано из мяты, мяты перечной, ягод, вишни, ментола и хлористого натрия и их комбинаций. В аспекте настоящего изобретения, подсластитель выбран из сахара, сукралозы, аспартама, ацесульфамы, неотама и их комбинации.

Предпочтительно, фармацевтические композиции, содержащие рилузол, подходят для сублингвального введения. В заявке PCT No. PCT/US2015/061106 и заявке PCT No. PCT/US2015/061114 описывается сублингвальный состав рилузола. Когда рилузол готовят в виде сублингвального состава, сублингвально вводимое химическое вещество или препарат может диффундировать в капилляры через слизистую оболочку под языком, а затем проникать в венозное кровообращение субъекта. Таким образом, сублингвальное введение может иметь преимущества перед пероральным введением в виде обычных таблеток, позволяя прямое и более быстрое попадание в венозную циркуляцию, без риска разложения в желудочно-кишечном тракте, изменения метаболизма лекарственного препарата в печени и тому подобное. В другом варианте осуществления изобретения, сублингвальные составы по настоящему изобретению, содержащие рилузол, можно также вводить таким образом, чтобы они могли растворяться на кончике языка.

Сублингвальный состав, используемый в настоящем изобретении, включает эффективное количество рилузола или фармацевтически приемлемых солей, сольватов, аномеров, энантиомеров, гидратов или его пролекарств. Состав обеспечивает достаточную растворимость рилузола для включения в сублингвальный состав и доставки сублингвально. Состав предпочтительно представлен в виде пероральной распадающейся таблетки (ODT) рилузола. Как правило, наполнители, включая маннитол и желатин, смешивают, растворяют в воде и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (API), рилузолом, который измельчали отдельно. Размер частиц API (D50) составляли менее предпочтительно, чем приблизительно 2 микрон. Смесь лиофилизируют с помощью сверхбыстрого замораживания, а затем сушат вымораживанием. Эффективное количество рилузола для сублингвального состава по настоящему изобретению для достижения терапевтически эффективной дозы может быть меньше, чем

количество введение вещества перорально. Более того, терапевтически эффективная доза сублингвального состава рилузола может составлять приблизительно от 1 до 95 %, приблизительно от 50 до 90%, приблизительно от 70 до 85%, напр., приблизительно 80% от дозы вещества, вводимого перорально, в обычной таблетке, напр., RILUTEK. Например, состав ODT по  
5 настоящему изобретению может содержать приблизительно 40 мг рилузола и имеет биоэквивалентность к 50 мг таблетки RILUTEK.

В одном аспекте настоящего изобретения, фармацевтические композиции приготовят в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся лекарственной форме, такой как описана в патенте США No. 9192580, опубликованном 24 ноября 2015.

10 Фраза быстро “диспергирующаяся лекарственная форма” относится к композициям, которые распадаются или диспергируются 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 контакта с жидкостью. Жидкость предпочтительно находится в полости рта, т.е., слюна, как при пероральном введении. В соответствии с настоящим изобретением, ODT представляет собой быстро  
15 диспергирующуюся лекарственную форму.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, заявленные композиции представляют собой твердые быстро диспергирующиеся лекарственные формы, содержащие сетчатый полимер активного ингредиента, римегепант и водорастворимый или вододиспергирующийся носитель, содержащий рыбий желатин. Соответственно, носитель является инертным по отношению к активному ингредиенту. Сетку получают путем  
20 сублимации растворителя из композиции в твердом состоянии, при этом композиция содержит активный ингредиент и раствор носителя в растворителе. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению может быть приготовлены согласно способу, описанному в патенте Великобритании No. 1,548,022 (Gregory и др.) с использованием рыбьего желатина в качестве  
25 носителя. Соответственно, готовят начальную композицию (или смесь), содержащую активные ингредиент и раствор носителя из рыбьего желатина в растворителе, с последующей сублимацией. Сублимацию предпочтительно проводят сублимационной сушкой композиции. Композиция может содержаться в форме в процессе сублимационной сушки для получения твердой формы в любой желаемой форме. Форму можно охладить с использованием жидкого  
30 азота или твердого диоксида углерода на предварительной стадии перед нанесением на нее композиции. После замораживания формы и композиции их затем подвергают пониженному давлению и, при желании, контролируемо применяют тепло для облегчения сублимации растворителя. Пониженное давление, применяемое в процессе, может быть ниже приблизительно 4 мм р.ст, предпочтительно ниже приблизительно 0.3 мм р.ст. Затем

лиофилизированные композиции при желании можно извлечь из формы или хранить в ней до последующего использования.

5 Когда в способе применяются активные ингредиенты и рыбий желатин в качестве носителя, твердая быстро диспергирующаяся лекарственная форма, имеющая преимущества, связанные с использованием рыбьего желатина, описанные в настоящей заявке. Обычно, рыбий желатин классифицируется как полученный из источников рыбы из холодной и теплой воды и имеет разновидности гелеобразного или не гелеобразного. Негелеобразующий вариант рыбного желатина по сравнению с гелеобразующим рыбным желатином и бычьим желатином содержит более низкий пролиновый и гидроксипролиновый аминокислотный состав, который, как известно, связан с сшивающими свойствами и гелеобразующей способностью. Негелеобразующий рыбный желатин может оставаться при концентрациях раствора приблизительно до 40%, а также при температурах до 20°C. В одном аспекте настоящего изобретения, рыбный желатин, применяемый согласно настоящему изобретению, предпочтительно получают из источников холодноводной рыбы и представляет собой негелеобразующий тип рыбного желатина. Более предпочтительно, в одном аспекте настоящего изобретения, применяют негидролизованную форму негелеобразующего рыбного желатина. В другом варианте осуществления настоящего изобретения, может быть использован высушенный распылением негидролизированный негелеобразующий рыбный желатин. Рыбий желатин, подходящий для применения в настоящем изобретении, коммерчески доступен.

20 Композиции согласно настоящему изобретению могут также содержать, помимо активного ингредиента, сухой желатиновый носитель, другие вещества, образующие матрикс, и вторичные компоненты. Вещества, образующие матрикс, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают материалы, полученные от белков животного и растительного происхождения, таких как другие желатины, декстрины и соя, пшеницы и подорожника; камеди, такие как гуммиарабик, гуар, агар и 10 ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагинаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; и комплексы пептид/белок или полисахаридов, такие как комплексы желатин-гуммиарабик.

30 Другие материалы, которые могут быть также включены в быстро растворяющиеся композиции по настоящему изобретению включают в себя сахара, такие как маннитол, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлористый натрий и алюмосиликат; 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 агентов,

образующих матрикс, могут быть включены в раствор или суспензию до затвердевания (замораживания). Вещества, образующие матрикс, могут присутствовать в дополнение к поверхностно-активному веществу или без поверхностно-активного вещества. Кроме образования матрикса, вещество, образующее матрикс, может способствовать поддержанию дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно полезно в случае активных веществ, которые недостаточно растворимы в воде и поэтому должны быть суспендированы, а не растворены. В быстро растворяющиеся композиции могут быть также включены вторичные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, усилители вязкости, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или вещества, исправляющие вкус. Подходящие красители включают в себя красный, черный и желтый железоксидные красители и красители FD & C, такие как FD&C синий No. 2 и FD&C красный No. 40, доступные от Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают запах 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 едкий натрий. Подходящие подсластители включают в себя, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие вещества, исправляющие вкус, включают, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения циклодекстрина, адсорбаты или микроинкапсулированные активные вещества.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения, быстро растворяющиеся композиции содержат приблизительно от 50-70 мас.% рилузола, приблизительно 10-30 мас.% рыбьего желатина, приблизительно 10-20 мас.% из одного или нескольких наполнителей и 0.1-5.0 мас.% из одного или нескольких ароматизаторов.

Типичный пример лекарственной формы в соответствии с настоящим изобретением выглядит следующим образом:

Компонент	Действие	Дозировка	
		40 мг	
		Количество на ед. (мг)	% (мас/мас)
Рилузол, микронизированный	Активный ингредиент	30-40	50 - 70
Желатин	Связующее вещество	5-15	15 - 25
Маннитол	Наполнитель	5-15	10 - 20

Компонент	Действие	Дозировка	
		40 мг	
		Количество на ед. (мг)	% (мас/мас)
Докузат натрия	Разрыхлитель	0.1 - 0.5	0.1 – 2
Сукралоза, микроинизированный	Ароматизатор	0.1 – 2.0	0.1 - 5
Мятный ароматизатор	Ароматизатор	0.1 – 2.0	0.1 – 5
Очищенная вода <sup>1</sup>	Носитель	100 – 300	N/A
<b>Общее</b>			100.00

<sup>1</sup> Очищенная вода удаляется при обработке.

Клинически или терапевтический эффект рилузола, изготовленного для сублингвального введения, может иметь улучшенный фармакокинетический профиль для фармацевтического агента, измеренный с помощью стандартных параметров тестирования. Когда рилузол вводят сублингвально, один или несколько из T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub> и AUC лекарственного средства могут быть улучшены по сравнению с такой же дозой того же соединения, вводимого перорально. Например, сублингвальный состав рилузола может иметь более высокую C<sub>max</sub>, чем перорально вводимый рилузол, для обеспечения терапевтически полезного эффекта. Сублингвальный состав рилузола может иметь более раннюю или меньшую T<sub>max</sub>, чем перорально вводимый рилузол, для обеспечения терапевтически благоприятного эффекта и в некоторых случаях более быстрого терапевтического эффекта. В других вариантах, сублингвальный состав рилузола может иметь более высокую AUC на миллиграмм вещества, чем перорально вводимый рилузол.

Идентификация субъекта, нуждающегося в таком лечении, может быть на усмотрение субъекта или медицинского работника и может быть субъективной (напр., мнение) или объективной (напр., измеряемой с помощью теста или диагностического способа). Идентифицированный субъект может быть животным или человеком, нуждающимся в этом, особенно человеком. Такое лечение будет подходящим образом назначено субъектам, особенно людям, страдающим этим заболеванием.

Терапевтический эффект фармацевтических композиций по настоящему изобретению может проявляться в пределах от приблизительно нескольких about минут до приблизительно часа после их введения. В частности, терапевтический эффект может начаться в течение приблизительно 1 минуты, в течение приблизительно 2 минут, в течение приблизительно 3 минут, в течение приблизительно 4 минут, в течение приблизительно 5 минут, в течение приблизительно 6 минут, в течение приблизительно 7 минут, в течение приблизительно 8 минут, в течение приблизительно 9

минут, в течение приблизительно 10 минут, в течение приблизительно 11 минут, в течение приблизительно 12 минут, в течение приблизительно 13 минут, в течение приблизительно 14 минут, в течение приблизительно 15 минут, в течение приблизительно 16 минут, в течение приблизительно 17 минут, в течение приблизительно 18 минут, в течение приблизительно 20 минут, в течение приблизительно 60 минут или в течение приблизительно 90 минут после введения.

Терапевтический эффект в отношении симптомов заболевания может сохраняться в течение приблизительно 1 часа, в течение приблизительно 2 часов, в течение приблизительно 3 часов, в течение приблизительно 4 часов, в течение приблизительно 5 часов, в течение приблизительно 6 часов, в течение приблизительно 7 часов, в течение приблизительно 8 часов, в течение приблизительно 9 часов, в течение приблизительно 10 часов, в течение приблизительно 12 часов, в течение приблизительно 14 часов, в течение приблизительно 16 часов, в течение приблизительно 18 часов, в течение приблизительно 20 часов, в течение приблизительно 22 часов, в течение приблизительно 24 часов, в течение приблизительно 2 дней или в течение приблизительно 3 дней или более после их введения. При лечении некоторых заболеваний терапевтический эффект может обеспечить временное облегчение симптомов, связанных с заболеванием. При лечении некоторых заболеваний терапевтический эффект может обеспечить постоянное избавление от заболевания.

Заболевание, которое можно лечить согласно настоящему изобретению, включает любые заболевания, при которых введение рилузола может иметь терапевтический или субтерапевтический эффект. Например, заболевание может быть психоневрологическим расстройством или симптомом. В частности, неврологическое расстройство может быть тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социофобия, расстройство настроения, когнитивное расстройство, шизофрения, деменция, волнение, апатия, тревога, психоз, посттравматическое стрессовое расстройство, раздражительность, расторможенность, нарушение способность к обучению, потеря памяти, личностное расстройство, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, аутизм, синдром Ретта, расстройство пищевого поведения, расстройство поведения в DSM-5 и их комбинации. Болезненное состояние может также включать в себя нейродегенеративные нарушения, болевые расстройства, ALS, мозжечковую атаксию, другую атаксию, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височная деменция, лобно-височная лобарная дегенерация, делириозный синдром, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение из-за болезни Альцгеймера, наркотическая зависимость, шум в ушах и олигофрения.

Кроме того, нейропсихиатрический симптом может быть тревогой, депрессией, стрессом, усталостью, чувством паники, страха, беспокойства, проблемы со сном, холодные или потные руки

и/или ноги, нарушение настроения, мания, нарушение концентрации или внимания, когнитивные проблемы, навязчивые состояния, компульсивное побуждение, повторяющееся поведение, агрессия, социофобии или нарушения, боязнь сцены, одышка, учащенное сердцебиение, неспособность оставаться неподвижным или спокойным, сухость во рту, онемение или  
5 покалывание в руках или ногах, тошнота, мышечное напряжение, головокружение, апатия, возбуждение, расторможенность, раздражительность, блуждание, раздраженный кишечник, боль в животе, дискомфорт в животе, диарея, изменение привычек кишечника, вздутие живота, газы в брюшной полости, вздутие живота, запор или их комбинации.

10 В одном аспекте настоящего изобретения, заболевание представляет собой рак, а рилузол является компонентом комбинированной терапии, напр., с иммунотерапевтическим веществом, химиотерапевтическим веществом, лучевой терапией или другой противоопухолевой терапией.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, способ могут включать введение субъекту одного или нескольких дополнительных веществ одновременно или последовательно с рилузолом. Выбор дополнительных веществ для введения в комбинации с  
15 рилузолом зависит, среди прочего, от заболевания, которое лечат, напр., рака, выбор которого может быть сделан специалистом в данной области, напр., врачом.

Иммунотерапия рака включает подходы, которые усиливают противоопухолевые иммунные ответы путем адоптивного переноса активированных эффекторных клеток, иммунизации против соответствующих антигенов или предоставления неспецифических иммуностимулирующих  
20 веществ, таких как цитокины. Иммунотерапия рака также включает ингибиторы пути иммунных контрольных точек, которые предоставили новые иммунотерапевтические подходы лечения рака, включая, например, ингибиторы, которые нацелены на рецептор белка 1 запрограммированной смерти клетки (PD-1) и блокируют путь ингибиторного лиганда PD-1/PD-1 и рецептора антигена цитотоксического Т-лимфоцита-4 (CTLA-4).

25 PD-1 представляет собой ключевой рецептор иммунных контрольных точек, экспрессируемый активированными Т и В клетками, и опосредует иммуносупрессию. Ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 опосредует сильную противоопухолевую активность в доклинических моделях (См., напр., патенты США Nos. 8,008,449 и 7,943,743), а также использование ингибиторов антител взаимодействия PD-1/PD-L1 для лечения рака было изучено в  
30 клинических исследованиях. См., напр., Topalian S, et al., Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* (2012) 24:207-212; Pardoll D, The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* (2012) 12: 252-264.

Ниволумаб (продаваемый компанией Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA под торговым названием “OPDIVO™”, также известно, как 5C4, BMS-936558, MDX-1106 или ONO-4538) представляет собой полностью человеческое антитело IgG4 (S228P) PD-1, ингибитор иммунных клеток, которое избирательно предотвращает взаимодействие с лигандами PD-1 (PD-L1 и PD-L2), тем самым блокируя подавление функции противоопухолевых Т-клеток. См., напр., патент США No. 8,008,449; Wang et al. (2014); см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=695789> (последний доступ: 25 апреля 2017). Пембролизумаб (продаваемый компанией Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, USA под торговым названием “KEYTRUDA™”, также известный как лимбролизумаб и МК-3475) представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG4, направленные против рецептора PD-1 на поверхности клеток человека. Пембролизумаб описан, например, в патентах США Nos. 8,354,509 и 8,900,587; см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=539833> (последний доступ: 25 апреля 2017).

Ипилимумаб (продаваемый компанией Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA под торговым названием “YERVOY™”) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG1, которое блокирует связывание CTLA-4 с его лигандами B7, тем самым стимулируя активацию Т-клеток и улучшая общую выживаемость у пациентов с запущенной меланомой. Ипилимумаб описан, например в патенте США No. 6,984,720; см. также <http://www.cancer.gov/drugdictionary?cdrid=38447> (последний доступ: 25 апреля 2017).

Примеры других терапевтических подходов к лечению рака с иммунологическими нацеленными противораковыми веществами включают другие антитела, которые нацелены на различные рецепторы, а также пептиды, белки, малые молекулы, адъюванты, цитокины, онколитические вирусы, вакцины, биспецифические молекулы и клеточные терапевтические вещества. См., напр., Ott P, et al. Combination immunotherapy: a road map *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2017) 5:16 doi: 10.1186/s40425-017-0218-5, and Hoos A, Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations, *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Apr;15(4):235-47. doi: 10.1038/nrd.2015.35.

Режимы дозирования для лечения рака могут быть определены специалистом в данной области. Обычно, режимы дозирования корректируются для обеспечения оптимального желаемого ответа, напр., максимального терапевтического ответа и/или минимальных побочных эффектов. Например, при введении антитела анти-PD-1 в качестве монотерапии или в комбинации с другим веществом, доза может быть в диапазоне от приблизительно 0.01 до приблизительно 20 мг/кг, от приблизительно 0.1 до приблизительно 10 мг/кг, от приблизительно 0.1 до приблизительно 5 мг/кг,

от приблизительно 1 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 2 до приблизительно 5 мг/кг, от приблизительно 7.5 до приблизительно 12.5 мг/кг или от приблизительно 0.1 до приблизительно 30 мг/кг на массы тела субъекта. График дозирования обычно разработан для достижения воздействий, которые приводят к устойчивой занятости рецепторов (RO) на основе типичных фармакокинетических свойств вещества, напр., антитела. Примерный режим иммунотерапии для лечения рака включает введение приблизительно один раз в неделю, приблизительно один раз в 2 недели, приблизительно один раз в 3 недели, приблизительно один раз в 4 недели, приблизительно один раз в месяц, приблизительно один раз каждые 3-6 месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, антитела анти-PD-1, такие как НИВОЛУМАБ, вводят субъекту приблизительно один раз каждые 2 недели. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, антитело вводят приблизительно один раз каждые 3 недели. Дозировка и расписание могут меняться во время курса лечения. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, лечение антителом или любое комбинированное лечение, раскрытое в настоящей заявке для лечения рака, продолжается в течение по меньшей мере приблизительно 1 месяца, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев, по меньшей мере приблизительно 9 месяцев, по меньшей мере приблизительно 1 года, по меньшей мере приблизительно 18 месяцев, по меньшей мере приблизительно 24 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 лет, по меньшей мере приблизительно 5 лет или по меньшей мере приблизительно 10 лет. В одном аспекте настоящего изобретения, пациентов лечат рилузолом ODT или солью или пролекарство рилузола в качестве дополнительной терапии при лечении рака.

В одном аспекте изобретение также обеспечивает наборы для применения в настоящих способах. Наборы могут включать один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, описанную в настоящем изобретении, и инструкции по применению в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении. Как правило, эти инструкции содержат описание введения фармацевтической композиции для лечения, облегчения или предотвращения заболевания, напр., ALS, в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем изобретении. Набор может, например, содержать описание выбора индивидуума, подходящего для лечения, на основе определения того, есть ли у этого индивидуума ALS. Инструкции обычно предоставляются в виде вкладыша в упаковке или этикетки согласно требованиям регулирующего органа, обладающего полномочиями в юрисдикции, в которой фармацевтическая композиция должна быть предоставлена пациентам.

## ПРИМЕРЫ

Нижеследующие примеры иллюстрируют изобретение и не предназначены для ограничения объема изобретения. В некоторых примерах используются сокращения, которые известны специалистам в данной области или легко доступны из документов, цитируемых в примерах.

5

#### ПРИМЕР 1

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ I ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ МЕЖДУ BHV-0223 (РИЛУЗОЛ 40 мг СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ РАСПАДАЮЩАЯСЯ ТАБЛЕТКА) И ТАБЛЕТКА RILUTEK 50 мг И ДЛЯ ОЦЕНКИ ПИЩЕВОГО ЭФФЕКТА BHV-0223 НА ОБЫЧНЫХ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦАХ

10

Исследование иногда упоминается в данном описании как BHV223-102. Основные элементы, используемого в исследовании протокола, следующие.

#### ЗАДАЧИ

##### Основные цели

15

- Сравнить скорость и степень абсорбции BHV-0223, вводимого сублингвально в виде 1 x 40 мг ODT и RILUTEK, вводимого перорально в виде 1 x 50 мг таблетки в NHV натощак.
- Оценить влияние пищи на фармакокинетику BHV-0223 при введении в виде однократной сублингвальной дозы 40 мг в NHV.

##### Вторичная цель

20

- Оценить безопасность и переносимость BHV-0223.
- Оценить скорость сублингвального всасывания измельченных таблеток рилузола (50 мг RILUTEK) в подгруппе NHVs.

##### Исследовательская цель

25

- Изучить профили системных метаболитов рилузола при пероральном введении RILUTEK и сублингвальном введении BHV-0223

#### ПЛАН ИССЛЕДОВАНИЯ

30

Исследование BHV223-102 является одноцентровым, Фаза I, биоэквивалентность, пищевой эффект, открытое исследование, исследование однократной дозы, которое проводится в трех последовательных частях:

-Часть I: биоэквивалентность, рандомизированное, открытое, быстрое, однократная доза, 2-периодная, 2-последовательная, перекрестное сравнение, план.

-Часть II: пищевой эффект, открытое, с пищей, однократная доза, 1-периодный план.

-Часть III: сублингвально, открытое, натощак, однократная доза, 1-периодный план.

Выбор подгруппы субъектов, которые проходят Часть II, будет основан на удобстве (напр., первые 72 субъекта, которые могут принять участие в трех периодах дозирования). Выбор субъектов для прохождения Части III будет также основан на удобстве (напр., первые 6 субъектов, доступных после завершения Части II).

- 5 Исследование предназначено для дозирования в более чем одной группе; все группы получали дозу в одном и том же клиническом центре и одинаковые требования протокола и процедуры для каждой группы.

## ПОПУЛЯЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 10 Объем выборки

Всего будет введено 138 здоровых взрослых добровольцев мужского и женского пола.

- Семьдесят два (72) субъекта будут получать дозу в условиях получения пищи для оценки потенциального влияния приема пищи. Принимая во внимание ожидаемое соотношение в пределах 0.87-1.15 и внутри-CV 18% для AUC, ожидаемое соотношение в пределах 0.95-1.05 и внутри-CV 38% для C<sub>max</sub>, n = 60 (+12 субъектов) обеспечили 80% мощности для демонстрации биоэквивалентности ВНВ-0223 между сытым состоянием и голоданием.
- 15

Шесть (6) субъектов, которым вводили дозу в Части I и II, будут получать дозу в Части III. Выборку определяли эмпирически для получения качественных данных.

### Критерии включения

- 20 Субъекты, включенные в данное исследование, будут членами сообщества в целом.

1) Мужчина или женщина, некурящий (отказ от табачных изделий в течение 3 месяцев до обследования), возраст 18 лет и старше, с BMI > 18.5 и < 30.0 кг/м<sup>2</sup> и массой тела ≥ 50.0 кг для мужчин и ≥ 45.0 кг для женщин.

2) Здоровый по определению:

- 25 а) Отсутствие клинически значимого заболевания или хирургического вмешательства в течение 4 недель до введения дозы. Субъекты, у которых рвота в течение 24 часов перед введением дозы, были тщательно обследованы на предмет болезни/заболевания. При включении предварительная дозировка остается на усмотрение квалифицированного исследователя.

- 30 б) Отсутствие клинически значимого анамнеза неврологических, эндокринных, сердечно-сосудистых, легочных, гематологических (напр. нейтропения), иммунологических, психиатрических, желудочно-кишечных, почечных, печеночных и метаболических заболеваний.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Если не указано иное, процедуры, сбор данных и оценка будут проводиться в соответствии с inVentiv SOPs. Личная информация субъектов будет храниться в электронной системе сбора данных, Initiator™. Нежелательные явления будут регистрироваться в электронном виде с помощью Initiator™ или в необработанных таблицах (когда электронный сбор данных невозможен).

5 Все лабораторные результаты, предоставленные биомедицинской лабораторией Biron, будут храниться в InLab (Информационно-управляющая система клинической лаборатории). Initiator™ и InLab прошли валидацию и соответствуют требованиям Своду федеральных нормативных актов (CFR) часть 11. Все другие клинические данные будут регистрироваться на месте персоналом медицинского учреждения с использованием Initiator™ или необработанных таблиц данных.

#### 10 Процедуры отбора

Процедуры отбора субъектов проводили в течение 28 дней до введения исследуемого лекарства. Субъекты должны предоставить письменное информированное согласие до начала любых процедур отбора. Согласие на выполнение некоторых общих процедур отбора может быть получено в документе о согласии, отличном от формы информированного согласия (ICF), относящийся к данному исследованию, и, следовательно, некоторые результаты отборочных тестов могут быть получены до подписания ICF, относящегося к данному исследованию. ICF для конкретного исследования должен быть подписан и датирован субъектом до участия в процедурах для конкретного исследования.

15 Процедуры отбора включали: демографические данные, истории болезни и лечения, медосмотр, измерения тела, ECG (12-отведений), жизненно важные показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхания), пероральная температура, гематология, тесты на вирус иммунодефицита человека (HIV), гепатит В (HBsAg) и гепатит С (HCV), биохимия, анализ мочи, тест мочи на котинин, тест на беременность и анализ мочи на наркотики.

25 С целью допуска, ненормальные анализы или результаты основных показателей состояния организма могут быть переданы один раз, если ненормальный результат наблюдается при начальном чтении. Более того, отклонения, обнаруженные на ECG, могут потребовать подтверждения повторными измерениями. В случае, если участие субъекта в исследовании отложено и некоторые процедуры отбора были выполнены за пределами скринингового окна, просроченные процедуры отбора могут быть повторены.

#### 30 Рандомизация и ослепление

В Части I субъектам проводили каждое лечение согласно со 2-периодами, 2-последовательностями, схеме блочной рандомизации, разработанной inVentiv. Затем подмножество субъектов будут проходить Часть II и III. Рандомизированный код не будет доступен в

Биоаналитическом отделе inVentiv до тех пор, пока не будут завершены клинические и аналитические этапы исследования.

#### Исследуемый препарат

5            Лечение А (Тест - натошак): Рилузол 40 мг сублингвально (SL), пероральная распадающаяся таблетка (BHV-0223, Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited, USA), вводимая в виде 1 x 40 мг BHV-0223 ODT, которую удерживаю под языком приблизительно 120 секунд без глотания, вводили натошак.

10            Лечение В (контрольный - натошак): таблетка Рилузола 50 мг (Rilutek<sup>®</sup>, Covis Pharmaceuticals, Inc.) 1 x 50 мг таблетки проглатывали с водой, вводили натошак.

              Лечение С (Тест - питание): Рилузол 40 мг сублингвально (SL), пероральная распадающаяся таблетка (BHV-0223, Biohaven Pharmaceutical Holding Company Limited, USA) вводили в виде 1 x 40 мг BHV-0223 ODT, которую удерживаю под языком приблизительно 120 секунд без глотания, вводили после приема пищи.

15            Лечение D (контрольный – питание) таблетка Рилузола 50 мг (Rilutek<sup>®</sup>, Covis Pharmaceuticals, Inc.) вводили в виде 1 x 50 мг измельченной таблетки и помещали под язык на две минуты с последующим выбросом (сплевывание) и промывали тремя глотками воды. Не проглатывали материал.

20

#### Введение лекарственного препарата

              Каждый субъект получал лечения А и В один раз в соответствии с их рандомизированной последовательностью (либо Лечение А с последующим лечением В или Лечение В с последующим лечением А). После этого часть субъектов проходила Лечение С, а затем группа субъектов проходила Лечение D.

25            Для лечения А и С (BHV-0223 ODT), от субъектов требуется не носить зубные протезы, соскобы или пирсинг во время дозирования. Субъектам разрешено прополоскать рот приблизительно 20 мл воды непосредственно перед дозированием. BHV-0223 ODT помещали под язык субъекта сразу после извлечения из блистерной упаковки. Субъекты были  
30            проинструктированы держать сублингвальную таблетку под языком приблизительно 120 секунд не глотая, а также не раздавливать или жевать ее. Любые непреднамеренные глотания в течение 120 секунд следует регистрировать. По истечению 120 секунд присутствие или отсутствие твердого материала под языком или во рту и любые признаки раздражения записывали в исходных данных и

представлены в CRF. Затем, субъект выпивал стакан воды (240 мл), чтобы убедиться в приеме всех исследуемых лекарств. Время дозирования будет установлено на время, когда таблетку помещали под язык пациента. Если таблетка не растворяется в течение 2 минут (т.е. перед проглатыванием стакана воды), ее следует проглотить, запивая водой, и это будет задокументировано.

5 Для лечения В, исследуемый препарат вводили каждому субъекту с 240 мг воды и проводили проверку рук и рта, чтобы убедиться, что препарат израсходован.

Для лечения D, субъекты не должны носить зубные протезы, скобы или пирсинг во время дозирования. Одну измельченную таблетку клали под язык на 120 секунд, не проглатывая, не раздавливая и не разжевывая ее. Оставшуюся часть измельченной таблетки выбрасывали (сплевывали) и промывали тремя глотками воды. Никакой материал нельзя проглатывать.

10

### Сбор и обработка образцов

#### Образцы крови

В каждый период у каждого пациента брали 19 образцов крови для фармакокинетических анализов. Образцы крови собирали до введения препарата и через 0.083, 0.167, 0.333, 0.5, 0.667, 0.833, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, и 48 часов после введения дозы (6 мл на каждый раз). Для 48-часовой временной точки после введения дозы окно  $\pm 30$  минут для сбора крови. Фактическое время отбора проб после введения дозы использовали для статистического анализа. Если не указано иное или в целях безопасности субъекта, когда забор крови и другие процедуры совпадали, забор крови имел приоритет. Внутривенный катетер мертвого объема использовался для сбора крови, чтобы избежать множественных проколов кожи, когда это необходимо. В противном случае, образцы крови брали путем прямой венопункции.

15

20

Для субъектов, которым предстояло пройти два первых периода, общий объем крови, включая кровь, собранную для определения соответствия критериям отбора и безопасности, не должен превышать 290 мл за все исследования.

25

Для субъектов, которым предстояло пройти третий период, общий объем крови не должен был превышать 412 мл за все исследования.

Для субъектов, которым предстояло пройти четвертый период, общий объем крови не должен превышать 534 мл за все исследования.

30 Образцы плазмы собирали и обрабатывали в соответствии с Информационным листом Аналитической методологии.

#### Образцы мочи

Только в Части 1 и для 12 субъектов собирали образцы мочи для количественного определения рилузола и его метаболитов в следующие временные интервалы: точечная предварительная доза (в течение 15 минут до введения дозы), 0-4, 4-8 и 8-12 часов после введения дозы.

5 Если субъект не может опорожнить мочевой пузырь в течение 15 минут до введения дозы, образец, полученный ранее этим утром, может использоваться в качестве пробы перед введением дозы. Пустоты, возникающие в пределах временного интервала, объединяли, а субъектов попросили опорожнить мочевой пузырь в течение 10 минут до окончания каждого интервала сбора, чтобы каждый новый интервал начинался с пустого пузыря. Любая моча, выделенная субъектами на пересечении (в течение 10 минут) двух интервалов, будет включена в более ранний образец. Любая моча, выделенная субъектами, но не собранная, будет задокументирована.

#### Сбор и оценка данных

15 Все исходные клинические данные будут регистрироваться быстро, точно и разборчиво, либо непосредственно в систему Initiator™ CTMS в виде данных из электронного источника, либо несмываемым образом на бумаге (например, показания ЭКГ). Подробный список типа (электронный или бумажный) и расположения всех исходных данных будет включен в основной файл судебного разбирательства. При записи в электронном виде с использованием Initiator™ формы отчетов о случаях впоследствии будут созданы в электронном виде. Все необработанные 20 данные будут сохранены для обеспечения целостности данных. Врач и/или клинический персонал берут на себя ответственность за обеспечение полноты и точности клинических данных.

#### АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

25 При необходимости, образцы доставляли в биоаналитический лабораторию по меньшей мере двумя отдельными партиями, причем каждый набор алиquot в отдельных партиях. Как только биоаналитическая лаборатория подтвердит получение первой партии, можно отправлять второй набор алиquot. Образцы должны быть упакованы на сухой лед, достаточный для того, чтобы они оставались замороженными не менее 72 часов.

30 Биоаналитическое подразделение inVentiv анализировало рилузол и его метаболиты в образцах плазмы и мочи с применением проверенного метода LC/MS/MS. В плазме анализировали следующие метаболиты: рилузол/рилузоламид/N-ОН-рилузол-О-глюкуронид/Рилузоламил N-глюкуронид.

При необходимости могут быть проанализированы другие метаболиты в плазме и моче для исследовательской оценки.

Analyst и Watson LIMS (Лабораторная информационно-управляющая система) использовалась на разных этапах анализа.

5 Образцы от субъектов, включенных в фармакокинетическую популяцию (см.Раздел 12.2.2), и от субъектов, которые были исключены из исследования из-за побочных эффектов или эпизодов рвоты, были проанализированы.

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ, БЕЗОПАСНОСТИ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

10 Фармакокинетический анализ выполняли с использованием Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup>, который утвержден для исследований биоэквивалентности/биодоступности inVentiv. Логический статистический анализ проводили с использованием SAS<sup>®</sup> в соответствии с рекомендациями FDA.

Биоанализ всех образцов должен быть завершен до начала фармакокинетического и статистического анализов.

### Фармакокинетика

15 Следующие фармакокинетические параметры будут рассчитаны на основе концентраций в плазме стандартными некомпартментными методами для рилузола и его метаболитов:

- 1) AUC<sub>0-t</sub>: площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до последней ненулевой концентрации
- 2) AUC<sub>0-inf</sub>: площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности (экстраполировано)
- 20 3) C<sub>max</sub>: максимальная наблюдаемая концентрация

- 1) Остаточная площадь: рассчитывается как  $100 \cdot (1 - AUC_{0-t} / AUC_{0-inf})$
- 2) T<sub>max</sub>: время наблюдаемой C<sub>max</sub>
- 3) T<sub>1/2 el</sub>: период полувыведения
- 25 4) K<sub>el</sub>: константа скорости удаления

Образцы мочи будут использоваться для расчёта следующих параметров:

- 1) Ae<sub>0-t</sub>: Кумулятивное мочевыделение от момента ноль до момента t, рассчитанное как сумма количеств, выделенных за каждый интервал сбора. Количество, выделяемое с мочой за каждый временной интервал, рассчитывается как концентрация в моче, умноженная на  
30 объем мочи.

2)  $R_{max}$ : максимальная скорость экскреции с мочой, рассчитанная путем деления количества лекарства, выделяемого в каждом интервале сбора, на время, в течение которого оно было собрано.

3)  $T_{max}$ : время  $R_{max}$ , рассчитанное как средняя точка интервала сбора, в течение которого произошло  $R_{max}$ .

4)  $Cl_R$ : рассчитывается как  $Ae_{0-t} / AUC_{0-t}$

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65  
70  
75  
80  
85  
90  
95  
100  
105  
110  
115  
120  
125  
130  
135  
140  
145  
150  
155  
160  
165  
170  
175  
180  
185  
190  
195  
200  
205  
210  
215  
220  
225  
230  
235  
240  
245  
250  
255  
260  
265  
270  
275  
280  
285  
290  
295  
300  
305  
310  
315  
320  
325  
330  
335  
340  
345  
350  
355  
360  
365  
370  
375  
380  
385  
390  
395  
400  
405  
410  
415  
420  
425  
430  
435  
440  
445  
450  
455  
460  
465  
470  
475  
480  
485  
490  
495  
500

Может быть проведен дополнительный фармакокинетический анализ. По запросу Спонсора фармакокинетические повторы могут быть выполнены в соответствии с inVentiv's SOP. Если повторные анализы запрашиваются по фармакокинетическим причинам, окончательные результаты будут включать значения повторного анализа, а результаты с исходными значениями будут представлены в приложении к отчету в качестве подтверждающих данных.

## АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ

### Безопасность популяции

Безопасность популяции определяется как все субъекты, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого лекарства.

### Фармакокинетическая популяция

Фармакокинетическая популяция будет включать всех субъектов, завершивших по меньшей мере 2 периода, включая по меньшей мере Лечение А, и для которых можно адекватно охарактеризовать фармакокинетический профиль.

Любой субъект с концентрациями перед введением дозы будет исключен из фармакокинетического и статистического анализа для рассматриваемого периода, если концентрация перед введением дозы превышает 5% от значения  $C_{max}$  этого периода для этого субъекта. Данные субъектов, у которых возникла рвота в течение интервала отбора проб и которые не были исключены, могут быть оценены после завершения фармакокинетического анализа. Любой субъект, у которого рвота была в пределах 2-кратной медианы  $T_{max}$  текущего исследования (на основе эталонного продукта), будет исключена из статистического анализа. Данные (концентрации и фармакокинетические параметры) субъектов, исключенных из-за концентрации перед введением дозы более 5% от их  $C_{max}$  или субъектов, исключенных из-за побочных эффектов или эпизодов рвоты, будут представлены, но исключены из описательной статистики за соответствующий период.

### Параметры безопасности и переносимости и анализы

Безопасность и переносимость BHV-0223 оценивали путем мониторинга АЕс, клинических лабораторных показателей, показателей жизненно важных функций, сопутствующих лекарств и общего самочувствия на протяжении всего исследования.

5 Основные показатели жизнедеятельности и клинические лабораторные определения были суммированы с использованием фактических значений для каждого лечения. Все собранные данные будут перечислены по темам и параметрам.

10 Демографические параметры были суммированы описательно. Появившийся за время лечения АЕс (TEAEs) были суммированы описательно по лечению, взаимосвязи и тяжести для субъектов, которым вводили дозу (выборка для оценки безопасности). Справочник MedDRA использовали для кодирования АЕс по классу системного органа и предпочтительному термину. Будет предоставлен список всех TEAEs. Никакой выводной статистический анализ данных не планируется.

15 Будет указан список сопутствующих лекарственных препаратов. Будут перечислены результаты анализов мочи на наркотики, вирусологические тесты, клинические лабораторные тесты, тесты на алкоголь в выдыхаемом воздухе и тесты на котинин в моче. Также будут перечислены результаты местной оценки переносимости.

Полное описание статистических анализов, которые необходимо выполнить для данных о безопасности и переносимости, будет представлено в Плане статистического анализа.

## 20 Статистический анализ

Индивидуальные и средние зависимости концентрации в плазме от времени будут представлены как для линейной, так и для полулогарифмической шкалы. Описательная статистика (средние арифметические и геометрические, стандартное отклонение [SD], коэффициент вариации [CV%], минимум [Min], максимум [Max] и среднее) концентраций в плазме в зависимости от времени также будут представлены для фармакокинетических параметров.

25 Для рилузола с применением процедур GLM в SAS, ANOVA выполняли на непреобразованных  $T_{max}$ ,  $C_{el}$  и  $T_{1/2\ el}$  и на ln-преобразованных  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на уровне альфа 0.05. Факторы, включенные в модель, включают: Последовательность, Субъект(последовательность), Период и Лечение. Если исследование дозируется в более чем одной 30 группе, статистическая модель будет измерена, чтобы отразить многогрупповой характер исследования. В случае статистически незначимого члена взаимодействия между группами, анализ будет повторен, исключив этот член из модели ANOVA, чтобы получить соотношения и доверительные интервалы, где это необходимо. Оценивали внутри- и межиндивидуальный коэффициент вариации (ISCV%). Отношение средних геометрических значений (A/B) и 90%

доверительного интервала для отношения средних геометрических значений, основанного на средних значениях, полученных методом наименьших квадратов, от ANOVA ln-преобразованных данных, рассчитывали для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub>.

5 Для рилузола с использованием GLM процедур в SAS, ANOVA выполняли на непреобразованных T<sub>max</sub>, K<sub>e1</sub> и T<sub>1/2 e1</sub> и на ln-преобразованных AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> на уровне альфа 0.05. Факторы, включенные в модель, включают в себя: Последовательность, Субъект(Последовательность), Период и Лечение. Если исследование дозируется более чем в одной группе, статистическая модель будет преобразована, чтобы отразить многогрупповой характер исследования. В случае статистически незначимого члена взаимодействия между группами, анализ  
10 будет повторен, исключив этот член из модели ANOVA, чтобы получить соотношения и доверительные интервалы, где это необходимо. Оценивали внутри- и межиндивидуальный коэффициент вариации (ISCV%). Отношение средних геометрических значений (C/A) и 90% доверительного интервала для отношения средних геометрических значений, основанных на средних значениях наименьших квадратов из ANOVA ln-преобразованных данных, рассчитывали  
15 для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub>.

Для рилузола с использованием GLM процедур в SAS, ANOVA осуществляли на непреобразованных T<sub>max</sub>, K<sub>e1</sub> and T<sub>1/2 e1</sub> и на ln-преобразованных AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> на уровне альфа 0.05. Факторы, включенные в модель, включают: последовательность, тему (последовательность), период и лечение. Если исследование дозируется более чем в одной группе,  
20 статистическая модель будет изменена, чтобы отразить многогрупповой характер исследования. В случае статистически незначимого члена взаимодействия между группами, анализ будет повторен, исключив этот член из модели ANOVA чтобы получить соотношения и доверительные интервалы, где это необходимо. Будет оценен коэффициент внутри- и межиндивидуальной вариабельности (ISCV%). Отношение геометрических средних (D/B) и 90% доверительного интервала для  
25 отношения геометрических средних, основанное на средних квадратах из ANOVA ln-преобразованных данных, рассчитывали для AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub>.

Анализ каждого сравнения будет проводиться с исключением данных из обработки, которые не имеют отношения к рассматриваемому сравнению. Всякий раз, когда параметр PK может быть рассчитан только для одного периода для субъекта, субъект будет исключен из ANOVA  
30 включающего этот параметр. Однако данные за доступный период будут включены в описательную статистику.

Может быть проведен дополнительный статистический анализ. Более подробная информация будет представлена в SAP.

Сводная статистика будет использоваться для описания метаболитов плазмы и экскреции с мочой. Любые результаты этих анализов будут сообщены вне отчета о клиническом исследовании BHV-0223-102.

Критерии средней биоэквивалентности рилузола

- 5 90% геометрические доверительные интервалы отношения (A/B) средних значений, полученных методом наименьших квадратов от ANOVA ln-преобразованных  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  должны находиться в пределах от 80.00% до 125.00% значения для RILUTEK.

Критерии определения отсутствия пищевого эффекта

- 10 Для BHV-0223 не будет заключен пищевой эффект, если 90% геометрических доверительных интервалов отношения (C/A) средних значений, полученных методом наименьших квадратов от ANOVA ln-преобразованных  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  находятся в пределах от 80.00% до 125.00% значений РК натошак.

#### ССЫЛКИ

- 15 1. RILUTEK, Prescribing Information. Version revised on 04/2016. Available online at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/020599s0171bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020599s0171bl.pdf)
2. RILUTEK, Product Monograph. Version revised on May 11, 2010. Drug Product Database, Health Canada. Available online at: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>
- 20 3. Le Liboux, A., et al. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Riluzole in White Subjects. J Clin Pharmacol. 1997. 37: 820-827.
4. FDA Guidance on Riluzole. Finalized May 2008. Available online at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm089580.pdf>

#### 25 ПРИМЕР 2

##### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕРА 1

Было проведено исследование (BHV223-102), в основном описанное в протоколе, изложенном в Примере 1. Результаты представлены ниже.

- 30 Результаты: В Части I BHV-0223 достиг площади под кривой (AUC) и максимальной концентрации приблизительно 90% и 113%, соответственно по сравнению с RILUTEK. Доверительные интервалы 90% находились в диапазоне 80%-125%, требуемом для FDA для биоэквивалентности. BHV-0223 производил уровни AUC с соотношением после приема пищи-к голоданию 92%. Измельченный сублингвальный RILUTEK обеспечивал уровни AUC 6%, по сравнению с пероральным RILUTEK.

Вывод/Заключение: BHV-0223 является биоэквивалентным и, таким образом, обладает такой же эффективностью, как пероральная таблетка 50 мг RILUTEK; но также потенциально увеличивает удобство использования и снижает нагрузку на пациентов (нет необходимости глотать и нет отрицательного пищевого эффекта, требующего голодания на основе AUC); улучшает безопасность/переносимость (снижает риск дозозависимых нарушений функции печени); и улучшает фармакологический профиль (меньшая вариабельность PK).

Результаты представлены в таблицах 1-4 ниже

Таблица 1: Заключение описательной статистики для PK параметров для Рилузола (1 из 2)

		Лечение							
		1 x 40 мг BHV-0223 ODT - натошак				RILUTEK 1 x 50 мг таблетка			
Анализируемое вещество	PK Параметр	Среднее значение		CV %	Среднее значение		CV %		
		N	SD	N	SD	N	SD		
Рилузол	AUC <sub>0-t</sub>	1			1				
		3		24760	38.2	3	33613	45.3	
		4	647894.10	8.02	2	4	741005.01	9.96	6
	AUC <sub>0-inf</sub>	1			1				
		3		25853	38.5	3	35523	46.2	
		4	670485.92	1.82	6	4	768319.54	7.50	4
	Остаточная площадь	1			1				
		3		48.3	3		49.4		
		4	3.34	1.61	3	4	3.35	1.66	0
	C <sub>max</sub>	1			1				
		3		83817	45.1	3	10479	59.0	
		4	185487.88	.68	9	4	177441.43	9.03	6
T <sub>max</sub>	1			1					
	3		30.4	3		69.1			
	4	0.646	0.197	40	4	1.088	0.753	70	
T <sub>½ el</sub>	1			1					
	3		18.8	3		17.9			
	4	10.99	2.07	2	4	10.99	1.98	8	
K <sub>el</sub>	1			1					
	3		0.014	22.5	3	0.014	21.4		
	4	0.0657	8	743	4	0.0654	1	89	
N-гидрокси-рилузол-	AUC <sub>0-t</sub>	1			1				
		3		44835	31.0	3	61013	34.3	
		3	144634.46	.74	0	3	177495.41	.97	8
	AUC <sub>0-inf</sub>	1			1				
		3		47699	31.0	3	64598	34.4	
		2	153786.67	.66	2	3	187697.97	.23	2
	Остаточная площадь	1			1				
		3		39.4	3		36.9		
		2	5.95	2.34	2	3	5.39	1.99	8

		1				1			
		3		31115	45.5	3		38301	54.3
	$C_{\max}$	3	68334.11	.74	3	3	70481.73	.15	4
		1				1			
		3			30.6	3			75.3
	$T_{\max}$	3	0.593	0.182	61	3	0.891	0.671	12
		1				1			
		3			31.2	3			31.6
	$T_{1/2\text{el}}$	2	6.85	2.14	3	3	6.80	2.16	9
		1				1			
		3		0.035	32.3	3		0.035	31.5
	$K_{\text{el}}$	2	0.1112	9	047	3	0.1117	2	159

Таблица 1: Заключение описательной статистики для PK параметров для Рилузола (2 из 2)

		Лечение							
		1 x 40 мг ВHV-0223 ODT - натошак			RILUTEK 1 x 50 мг измельченная таблетка				
Анализируемое вещество	PK Параметр	N	Среднее		CV %	N	Среднее		CV %
			значение	SD			значение	SD	
Рилузол	AUC <sub>0-t</sub>	6		20884	36.4			11573	164.
		7	572333.18	0.31	9	6	70412.84	3.43	36
		6		22550	37.6			12232	155.
	AUC <sub>0-inf</sub> Остаточная площадь	7	598736.24	2.60	6	6	78454.64	2.87	92
		6			53.9				68.5
		7	4.24	2.29	8	6	17.75	12.17	6
	C <sub>max</sub>	6		26335	38.6			24593	119.
		7	68112.73	.23	6	6	20502.87	.42	95
		6			71.3				46.5
	T <sub>max</sub>	7	2.274	1.622	56	6	0.528	0.245	13
		6			19.3				56.9
		7	10.93	2.12	6	6	7.23	4.11	1
	T <sub>½el</sub>	6		0.015	23.4				62.1
		7	0.0662	5	183	6	0.1272	0.079	402
6									
N-гидрокси- рилузол	AUC <sub>0-t</sub>	6		39538	27.9			18248	214.
		7	141600.26	.50	226	6	8517.21	.43	25
		6		42356	27.9			24110	166.
	AUC <sub>0-inf</sub> Остаточная площадь	7	151587.69	.07	416	4	14465.56	.23	67
		6			34.3				42.4
		7	6.55	2.25	154	4	26.25	11.14	6
	C <sub>max</sub>	6		13723	55.8			6538.	171.
		7	24590.85	.73	083	6	3818.88	94	23
		6			77.7				22.0
	T <sub>max</sub>	7	1.881	1.461	06	5	0.633	0.139	03
		6			32.1				110.
		7	6.55	2.11	449	4	2.06	2.27	18
	T <sub>½el</sub>	6		0.030	26.6			0.364	59.2
		7	0.1144	5	709	4	0.6153	3	045
6									

Таблица 1: Соотношение (A/B), 90% геометрические доверительные интервалы, внутри- и межиндивидуальный CV%\*

Параметр	Сравнения лечения	Соотношени e <sup>1</sup>	90% геометрические C.I. <sup>2</sup>		Внутриинди видуальный CV	Межиндиви дуальный CV
			Нижний	Верхний		
AUC <sub>0-t</sub>	1 x 40 мг BHV-0223 ODT - Натощак (A) - RILUTEK 1 x 50 мг таблетка (B)	89.85%	87.30%	92.47%	13.35%	40.26%
AUC <sub>0-inf</sub>	1 x 40 мг BHV-0223 ODT - Натощак (A) - RILUTEK 1 x 50 мг таблетка (B)	89.83%	87.32%	92.41%	13.13%	40.51%
C <sub>max</sub>	1 x 40 мг BHV-0223 ODT - Натощак (A) - RILUTEK 1 x 50 мг Таблетка (B)	112.72%	105.53%	120.40%	31.18%	39.95%

<sup>1</sup> В расчете на средние значения, полученные методом наименьших квадратов согласно формуле:  $e^{(A-B)} \times 100$ .

<sup>2</sup> 90% геометрически доверительный интервал с использованием ln-преобразованных данных.

5 Эффект взаимодействия группы \*лечения\* проявил себя в качестве статистически значимого AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-inf</sub> и C<sub>max</sub> (p-значения < 0.05). Следовательно, соотношение (A/B) и 90% CI были получены из анализа с термином группы \*лечения\*.

Таблица 1: Соотношение (A/B), 90% геометрические доверительные интервалы, внутри- и межиндивидуальный CV%\*

Параметр	Сравнения лечения	Соотношени е	90% геометрические C.I. <sup>2</sup>		Внутриинди видуальный CV	Межинивид уальный CV
			Нижний	Верхний		
AUC <sub>0-t</sub>	1 x 40 мг BHV-0223 ODT – прием пищи (C) - 1 x 40 мг BHV-0223 ODT - натощак (A)	91.16%	88.12%	94.30%	11.79%	37.03%
AUC <sub>0-inf</sub>	1 x 40 mg BHV-0223 ODT - прием пищи (C) - 1 x 40 mg BHV-0223 ODT - натощак (A)	91.99%	89.00%	95.05%	11.51%	36.96%
C <sub>max</sub>	1 x 40 mg BHV-0223 ODT - прием пищи (C) - 1 x 40 mg BHV-0223 ODT - натощак (A)	38.85%	36.26%	41.61%	24.23%	34.16%

<sup>1</sup> Рассчитано методом наименьших квадратов по формуле:  $e^{(C-A)} \times 100$ .

<sup>2</sup> 90% Геометрический доверительный интервал с использованием ln-преобразованных данных.

Таблица 1: Соотношение (D/B), 90% геометрические доверительные интервалы, внутри- и межиндивидуальный CV%

Параметр	Сравнения лечения	Соотношени е	90% геометрические C.I. <sup>2</sup>		Внутриинди видуальный CV	Межиндиви дуальный CV
			Нижний	Верхний		
AUC <sub>0-t</sub>	RILUTEK 1 x 50 мг измельченной таблетки (D)- RILUTEK 1 x 50 мг таблетки (B)	4.74%	2.24%	10.00%	71.51%	68.06%
AUC <sub>0-inf</sub>	RILUTEK 1 x 50 мг измельченной таблетки (D) - RILUTEK 1 x 50 мг таблетки (B)	5.60%	2.94%	10.64%	59.72%	68.02%
C <sub>max</sub>	RILUTEK 1 x 50 мг измельченной таблетки (D) - RILUTEK 1 x 50 мг таблетки (B)	10.08%	4.16%	24.45%	88.66%	8.63%

<sup>1</sup> Рассчитано методом наименьших квадратов по формуле:  $e^{(D-B)}$  X 100.

<sup>2</sup> 90% Геометрический доверительный интервал с использованием ln-преобразованных данных.

Дальнейшие выводы и описание исследования и результатов следуют.

### Цели

#### Первичное

Сравнивали скорость и степень всасывания сублингвально 40 мг ВНВ-0223 и пероральных таблеток 50 мг Rilutek® у здоровых добровольцев.

Оценивали влияние пищи на РК ВНВ-0223.

#### Вторичное и исследовательское

Оценивали безопасность и переносимость ВНВ-0223.

Оценивали скорость сублингвального всасывания измельченных таблеток 50 мг Rilutek.

### Способы

#### Субъекты

Субъекты в возрасте  $\geq 18$  лет, которые не употребляли табак в течение 3 месяцев до скрининга, индекс массы тела (ВМТ)  $>18.5$  и  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup>, масса тела  $>50$  кг для мужчин и  $>45$  кг для женщин и в состоянии предоставить информированное согласие, соответствовали критериям включения.

Субъекты с наличием зубных протезов, скобов или пирсинга на момент введения дозы или с клинически значимой историей болезни были исключены.

Целевой набор составлял 138 субъектов.

#### Дизайн исследования и лечения

##### Часть 1: Биоэквивалентность ВНВ-0223 к Rilutek

Открытое, однократной дозы, 2-периодное, 2-последовательности, рандомизированное перекрестное исследование.

Субъекты получали однократную сублингвальную дозу 40 мг ВНВ-0223 и однократную пероральную дозу 50 мг Rilutek с 240 мг воды, оба натошак (отсутствие пищи за  $\geq 10$  часов до и  $\geq 4$  часа после приема дозы).

138 субъекта в равной степени были рандомизированы в 1 из 2 лечебных последовательностей (А→В или В→А).

Период вымывания 4 дня между получением лечения.

##### Часть 2: Влияние пищи на ВНВ-0223

Открытое, однократной дозы, 1-периодное исследование.

Субъекты получали однократно сублингвальную дозу 40 мг ВНВ-0223 в условиях приема пищи.

– После контролируемого голодания  $\geq 10$  часов, субъекты получали пищу с высоким содержанием жира, высококалорийную приблизительно 800–1000 калорий (приблизительно 50% общей калорийности приходится на жир).

72 субъекта, выбранные из субъектов, завершающих Часть 1 исходя из удобств.

##### Часть 3: Всасывание измельченной таблетки Rilutek, вводимой сублингвально

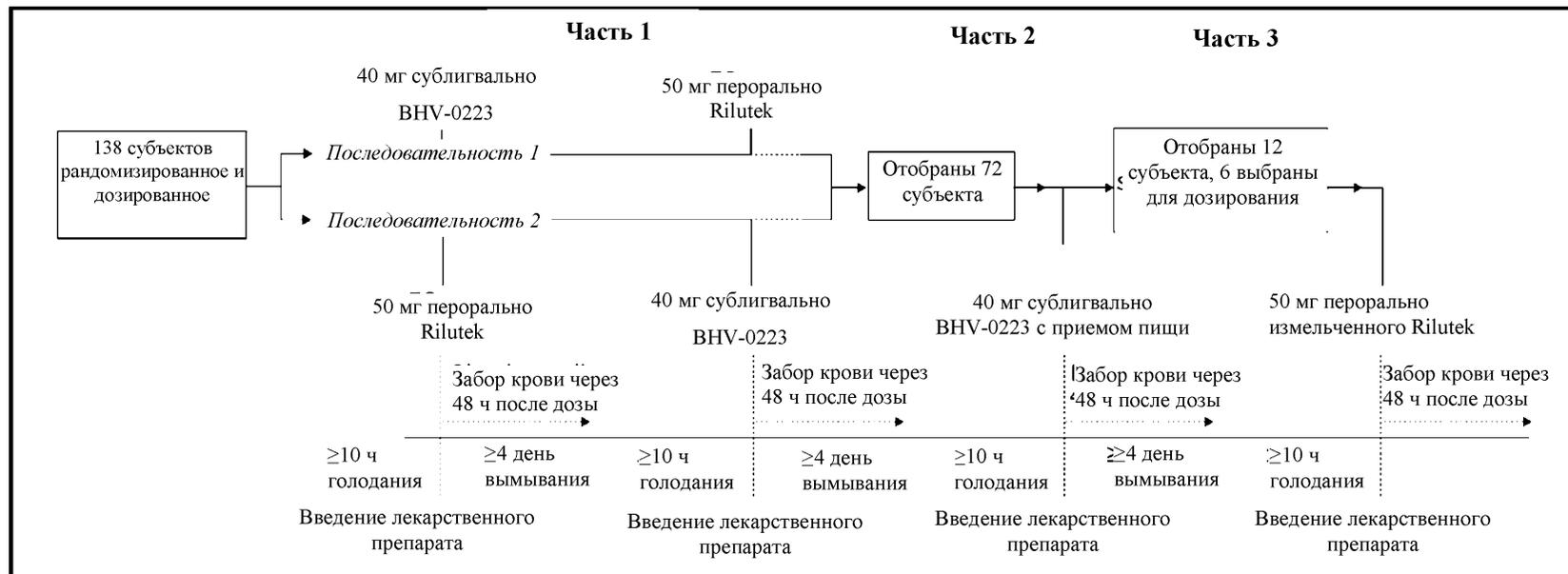
Открытое, однократная доза, 1-периодное исследование.

Субъекты получали сублингвально однократно измельченную таблетку 50 мг Rilutek натошак.

6 субъектов, выбранных из субъектов, завершающих Часть 2 исходя из удобств.

Общий план исследования показан на Схеме 1.

Схема 1 – План исследования



### PK и оценка безопасности

Образцы крови брали до и после введения лекарственного средства для количественного определения рилузола и его метаболитов.

Первичные конечные точки PK представляли собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) от момента времени ноль до последней ненулевой концентрации (AUC<sub>0-t</sub>), AUC от момента времени от нуля до бесконечности (AUC<sub>0-∞</sub>; экстраполировано), и максимально наблюдаемой концентрации (C<sub>max</sub>).

Вторичные конечные точки PK представляли собой остаточную площадь, время наблюдаемого C<sub>max</sub>, период полувыведения (T<sub>1/2 el</sub>), и константу скорости выведения (K<sub>el</sub>).

Образцы мочи собирали от 12 субъектов в Части 1 только для количественного определения рилузола и его метаболитов.

Концентрации в моче использовали для расчета кумулятивного мочевыделения (Ae<sub>0-t</sub>), максимального мочевыделения (R<sub>max</sub>), времени R<sub>max</sub>, и почечного клиренса (Cl<sub>R</sub>).

Безопасность оценивали на основе нежелательных явлений (AEs), клинических лабораторных исследований, показателей, жизненно важных функций, электрокардиограмм, медицинских обследований, а также измерений безопасности и переносимости при приеме внутрь.

### Критерий безопасности (согласно определению FDA)

Для того, чтобы 40 мг BHV-0223 сублингвально и 50 мг Rilutek перорально считались биоэквивалентными, 90% геометрический доверительный интервал (CI) отношения наименьших квадратов (LS) средних значений дисперсионного анализа (ANOVA) для каждого лечения должен быть в пределах 80–125% Rilutek согласно критериям, рекомендованным FDA.

### Результаты

#### *Субъекты*

287 субъектов прошли скрининг, из которых 160 были выключены в исследование, и 137 получили  $\geq 1$  дозу BHV-0223 (Фигура 2).

133 субъекта завершили оба курса лечения в Части 1 (биоэквивалентность).

67 субъектов были включены и завершили Часть 2 (пищевой эффект).

6 субъектов прошли часть 3.

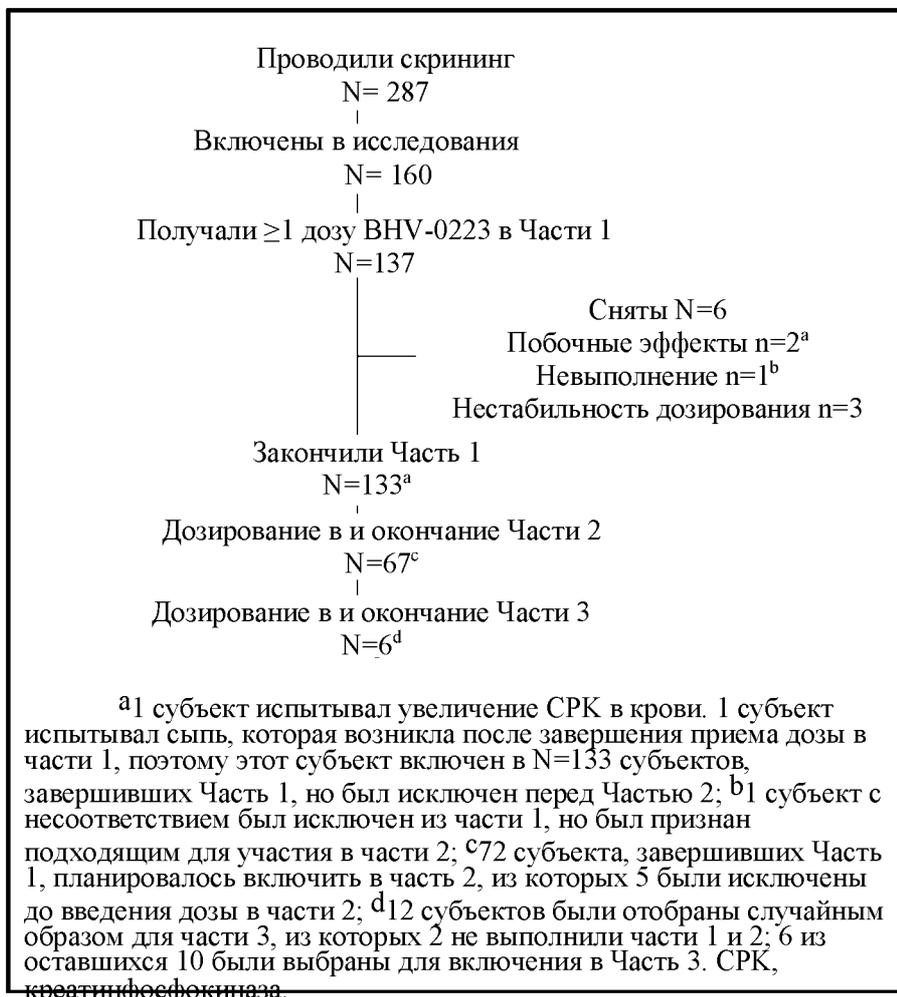
2 субъекта выбыли из-за АЕс (n=1 повышение креатинфосфокиназы в крови и n=1 сыпь), 1 из-за несоблюдения приема исследуемого препарата, а 3 нарушения дозировки.

Демографические данные субъектов представлены в Таблице 5.

#### РК анализы

Концентрации в плазме в течение времени (Фигура 1) и других РК параметров (Таблица 6) в целом были аналогичными для сублингвального ВНУ-0223 и перорально Rilutek натошак.

## Схема 2 - Распределение пациентов



**Таблица 5.** Демографические данные субъекта

Характеристика	Часть 1	Часть 2	Часть 3
	Биоэквивалентность (N=138)	Пищевой эффект Rilutek (N=67)	Измельченный (N=6)
Возраст, средний (SD), лет	42.0 (13.0)	45.6 (12.8)	52.5 (10.2)
18–40, n (%)	68 (49)	27 (40)	1 (17)
>40, n (%)	70 (51)	40 (60)	5 (83)
Мужчина, n (%)	69 (50)	24 (36)	4 (67)
Раса, n (%)			
Белый	134 (97)	65 (97)	6 (100)
Черный	2 (1)	0	0
Азиатский	2 (1)	2 (3)	0
Этническая принадлежность, n (%)			
Не испанского или латиноамериканского происхождения	111 (80)	52 (78)	5 (83)
Испанского или латиноамериканского происхождения	27 (20)	15 (22)	1 (17)
Рост, средний (SD), см	167.2 (8.4)	168.1 (8.7)	167.0 (12.6)
Вес, средний (SD), кг	70.6 (11.0)	72.5 (9.5)	72.5 (10.5)
ВМІ, средний (SD), кг/м <sup>2</sup>	25.2 (2.7)	25.6 (2.4)	25.9 (1.6)

n=количество пациентов. ВМІ, индекс массы тела; SD, стандартное отклонение.

Таблица 6. PK параметры для ВНУ-0223 и Rilutek

Параметр	Часть 1 Натощак	50 мг перорально Rilutek, с водой (n=132)	Часть 2: После приема пищи	Часть 3: Натощак
	40 мг сублингвально ВНУ-0223 (n=133)		40 мг сублингвально ВНУ-0223 (N=67)	50 мг сублингвально измельченный Rilutek, (N=6)
AUC <sub>0-4</sub> , среднее ± SD, ч*нг/мл (CV%)	647.51 ± 248.68 (38)	740.94 ± 338.45 (46)	572.40 ± 208.95 (37)	70.43 ± 115.84 (164)
AUC <sub>0-∞</sub> , среднее ± SD, ч*нг/мл (CV%)	670.13 ± 259.66 (39)	768.15 ± 357.63 (47)	598.77 ± 225.56 (38)	78.48 ± 122.42 (156)
Остаточная площадь, среднее ± SD, % (CV%)	3.34 ± 1.62 (48)	3.34 ± 1.66 (50)	4.24 ± 2.29 (54)	17.77 ± 12.19 (69)
C <sub>max</sub> , среднее ± SD, нг/мл (CV%)	185.01 ± 83.95 (45)	177.58 ± 105.43 (59)	68.11 ± 26.34 (39)	20.50 ± 24.59 (120)
T <sub>max</sub> , среднее (мин, максимум), ч	0.66 (0.33, 1.50)	0.83 (0.33, 4.00)	2.50 (0.33, 8.01)	0.50 (0.34, 1.00)
T <sub>1/2 el</sub> , среднее ± SD, ч (CV%)	10.98 ± 2.08 (19)	10.96 ± 1.97 (18)	10.92 ± 2.11 (19)	7.23 ± 4.11 (57)
K <sub>el</sub> , среднее ± SD, /ч (CV%)	0.07 ± 0.01 (23)	0.07 ± 0.01 (21)	0.07 ± 0.02 (23)	0.13 ± 0.08 (62)
K <sub>el</sub> коэффициент корреляции, среднее ± SD	-0.99 ± 0.01	-0.99 ± 0.01	-0.99 ± 0.01	-0.95 ± 0.06

AUC, площадь под кривой зависимости концентрации от времени; AUC<sub>0-4</sub>, AUC от нулевого времени до последней ненулевой концентрации; AUC<sub>0-∞</sub>, AUC от нуля до бесконечности;

$C_{\max}$ , максимально наблюдаемая концентрация; CV, коэффициент вариации;  $K_{el}$ , константа скорости элиминации; SD, стандартное отклонение;  $T_{1/2\ el}$ , Период полувыведения;  $T_{\max}$ , время достижения максимальной концентрации.

В Части 1, сублингвальный BHV-0223 продемонстрировал биоэквивалентность к пероральной таблетке Rilutek со средними отношениями геометрических наименьших квадратов, (LS) и полученными геометрическими 90% CIs для  $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ , и  $C_{\max}$  все в пределах заданного приемлемого диапазона 80–125% (Таблица 7).

**Таблица 7.** Геометрические средние отношения LS и 90% CIs для  $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{\max}$

Параметр	Сублингвальный BHV-0223 Rilutek (N=132)	Сублингвальный BHV-0223 пища vs натощак (N=67)	Rilutek измельченный по сравнению с пероральный, запивая водой (N=6)
$AUC_{0-4}$	90% (87–92)	91% (88–94)	5% (2–10)
$AUC_{0-\infty}$	90% (87–92)	92% (89–95)	6% (3–11)
$C_{\max}$	113% (106–120)	39% (36–42)	10% (4–24)

AUC, площадь под кривой зависимости концентрации от времени;  $AUC_{0-4}$ , AUC от нулевого времени до последней ненулевой концентрации;  $AUC_{0-\infty}$ , AUC от нуля до бесконечности;  $C_{\max}$ , Максимально наблюдаемая концентрация; CI, доверительный интервал; LS, наименьшие квадраты.

Концентрации рилузона в плазме при приеме пищи по сравнению с BHV-0223 натощак для субъектов, включенных в часть 2, показаны на Фигуре 2. PK параметры для BHV-0223 показаны в Таблице 7.

LS Средние отношения и 90% CIs для  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$  находились в пределах заранее определенного диапазона для отказа в пищевом эффекте, но  $C_{max}$  снизился на 61% и наблюдался приблизительно через 1.8 часов после приема пищи (Таблицы 6 и 7). Считается, что уровни воздействия  $AUC$ , а не  $C_{max}$ , определяют эффективность рилузола при ALS, и поэтому не ожидается, что снижение  $C_{max}$  окажет какое-либо значимое влияние на эффективность.

Средняя остаточная площадь составляла <5% для Частей 1 и 2 (Таблица 6), что указывает на то, что для рилузола достаточно отбора пробы в течение 48 часов.

CVs, наблюдаемые для PK параметров BHV-0223 ( $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$ ) как при приеме пищи, так и натощак, все были ниже, чем наблюдались при пероральном введении препарата Rilutek натощак (Таблица 6, Фигура 3), указывая, что вариабельность PK была ниже для BHV-0223 по сравнению с пероральным Rilutek. На Фигуре 3 показана  $AUC$  площадь кривой зависимости концентрации от времени;  $AUC_{last}$ ,  $AUC$  от нулевого момента до момента последней измеряемой концентрации, а пунктирные линии представляют медианы.

При сублингвальном введении 50 мг измельченной таблетки Rilutek имели более низкую скорость и степень абсорбции по сравнению с таблеткой 50 мг Rilutek, проглоченной с водой (Таблица 6), а также средние отношения и 90% геометрической CIs for  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  и  $C_{max}$  для этого сравнения были все <25% (Таблица 7).

#### Безопасность

126 из 138 субъектов, получивших  $\geq 1$  дозу исследуемого препарата, зарегистрировали в общей сложности 253 АЕс.

220 из 253 АЕс (87%) могли быть или вероятно связаны с исследуемым препаратом и почти все (244 [96%]) были легкой степени тяжести.

У большего числа субъектов были АЕс после BHV-0223 (после приема пищи и натощак), чем после перорального введения Rilutek (Таблица 8), в основном из-за частоты гипестезии полости рта, связанной с BHV-0223.

Ни у одного субъекта не наблюдалась гипестезия полости рта после перорального введения Rilutek, заглатывая водой.

У всех субъектов, получавших измельченные таблетки Rilutek в части 3 также наблюдалась гипестезия полости рта.

Все случаи пероральной гипестезии (n=116 [84%]) считались возможно связанными с исследуемым препаратом.

Среднее время (диапазон) рассасывания составляло 34 (1–91) мин.

Другие часто встречающиеся АЕс были головная боль и дисфагия (Таблица 8).

АЕс в виде головной боли были в основном легкими и переходящими.

Все дисфагии АЕс были легкими и переходящими со средним временем (диапазоном) рассасывания 30 (1–58) мин и не были связаны с функциональными изменениями (напр., не было сообщений о удушье, кашле, аспирации и т.д).

В ходе исследования не сообщалось о серьезных АЕс или смертельных исходов.

**Таблица 8.** Сводка нежелательных явлений

	<b>Натощак 40 мг сублингвально о ВHV-0223 (n=137)</b>	<b>50 мг перорально о Rilutek с водой (n=138)</b>	<b>После приема пищи 40 мг сублингва льно ВHV- 0223 (N=67)</b>	<b>50 мг перорально о Rilutek, измельчен ный (N=6)</b>	<b>Общая выжива емость (N=138)</b>
Количество АЕс	157	26	63	7	253
Незначительный	153	24	60	7	244
Умеренный	4	2	3	0	9
Количество связанных АЕс	144	16	53	7	220
Субъекты с $\geq 1$ АЕ, n (%)	118 (86)	23 (17)	45 (67)	6 (100)	126 (91)
Гипестезия полости рта	111 (81)	0	40 (60)	6 (100)	116 (84)
Дисфагия	9 (7)	0	6 (9)	0	14 (10)
Головная боль	6 (4)	7 (5)	4 (6)	1 (17)	14 (10)
Приостановление из-за АЕс, n	1	1	0	0	2

n=количество пациентов. АЕ, нежелательное явление.

Никаких клинически значимых изменений лабораторных показателей, показателей жизнедеятельности, физических показателей или электрокардиограмм не наблюдалось.

Пероральная оценка и местная переносимость показали отсутствие клинически значимых длительных эффектов ВHV-0223.

## ВЫВОДЫ

5 40 мг ВHV-0223 сублингвального лекарственного препарата рилузола продемонстрировал эффективность, аналогичную 50 мг пероральным таблеткам Rilutek благодаря своей биоэквивалентности.

ВHV-0223 не оказывал клинически значимого пищевого эффекта.

ВHV-0223 имел улучшенный фармакологический профиль, демонстрируя меньшую вариабельность PK, чем Rilutek.

Никаких новых проблем безопасности с ВHV-0223 не наблюдалось.

10 ВHV-0223 потенциально обеспечивает повышенное удобство использования и снижает нагрузку на пациентов по сравнению с таблетками Rilutek.

## 15 ПРИМЕР 3

### ИМИТАЦИЯ И МОДЕЛИРОВАНИЕ

#### ЧАСТЬ А

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ФОРМЫ 40 МГ ВHV-0223  
20 ZYDIS® И ПЕРОРАЛЬНОЙ ТАБЛЕТКИ 50 МГ РИЛУЗОЛА НА ПАРАМЕТРЫ  
ТЕСТА НА ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММНОГО  
ОБЕСПЕЧЕНИЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ DILISYM®

Основные элементы моделирования суммированы следующим образом.

#### Задача

25 Количественно и механически сравнить потенциал токсичности для печени перорального рилузола и ВHV-0223, объединив клинические и механистические данные с использованием DILIsym. DILIsym является зарегистрированным товарным знаком Dilisym Services Inc., Durham, NC, USA.

#### Способы

30 Пероральный рилузол (50 мг два раза в день [BID] в течение 12 недель) и сублингвальный рилузол (40 мг BID в течение 12 недель) моделировали путем объединения физиологически обоснованного фармакокинетического (PBPK)

моделирования рилузола с параметрами механической токсичности для печени, полученные данные *in vitro*.

5 DILIsym PBPK модель, используемая для рилузола, состоит из компартментальной модели тела с отделениями для крови, кишечника, печени, мышц и других тканей.

PBPK представление рилузола было основано на имеющихся данных для ВHV-0223 и опубликованных исследованиях рилузола.

10 Данные о воздействии рилузола на плазму из опубликованного исследования фармакокинетики (PK) рилузола (однократная доза 50 мг внутривенно [IV] и однократная доза 100 мг перорально здоровым добровольцам) были использованы для оптимизации параметров модели.

15 Модель была проверена на основании клинических данных завершённой Фазы 1 исследования и ранее опубликованных исследований на здоровых добровольцах, включая PK исследование возрастающих доз рилузола (25, 50 или 100 мг доза BID).

PK данные использовали для оценки доли рилузола, вводимого сублингвально, который всасывается через слизистую оболочку полости рта, и части, которая проглатывается и проходит через желудочно-кишечный тракт (GI).

20 Моделировали концентрации в плазме после 35 мг сублингвальной дозы, предполагая, что через слизистую ротовой полости всасываются различные количества.

Моделирование проводили в DILIsym SimPops и SimCohorts для оценки гепатотоксического потенциала перорального и сублингвального рилузола.

25 SimPops представляет собой коллекцию моделированных индивидуумов с изменчивостью параметров, предназначенные для отражения соответствующих биохимических и антрометрических диапазонов.

SimCohorts представляет собой относительно небольшие группы моделированных индивидуумов, состоящие из подмножества индивидуумов из существующих SimPops, созданных с целью проверки и анализа чувствительности.

30 Для этого исследования использовали SimPops (N=285) с

вариабельностью митохондриальной функцией, активацией каспаз (апоптоз), концентрациями желчных кислот и окислительным стрессом.

5 SimCohorts, используемый для данного исследования, включает контрольную группу людей и 13 индивидуумов с чувствительной кожей и 2 индивидуума с низкой чувствительностью в пределах окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, ингибирования перемещения желчных кислот и комбинированного ингибирования перемещения желчных кислот и митохондриальной дисфункции.

10 Моделирование осуществляли с медианой и высокой параметризацией РК (представляющей медиан и высокое содержание рилузола в плазме) в сочетании со стандартными и высокими коэффициентами распределения рилузола между печенью и кровью ( $K_b$  печени).

15 РК параметризация основана на изменчивости, наблюдаемой в завершеном исследовании Фазы 1 BHV-0223 и соответствовала содержанию на 1 стандартное отклонения выше среднего уровня.

Значения  $K_b$  основаны на имеющихся данных *in vitro* и расчетах *in silico*; высокое значение  $K_b$  представляет собой наивысшее значение, рассчитанное по данным *in vitro*.

## 20 Результаты

### РВРК оптимизация

Моделирование DILIsym надлежащим образом захватила РК плазмы рилузола (Фигуры 4-5).

25 На Фигуре 4 показаны Моделируемые (линии) и наблюдаемые<sup>a</sup> (символы) концентрации рилузола в плазме после (A) однократной дозы 100 мг перорально и (B) однократной дозы 50 мг внутривенно (IV).

На Фигуре 5 показаны Моделируемые (линии) и наблюдаемые (символы) концентрации рилузола в плазме после однократной дозы 50 мг перорально для (A) наблюдаемых данных из фазы исследования 1 BHV-0223 и (B) данных, 30 представленных в Chandu et al (*Anal Bioanal Chem.* 2010)

Моделирования, в которых 0% из 35 мг сублингвальной дозы рилузола всасывалось через слизистую ротовой полости и 100% прошло через желудочно-кишечный тракт, занижало наблюдаемые концентрации в плазме после однократной 35 мг сублингвальной дозы.

5 *Моделирование токсичности рилузола*

В SimPops моделированиях не было повышений ALT >3 × ULN для любого протокола дозирования (перорального или сублингвального) со медианным РК и предположения о высоком или стандартным воздействии на печень (Таблица 9).

10

Таблица 9. Моделируемая частота повышения ALT в SimPops, которым вводили рилузол

Доза и продолжительность приема рилузола	DILIsym параметры настройки	Моделирование ALT >3 × ULN <sup>a</sup>	Моделирование ALT >5 × ULN <sup>a</sup>
Перорально 50 мг один раз в день в течение 12 недель	Медиан РК, печеночный K <sub>b</sub> 10	0/285	0/285
	Высокий РК, печеночный K <sub>b</sub> 10	11/285	3/285
Сублингваль но 40 мг один раз в день в течение 12 недель	Медиан РК, печеночный K <sub>b</sub> 10	0/285	0/285
	Высокий РК, печеночный K <sub>b</sub> 10	4/285	2/285

<sup>a</sup>ULN в DILIsym составлял 40 ед/л.

15 ALT, аланинаминотрансфераза; K<sub>b</sub>, коэффициент распределения в печени и крови; РК, фармакокинетический; ULN, верхняя граница нормы.

20

При моделировании с высоким уровнем РК и высоким

воздействием на печень, прогнозируемая частота повышения ALT была выше при пероральном приеме (11 из 285 индивидуумов) по сравнению с сублингвальным приемом (4 из 285).

- Результаты моделирования SimCohorts были аналогичными:
- 5 повышения уровня ALT не были предсказаны с предположением о печеночном  $K_b$  по умолчанию в сочетании с медианным или высоким параметром PK; повышение было предсказано только при более высоком уровне печеночного  $K_b$  (**Таблица 10**).

**Таблица 10.** Моделируемая частота повышения уровня ALT в SimCohorts, которым вводили рилузол

Доза и продолжительность приема рилузола	DILIsym параметры настройки	Моделированная ALT	Моделированная ALT
		$>3 \times \text{ULN}^a$	$>5 \times \text{ULN}^a$
Перорально 50 мг один раз в день в течение 12 недель	Медиан PK, печеночный $K_b$ 10	0/16	0/16
	Высокий PK, печеночный $K_b$ 10	3/16	1/16
	Медиан PK, печеночный $K_b$ 35	3/16	1/16
	Высокий PK, печеночный $K_b$ 35	16/16	16/16
Сублингвально 40 мг один раз в день в течение 12 недели	Медиан PK, печеночный $K_b$ 10	0/16	0/16
	Высокий PK, печеночный $K_b$ 10	1/16	1/16
	Медиан PK, печеночный $K_b$ 35	1/16	1/16
	Высокий PK, печеночный $K_b$ 35	16/16	15/16

5 <sup>a</sup>ULN в DILIsym составляет 40 ед/л.  
ALT, аланинаминотрансфераза;  $K_b$ , коэффициент распределения в печени и крови; PK, фармакокинетический; ULN, верхняя граница нормы.

10

В обоих моделированиях с высокими параметрами PK и печеночным  $K_b$ , равным 10 и в моделировании с медианным PK и печеночным  $K_b$ , равным 35, у 3 из 16 моделированных индивидуума с пероральным дозированием и 1 из 16 индивидуумов с сублингвальным дозированием

наблюдалось повышение уровня ALT.

С высокими параметрами PK и самым высоким значением  $K_b$  печени, равным 35, все моделируемые индивидуумы в обоих протоколах дозирования, имели повышенные уровни ALT  $3 \times \text{ULN}$ .

## 5 Выводы

Сублингвально вводимый ВНВ-0223 связан со значимыми уровнями всасывания рилузола слизистой оболочкой на основе моделирования РВРК.

10 Хотя оба препарата обеспечивают биоэквивалентность, сублингвальный ВНВ-0223 теоретически имеет меньший риск токсичности для печени по сравнению с пероральными таблетками рилузола. Это преимущество подтверждается DILsum, который комбинирует механическое, количественное представление гепатотоксичности с индивидуальной вариабельностью как восприимчивости, так и воздействие на печень.

15 DILsum моделирование продемонстрировало, что сублингвальный ВНВ-0223 снижает уровень токсичности для печени по сравнению с пероральными таблетками рилузола, что соответствует более низкой общей дозе рилузола и в обход метаболизма печени первого прохождения.

20 Основные детерминанты моделированных результатов включали воздействие на печень по сравнению с плазмой. Подтверждены физиологически обоснованные предположения относительно воздействия exposure на печень.

## ЧАСТЬ В

### 25 ПОЛЬЗА ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОПУЛЯЦИИ И МОДЕЛИРОВАНИЯ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ:

ВНВ-0223

ПРИМЕР

#### Цели:

30 ВНВ-0223 представляет собой сублингвальный препарат рилузола, разработанный для оптимизации пред-желудочного всасывания по сравнению с

таблеткой RILUTEK. Целью было определить оптимальную дозу ВНВ-0223 и размер образца для достижения биоэквивалентности (ВЕ) с 50 мг RILUTEK, с использованием фармакокинетики (РК) и моделирования.

5

#### Способы:

Данные от 10 здоровых субъектов фазы I исследования были использованы для разработки контрольной популяции РК модели рилузола. Затем была использована подтвержденная популяция РК модели для моделирования 50 исследований ВЕ с различными дозами ВНВ-0223 и размерами образцов. Прогнозируемая и наблюдаемая площадь кривой (AUC) и максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) были рассчитаны с использованием некомпартментного метода. Отношение и 90% доверительный интервал (CI) были рассчитаны на ln-преобразованных AUCs и  $C_{max}$ . Показатель успеха рассчитывали как процент моделированного 90% CI в пределах 80-125%. Результаты этих моделирований были использованы для разработки исследования, проведенного в Примере 2.

Результаты: Двухкомпонентная модель с абсорбцией первого порядка, времени задержки и линейной элиминацией лучше всего подходила для РК рилузола. Параметры модели оценивались отдельно для ВНВ-0223 и Rilutek. На основе моделирования с использованием этой модели, наилучший показатель успеха (84%) был достигнут при дозе 40 мг и размере образца 140 субъектов (Фигура 6). Хотя ВНВ-0223 имел более низкие значения AUCs, но более высокие  $C_{max}$ , чем Rilutek, можно было оптимально сбалансировать две цели с этой дозой. Критерий ВЕ были фактически соблюдены в исследовании ВНВ0223-102 как 90% геометрический CI ln-преобразованных AUCs, а  $C_{max}$  составляли соответственно 87% to 92% и от 106% до 120%, 132 субъекта были включены в анализ, что полностью соответствует прогнозам.

Выводы: РК модель популяции адекватно предсказала, что 40 мг сублингвального препарата ВНВ-0223 биоэквивалентен 50 мг таблетки Rilutek.

30

#### ПРИМЕР 4

#### ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРИ СУБЛИНГВАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ВНВ-0223

## ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩИХСЯ ТАБЛЕТОК У УЧАСТНИКОВ С АМИОТРОФИЧЕСКИМ ЛАТЕРАЛЬНЫМ СКЛЕРОЗОМ С ДИСФАГИЕЙ

### Задача:

- 5 Основной задачей данного исследования заключалась в оценки безопасности и переносимости ВНВ-0223 у участников с АL, которые страдали дисфагией. Вторичные задачи данного исследования заключались в оценке удовлетворенности, простоты использования и предпочтения для ВНВ-0223. Данное исследование иногда упоминается в данном изобретении как ВНВ0223-  
10 104.

### Методология:

- ВНВ-0223 ODT упоминается в разделах ниже как сублингвальный препарат ВНВ-0223 Zydис®.
- 15 Это была Фаза 1, открытое, простое, исследование однократной дозы для оценки безопасности и переносимости ВНВ-0223, вводимого сублингвально субъектам с АLС, которые страдали дисфагией, включая тех, кто в настоящее время не принимает таблетки рилузола из-за дисфагии и тех, кто принимал таблетки рилузола, но теперь испытывает трудности с приемом препарата из-за дисфагии.
- 20 Исследование состояло из визита скрининга, визита для введения препарата и последующей оценки. Визит скрининга и визит для введения препарата могут происходить в один день. Участники, принимавшие таблетки рилузола, получали указания воздержаться от утренней дозы рилузола в день визита. Соответствующие критериям участники получали однократную дозу 40 мг ВНВ-  
25 0223, вводимого сублингвально под наблюдением клинициста/исследователя. Успешное завершение приема исследуемого лекарственного препарата оценивали с помощью опросника (CSTQ) клинициста/исследователя, который должен был заполняться клиницистом/исследователем, наблюдавшим за введением исследуемого лекарственного препарата.
- 30 В исследовании оценивали удовлетворенность, простоту использования, а также предпочтение сублингвально вводимого ВНВ-0223 по сравнению со стандартными таблетками рилузола с использованием опросника исследования

пациента (PSQ), который должен быть заполнен через 90-120 минут после введения лекарственного препарата.

Последующий телефонный звонок должен был быть проведен в течение 3 дней (между 24-72 часами после введения исследуемого лекарства) после окончания

5 визита для оценки статуса участника.

Продолжительность лечения:

Это было исследование одной дозы. За субъектами наблюдали и контролировали исследовательский персонал на месте в течение 2 часов после введения лекарственного препарата. Исследовательский центр должен связаться с

10 субъектом по телефону через 3 дня после визита для введения препарата, чтобы попросить субъекта сообщить о любых признаках/симптомах, возникших после введения дозы BHV-0223. Соответственно, минимальная продолжительность участия в исследовании была запланирована на 2 дня (1 день для скрининга/дозирования и 1 день для последующей оценки по телефону), а

15 максимальная продолжительность участия в исследовании была запланирована на 18 дней (1 день для скрининга, 14 дней окно для дозирования и 3 дня окно для последующей оценки по телефону).

Безопасность:

Первичной конечной точкой данного исследования была безопасность и

20 переносимость, измеряемая по частоте и тяжести нежелательных явлений (AEs) и по шкале CSTQ. Вторичной конечной точкой был PSQ по удовлетворенности, простоте применения и предпочтению лекарств. Переменные безопасности включали в себя AEs, серьезные нежелательные явления (SAEs), измерения показателей жизненно важных функций и медицинский осмотр. В этом

25 исследовании не проводились лабораторные исследования; однако, результаты лабораторных тестов, которые соответствовали определению SAE, или требовали прекращения приема исследуемого лекарственного препарата, или если субъект получал специфическую корректирующую терапию, были задокументированы.

30 Другое:

Другие оценки включали пересмотренную функциональную шкалу размера ALS (ALSFRS-R), показатель, оцениваемый клиницистами, используемый для оценки функционального статуса субъектов с ALS и инструмент оценки питания-10

(EAT-10), показатель, сообщаемый субъектом, используемый для оценки степени дисфагии проводились клиницистами/сотрудниками исследовательского центра.

#### Статистические Методы:

5 Размер выборки для этого исследования составлял 14 человек. При определении этого размера выборки не учитывалась мощность, однако вероятность наблюдения конкретного нежелательного явления составила бы примерно 80%, если бы истинная вероятность возникновения этого события составляла 10%. Категориальные переменные были сведены в таблицу с подсчетами и процентами. Непрерывные переменные суммировались с помощью одномерной

10 статистики (например, n, среднее значение, стандартная ошибка [SE], медиана, минимум и максимум).

Первичная конечная точка, CSTQ, была представлена с использованием таблицы частот (т.е. да или нет) для определения того, было ли введение исследуемого лекарственного средства успешно завершено, и указана по субъектам. Вторичная

15 конечная точка, PSQ по удовлетворенности, простоте использования и предпочтениям, была представлена с использованием таблицы частот (все другие вопросы также были представлены в этой таблице). Список данных был предоставлен по вопросам и по темам.

Нежелательные явления (AEs) были закодированы с использованием системы кодирования медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA версии

20 20.0). Были представлены таблицы частот, в которых суммированы случаи смерти, серьезных AEs (SAEs), AEs, приводящих к прекращению лечения, и AEs (TEAEs), возникшие в результате лечения/TEAEs, связанные с лечением, по степени тяжести. Для всех AE был создан список по темам.

25 Для оценок ALSFRS-R (0 = наименьший возможный балл; 48 = максимально возможный балл) и EAT-10 (0 = наименьший возможный балл; 40 = максимально возможный балл) общие баллы суммировались для каждого индивидуума. Перечень данных по каждому вопросу и общий балл были предоставлены по

30 темам.

#### ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ:

Распределение и исходные/демографические характеристики:

Четырнадцать (14) субъектов обследовали и вводили сублингвально состав BHV-0223 (40 мг). Все 14 субъектов, получавших лечение, завершили исследование.

Средний возраст составлял 71,5 года, большинство участников были 5 мужчинами (64,3%), и все были белыми (100,0%). Средний возраст испытуемых составлял 69,9 года и составлял от 58 до 82 лет. Средний рост испытуемых составлял 172,0 см, вес - 74,3 кг, BMI составлял 25.7 кг/м<sup>2</sup>.

У всех 14 субъектов был диагностирован ALS и у них в анамнезе была дисфагия, определенная как 3 балла по пункту 3 ALSFRS-R (глотание) (проблемы с едой в раннем возрасте – случайное удушье; n=6), 2 (изменение в рационе; n=3) или 1 (требуется дополнительное зондовое питание, n=5). Средний балл по шкале ALSFRS-R составил 28 (SE = 2.2) с диапазоном от 13 до 4. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень физического функционирования. Средний 10 общий балл EAT-10 составил 15 (SE = 3.3) с диапазоном от 1 до 39. Более высокие баллы указывают на более тяжелую дисфагию. 15

На момент скрининга 7 субъектов (50,0%) принимали таблетки рилузола. Все 7 из этих субъектов сообщили, что глотали целые таблетки рилузола с жидкостью, а не принимали измельченные таблетки рилузола. Среди 7 субъектов (50,0%), которые в настоящее время не принимали рилузол, 1 субъект сообщил, что не принимал таблетки рилузола из-за затруднений при глотании и бремени голодания. 20

#### Результаты первичной конечной точки:

Исследование введения лекарственного препарата было успешно завершено у всех 14 субъектов на основе CSTQ. 25

#### Другие результаты:

Подведение общих итогов результатов PSQ приведено ниже.

- На вопрос об удовлетворенности исследуемым препаратом 11 субъектов (78,6%) были либо очень удовлетворены (5 субъектов, 35,7%), либо удовлетворены (6 субъектов, 42,9%); тогда как 3 человека (21,4%) остались недовольны. Ни один из испытуемых (0%) не был полностью удовлетворен. 30
- На вопрос о простоте использования 13 субъектов (92,9%) ответили, что изучаемое лекарство было очень легко (9 субъектов, 64,3%) или легким (4 пациента, 28,6%); тогда как 1 испытуемый (7,1%) сообщил, что это было

сложно. Ни один из испытуемых (0%) не сообщил, что это было очень сложно.

- На вопрос об общем предпочтении лекарств с учетом всех факторов, включая любые потенциальные TEAEs, 8 субъектов (57,1%) предпочли BHV-0223 стандартной таблетке рилузола; 5 субъектов (35,7%) предпочли стандартную таблетку целого рилузола перед BHV-0223; и 1 участник (7,1%) не предпочел ни один из планшетов.

Уровень физической инвалидности, измеренный с помощью ALSFRS-R, и степень тяжести дисфагии, оцененной с помощью EAT-10, в целом были одинаковыми между подгруппами субъектов, которые в целом предпочитали BHV-0223, и тех, кто в целом предпочитал стандартные целые таблетки рилузола. Для подгруппы из 8 субъектов, которые предпочли BHV-0223 стандартным целым таблеткам, средний балл ALSFRS-R и EAT-10 составил 28,5 и 14,1 соответственно. Для подгруппы из 5 субъектов, которые предпочли стандартные целые таблетки BHV-0223, средние баллы по ALSFRS-R и EAT-10 составили 25,4 и 17,4, соответственно.

Был 1 субъект, который был недоволен и испытывал трудности с использованием BHV-0223. Этот субъект имел исходный балл ALSFRS-R 13, что указывает на самый высокий уровень физической инвалидности среди всех 14 субъектов исследования (средний балл ALSFRS-R = 28, SE = 2,2). Кроме того, этот субъект имел исходный балл EAT-10 24 по сравнению со всеми 14 субъектами в исследовании (средний балл EAT-10 = 15, SE = 3,3). Этот субъект не испытывал TEAEs.

## 25 ВЫВОДЫ:

- BHV-0223 был успешно введен всем 14 пациентам с ALS с дисфагией, и не было никаких проблем с безопасностью.
- Большинство испытуемых были очень довольны или довольны BHV-0223.
- Большинство испытуемых считают, что BHV-0223 очень прост в использовании.

30 Больше субъектов предпочли BHV-0223 стандартным таблеткам рилузола, чем те, кто предпочел стандартные таблетки рилузола BHV-0223, принимая во внимание все факторы, включая любые потенциальные TEAEs.

## ПРИМЕР 5

### ОТКРЫТОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ, ПЕРЕНОСИМОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ НЕСКОЛЬКИХ ДОЗ ВHV-0223 У СУБЪЕКТОВ С АМИТРОФИЧЕСКИМ ЛАТЕРАЛЬНЫМ СКЛЕРОЗОМ (ВHV0223-103)

#### Методология

Это было открытое многоцентровое исследование с множественными дозами для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики (РК) сублингвального препарата ВHV-0223 40 мг у субъектов с Амитрофическим латеральным склерозом (ALS). Исследование проводилось в амбулаторных условиях. Предполагалось, что период проверки продлится максимум 28 дней. Ожидается, что в период лечения субъекты будут получать ВHV-0223 в течение приблизительно 8 недель (57 дней). Исследуемый препарат следует принимать два раза в день (примерно каждые 12 часов) в течение 8 недель. Физические осмотры, жизненно важные показатели и лабораторные исследования функции печени должны были быть выполнены для оценки безопасности и переносимости, а измерения РК должны были быть собраны для оценки концентраций рилузола после нескольких доз. За АЕс нужно было внимательно следить.

#### Количество проанализированных субъектов

В исследование был включен двадцать один (21) субъект, которым вводили по крайней мере одну дозу сублингвального препарата ВHV-0223 (40 мг). Были проанализированы данные от всех 21 испытуемого.

#### Основные критерии включения

Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше с диагнозом ALS и субъекты, которые никогда не принимали таблетки рилузола, или те, кто ранее принимал таблетки рилузола, но прекратил прием по крайней мере за 1 месяц до визита для скрининга. Субъекты с диагнозом ALS по пересмотренным диагностическим критериям Эль-Эскориала, включая подтвержденный лабораторно вероятный, вероятный или определенный ALS.

#### Исследуемый продукт, дозы и способ введения

Сублингвальные таблетки BHV-0223 40 мг, для использования два раза в день (примерно каждые 12 часов) в течение примерно 2 месяцев.

#### Критерии оценки

5 Это было исследование безопасности и переносимости. Безопасность: ключевые переменные безопасности включали летальные исходы, серьезные нежелательные явления (SAEs), AEs, AEs приводящие к прекращению приема, и лабораторные отклонения. Исследовательские конечные точки включали пересмотренную шкалу функциональных оценок ALS (ALSFRS-R) и оценки пероральной переносимости, а также оценки РК.

10

#### Статистические методы

Анализ безопасности были основаны на популяции, прошедшей лечение. Первичный анализ включал частоту смертей, SAEs, AEs, AEs приведших к прекращению лечения. Нежелательное явление, возникшее в результате лечения (TEAE), определялось как любое новое нежелательное медицинское явление или ухудшение ранее существовавшего медицинского состояния у субъекта или субъекта клинического исследования, которым вводили исследуемый (лекарственный) продукт, и которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с этим лечением. AEs были закодированы с использованием системы кодирования Медицинского словаря по нормативным вопросам (MedDRA, версия 21.0). Были перечислены лабораторные измерения гематологии, химического состава сыворотки, уровня фолликулостимулирующего гормона и результатов беременности в моче при скрининге. Лабораторные отклонения LFTs (например, AST, ALT, GGT, ALP, 20 прямой и общий билирубин) были внесены в список примерно до дня 57, и было оценено среднее изменение от исходного уровня и потенциальная токсичность, вызванная лекарством для печени (PDILI). PDILI был определен как: повышение аминотрансфераз (ALT или AST) > 3x верхнего предела нормы (ULN) и общий билирубин > 2x ULN, без первоначальных признаков холестаза (повышение 25 уровня щелочной фосфатазы в сыворотке) и без других непосредственно очевидных возможных причин повышения аминотрансферазы и гипербилирубинемия, включая, но не ограничиваясь, вирусный гепатит, ранее существовавшее хроническое или острое заболевание печени, или прием других 30

лекарств, которые, как известно, являются гепатотоксичными. Для показателей жизненно важных функций - сводные статистические данные (n, среднее значение, стандартная ошибка, минимум, медиана и максимум) были представлены для изменения значений по сравнению с исходным уровнем (определенным как День 1). Предыдущие и сопутствующие препараты были суммированы (n и %) по классу АТС уровня 4 и предпочтительному термину. Обобщенная статистика (n, среднее значение, стандартная ошибка, минимум, медиана и максимум) была представлена для общего балла ALSFRS-R. Для оценки пероральной переносимости степень тяжести суммировалась по частоте для каждой обследуемой области. Концентрации плазменного рилузола суммировались по дню исследования и времени сбора.

## ОБОБЩЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

### Распределение и исходные/демографические характеристики:

В исследование был включен двадцать один (21) субъект, которым вводили по крайней мере одну дозу сублингвального препарата ВНВ-0223 (40 мг). Пятнадцать (71,4%) испытуемых завершили 8-недельный период исследования. Шесть (28,6%) субъектов были прекращены из-за АЕс.

Средний возраст составлял 61,7 года, в исследовании было примерно одинаковое количество мужчин и женщин, и большинство субъектов были белыми (90,5%). Средний рост составлял 172,2 см, средний вес 74,5 кг, средний ВМІ составлял 25.2 кг/м<sup>2</sup>. Всем 21 субъекту был поставлен диагноз БАС, а средний общий балл по шкале ALSFRS-R составил 37,0 (диапазон от 19 до 46). Восемь (38,1%) пациентов использовали рилузол в прошлом.

В этом исследовании предполагалось, что субъекты будут получать 40 мг ВНВ-0223 два раза в день в течение приблизительно 8 недель. Среднее количество дней воздействия составляло 56 дней (средний диапазон 47,4 дня: от 8 до 64 дней). Шесть субъектов, прекративших прием исследуемого препарата, подвергались воздействию ВНВ-0223 в течение приблизительно от 8 до 43 дней.

Субъектам был предоставлен 70-дневный запас исследуемого препарата в ходе исследования. Среднее количество таблеток, использованных в исследовании, составляло 112 (в среднем 94,5 таблетки, диапазон от 16 до 128 таблеток).

### Результаты безопасности:

В этом исследовании несколько доз по 40 мг BHV-0223, вводимого сублингвально, хорошо переносились пациентами с ALS. Никаких новых сигналов безопасности при использовании BHV-0223 не наблюдалось по сравнению с референсным препаратом Rilutek (рилузол, таблетка 50 мг).

- В этом исследовании не было летальных исходов или SAEs.
- У шести (28,6%) субъектов было TEAEs которые привели к прекращению приема исследуемого препарата. TEAEs приводящие к прекращению приема, соответствовали тем, которые обычно ассоциируются с переносимостью рилузола (то есть астения [усталость], тошнота, рвота, головокружение [головокружение], сонливость, парестезия [онемение]).
  - Нежелательные явления, возникшие в связи с лечением, были зарегистрированы у всех 21 пациента (100%), получивших хотя бы одну дозу BHV-0223.
  - Большинство субъектов; (20/21, 95,2%) имели TEAEs желудочно-кишечного тракта. Чаще всего (более чем у 2 [10%] субъектов) наблюдалась гипестезия полости рта у 18 (85,7%) пациентов, парестезия полости рта у 6 (28,6%) пациентов, тошнота у 6 (28,6%) пациентов, усталость у 4 (19,0%), головокружение у 4 (19,0%) и сухость во рту у 3 (14,3%) человек. Все 6 субъектов, которые сообщили о оральной парестезии, также имели оральную гипестезию, что подразумевает единственное взаимосвязанное явление онемения и покалывания во рту.
  - В общей сложности 82 TEAEs были зарегистрированы у 21 субъекта, из них 64 TEAEs были зарегистрированы у 20 (95,2%) субъектов и были сочтены исследователем связанными с исследуемым препаратом.
  - Все TEAEs были от легкой до умеренной по интенсивности, за исключением случаев повышения ALT и AST у 1 субъекта, которые считались тяжелыми и умеренными по интенсивности, соответственно.

- 5 • Помимо серьезных отклонений от нормы LFT с которыми столкнулся 1 субъект (было зарегистрировано как несерьезное АЕ), в этом исследовании не было выявлено никаких других клинически значимых изменений лабораторных показателей.
  - В исследовании не было случаев PDILI.
  - Прекращений из-за аномалий LFT не было.
  - У одного субъекта (упомянутого выше) уровни ALT и AST изменились с нормальных на исходном уровне до высоких в конце 10 исследования (ALT на 57-ой день: 3.9x ULN [повторный тест: 3.6x ULN]; AST на 57-ой день: 2.4x ULN [повторный тест: 2.0x ULN]). Субъект имел нормальные уровни LFT на исходном уровне и до визита на 29 день. Эти уровни LFT контролировали после окончания исследования и вернулись к норме на 114 день.
- 15 • Не было клинически значимых изменений основных показателей жизнедеятельности и физических показателей по сравнению с исходным уровнем.
- Хотя оральная гипестезия была наиболее частым (85,7%) зарегистрированным ТЕАЕ, оценка пероральной переносимости не 20 показала клинически значимых длительных эффектов нескольких доз ВНВ-0223. Никаких результатов пероральной переносимости ВНВ-0223 не было.

После введения ВНВ-0223 40 мг два раза в день, среднее (процентный коэффициент вариации [%CV]) концентрация рилузола в плазме перед дозой на 25 29 и 57 день составляла 36,292 (63.9%) и 40,819 (59.8%) пг/мл, соответственно. Средняя (%CV) концентрация рилузола в плазме после приема на 1, 29 и 57 день составляла 192,414 (34.8%), 270,226 (35%), и 236,969 (30.1%) пг/мл, соответственно, что свидетельствует об отсутствии значимого накопления после многократного приема.

30 Выводы: Введение многократных доз (два раза в день в течение примерно 8 недель) сублингвального препарата 40 мг ВНВ-0223 хорошо переносилось пациентами с ALS, что измерялось по частоте SAEs, AEs, AEs приводящих к прекращению приема, и лабораторным отклонениям при функциональном

тестировании печени. Никаких новых сигналов безопасности при использовании ВНВ-0223 не наблюдалось по сравнению с референсным препаратом рилузол (Rilutek).

- В этом исследовании не было летальных исходов или SAEs. Эта частота прекращения приема из-за TEAEs в этом исследовании (28,6%) согласуется с частотой прекращения приема, наблюдаемой в предыдущих исследованиях рилузола. TEAEs, приведшие к прекращению приема, соответствовали тем, которые обычно связаны с переносимостью рилузола.
- Не было случаев PDIL или клинически значимых изменений LFT. Только у 1 субъекта наблюдалось повышение уровня ALT в диапазоне от 3x до 5x ULN, что было зарегистрировано как АЕ. Такое повышение уровней ALT является ожидаемым явлением в подгруппе субъектов, получавших рилузол, и является причиной требования мониторинга LFT, указанного на этикетке рилузола.

15

#### ПРИМЕР 6

ВИДЕО ФЛУОРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ПРОГЛАТЫВАНИЯ ДЛЯ СРАВНЕНИЯ ФУНКЦИЙ ПРОГЛАТЫВАНИЯ ДО И  
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ВНВ-0223 40 МГ (СУБЛИНГВАЛЬНЫЙ  
20 РАСТВОРЯЮЩИЙСЯ РИЛУЗОЛ ZYDIS®) У ЗДОРОВЫХ СУБЪЕКТОВ  
(ВНВ0223-105)

##### Основная цель:

Сравнить функции глотания и любые признаки аспирации до и после  
25 сублингвального введения растворяющихся таблеток ВНВ-0223 у нормальных  
здоровых добровольцев.

##### Методология

Это было одноцентровое, открытое, однопериодное исследование с  
30 однократной дозой для сравнения функций глотания и любых доказательств  
аспирации до и после сублингвального введения растворяющихся таблеток 40 мг

BHV-0223, а также для оценки безопасности и переносимости BHV- 0223 у нормальных здоровых добровольцев.

Планировалось, что в общей сложности 10 здоровых взрослых добровольцев мужского или женского пола в возрасте 35 лет и старше, некурящие, будут подвергнуты дозировке и оценены на способность к глотанию. Испытуемые были разделены на 2 группы по 5 человек. Перед включением в исследование у субъектов был скрининговый визит для установления соответствия критериям в течение 28 дней до введения исследуемого лекарственного средства. Субъекты были помещены в центр клинических исследований inVentiv с вечера 1-го дня до утра 2-го дня. Утром 1-го дня субъекты были доставлены во внешнюю клинику для проведения процедуры визуальной флюороскопической оценки глотания (VFSE) и возвращены в больницу. Клиника inVentiv рано утром. Субъектов сопровождал персонал inVentiv во время транспортировки и процедуры VFSE. Общая продолжительность исследования для каждого индивидуума составляла примерно 2 дня.

Для рентгенологического исследования вводили барий в четырех консистенциях и текстурах, от жидкого бария до печенья, покрытого барием (т.е. жидкий барий, нектар густого жидкого бария, пудинг густого бария и печенье, покрытое барием), чтобы оценить способность субъекта глотать в реальном времени до и после введения BHV-0223. Все подходящие субъекты получили однократную дозу 40 мг BHV 0223, которую нужно держать под языком в течение приблизительно 120 секунд без глотания. Функции глотания у субъектов оценивали с помощью VFSE (до и примерно через 15 минут после введения препарата). Каждый из 4 различных типов болюсов был представлен каждому пациенту дважды (до и после введения дозы). Эта рентгенографическая процедура обеспечила прямую динамическую визуализацию функций полости рта, глотки и верхних отделов пищевода.

Радиолог убедился, что остатки пищи, содержащей барий, были удалены перед следующим проглатыванием. После оценки исходного уровня VFSE субъекты полоскали рот водой, чтобы удалить остатки пищи, содержащей барий.

<b>Лечение</b>	
	<b>Исследуемый препарат</b>
<b>Продукт</b>	BHV-0223 40 мг Zydis <sup>®</sup> сублингвальная форма
<b>Эффективность</b>	40 мг
<b>Дозированная форма</b>	Сублингвальная растворяющаяся таблетка
<b>Вводимая доза</b>	1 x 40 мг
<b>Способ введения</b>	сублингвально

В это исследование были включены 10 здоровых взрослых некурящих мужчин и женщин, которые получали следующий исследуемый препарат:

5      Лечение: Рилузол 1 x 40 мг сублингвально, растворяющийся Zydis<sup>®</sup> (BHV-0223, Biohaven Pharmaceuticals, Inc., USA)

10      Однократная доза BHV-0223 была помещена под язык субъекта и субъекты были проинструктированы держать сублингвальную таблетку под языком в течение примерно 120 секунд, не глотая, а также не раздавливать или жевать ее. Затем субъект выпил стакан воды (240 мл), чтобы обеспечить прием всех исследуемых лекарств.

Субъекты были ограничены с вечера дня -1 до утра дня 2. Утром первого дня субъекты ехали в амбулаторную клинику для процедуры VFSE и возвращались в клинику рано днем. Общая продолжительность исследования для каждого индивидуума составляла примерно 2 дня.

15      Видеофлюороскопия для оценки глотания (VFSE):

20      Функции глотания испытуемых оценивали с помощью видеофлюороскопии. Прямое и динамическое изображение оральной, глоточной и верхней части пищевода оценивалось радиологом в режиме реального времени, а изображения записывались для дальнейшего просмотра и анализа. Шкала оценки токсичности глотания с динамической визуализацией (DIGEST), которая основана на взаимодействии остатков в глотке и оценок проникновения/аспирации в гортань, использовалась для оценки функции глотания.

Безопасность:

25      Безопасность и переносимость BHV-0223 оценивали посредством оценки побочных эффектов (AEs), клинических лабораторных параметров (биохимия,

гематология и анализ мочи), показателей жизненно важных функций и физического обследования.

#### Анализ глотательных функций:

Для общей оценки DIGEST, оценки эффективности DIGEST и оценки безопасности DIGEST количество и процент субъектов были сведены в таблицу для каждой временной точки для каждой отдельной оценки (например, 0, 1, 2, 3 и 4). Сводная таблица сдвигов от исходного уровня к измерениям после введения дозы была предоставлена для каждой оценки DIGEST.

#### Динамичное изображение результатов шкалы оценки токсичности при глотании (DIGEST)

Шкала DIGEST использовалась для анализа данных VFSE и оценки функции глотания у 10 субъектов, получавших дозу BHV-0223 в этом исследовании. Все 10 субъектов (100%) испытали TEAEs при оральной гипестезии и были оценены с помощью VFSE, в то время как оральная гипестезия продолжалась. Ни один из субъектов в этом исследовании не имел объективных доказательств дисфагии или аспирации в любой момент времени (до или после введения дозы) на основе утвержденной шкалы DIGEST (субъект определяется как имеющий дисфагию в DIGEST, если у них есть общий балл. оценка 2 и более). В целом не было существенной разницы в функции глотания до и после сублингвального введения растворяющейся таблетки 40 мг BHV-0223 у нормальных здоровых добровольцев.

Данные показывают, что BHV-0223 не оказал клинически значимого влияния на эффективность глотания. Не было субъектов с какими-либо изменениями в оценке эффективности DIGEST от пред-дозового до пост-дозового VFSE. Один из 10 субъектов (субъект 08; 10,0%) имел оценку эффективности DIGEST E1 как до введения дозы, так и после введения дозы VFSE. На предварительном введении VFSE субъект 08 имел 10-49% остатков в глотке для каждого из 4 введенных болюсов, что соответствовало оценке эффективности DIGEST перед введением дозы E1. При введении VFSE после введения дозы у субъекта 08 было 10-49% глоточного остатка на 2 типа болюса (жидкий барий толщиной нектара и барий, покрытый печеньем) и <10% остатка в глотке на 2 других болюсных дозах (жидкий барий и пудинг- толстый барий), что также соответствует баллу эффективности DIGEST E1. Известно, что эти

типы легких аномалий возникают у здоровых людей и не считаются клинически значимыми. Этот субъект не испытывал ТЕАЕ дисфагии.

5 Данные также указывают на то, что BHV-0223 не оказал клинически значимого воздействия на безопасность глотания. Один (1) из 10 субъектов (Субъект 03 10,0%) имел оценку безопасности DIGEST S0 для VFSE до введения дозы, которая сменилась на S1 для VFSE после введения дозы. В VFSE перед введением дозы субъект 03 имел баллы по шкале пенетрации-аспирации (PAS), равные 1 (материал не попадает в дыхательные пути) для каждого из 4 введенных болюсов, что переводится в балл безопасности DIGEST перед введением дозы S0.

10 В данной заявке на различные публикации даны ссылки по имени и дате автора, либо по номеру патента или номеру публикации патента. Описания этих публикаций полностью включены в данную заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в этой области, на дату изобретения, описанного и заявленного здесь. Однако цитирование  
15 ссылки в данном документе не должно толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники настоящего изобретения.

20 Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных здесь. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Кроме того, предполагается, что определенные 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,  
25 независимо от того, имеется ли здесь конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли в виде пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся дозированной формы для обеспечения  $AUC_{0-t}$  от приблизительно 80-125% приблизительно 740000 ч\*пг/мл, отличающийся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 50 до 90% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 70 до 85% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет приблизительно 80% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$  приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет приблизительно 40 мг.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что заболевание представляет собой ALS.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемую соль в виде пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся дозированной формы для обеспечения  $AUC_{0-t}$  приблизительно 80-125%

приблизительно 740000 ч\*пг/мл, отличающаяся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 50 до 90%, более предпочтительно от 70 до 85% и наиболее предпочтительно приблизительно 80% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$ . приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 70 до 85% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$ . приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет от 80% от дозировки рилузола в обычной таблетке для обеспечения  $AUC_{0-t}$ . приблизительно 740000 ч\*пг/мл.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что дозировка рилузола в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке составляет приблизительно 40 мг.

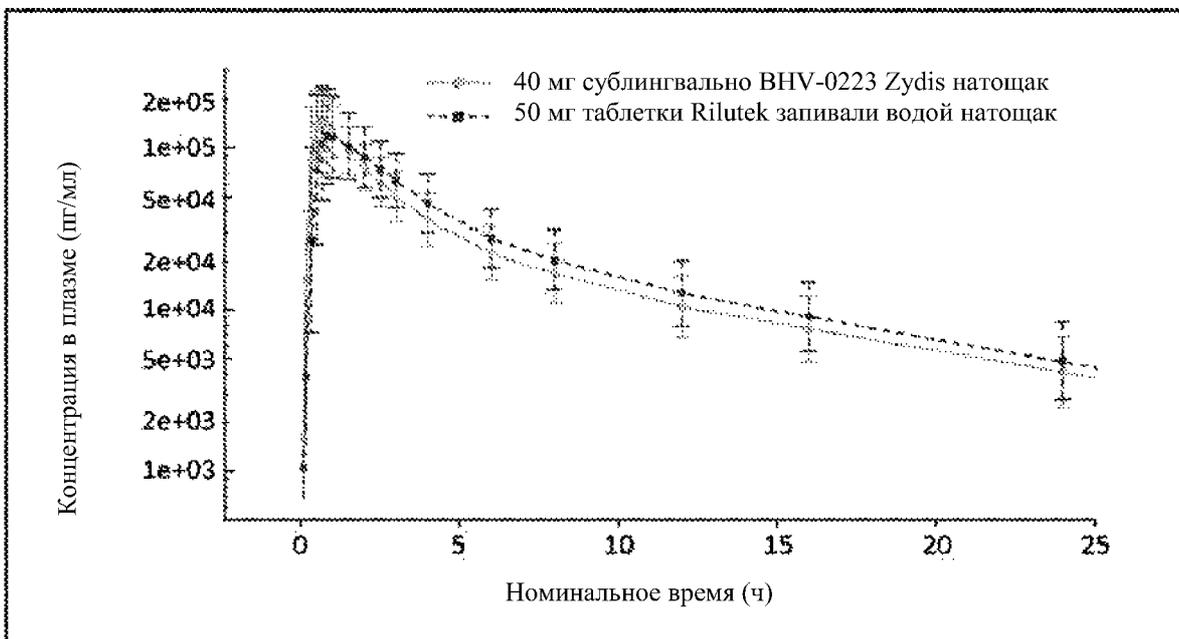
10. Фармацевтическая композиция по п.6, содержащая от приблизительно 50-70 мас.% рилузола, приблизительно 10-30 мас.% рыбного желатина, приблизительно 10-20 мас.% наполнителя и 0.1-5.0 мас.% ароматизатора.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, отличающаяся тем, что наполнитель представляет собой маннитол.

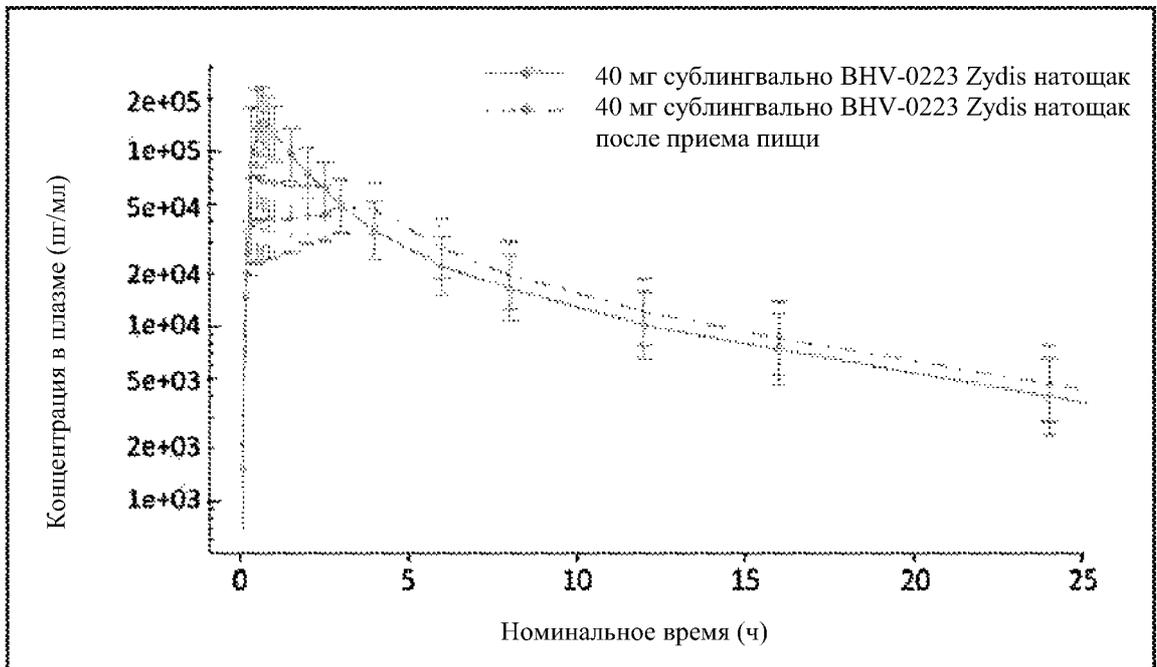
12. Набор для лечения заболевания у пациента, содержащий:  
(а) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли в пероральной твердой прессованной быстро диспергирующейся таблетке;

(b) инструкции для введения фармацевтической композиции, причем указанное терапевтически эффективное количество обеспечивает  $AUC_{0-t}$  приблизительно от 80-125% 740000 (ч\*пг/мл).

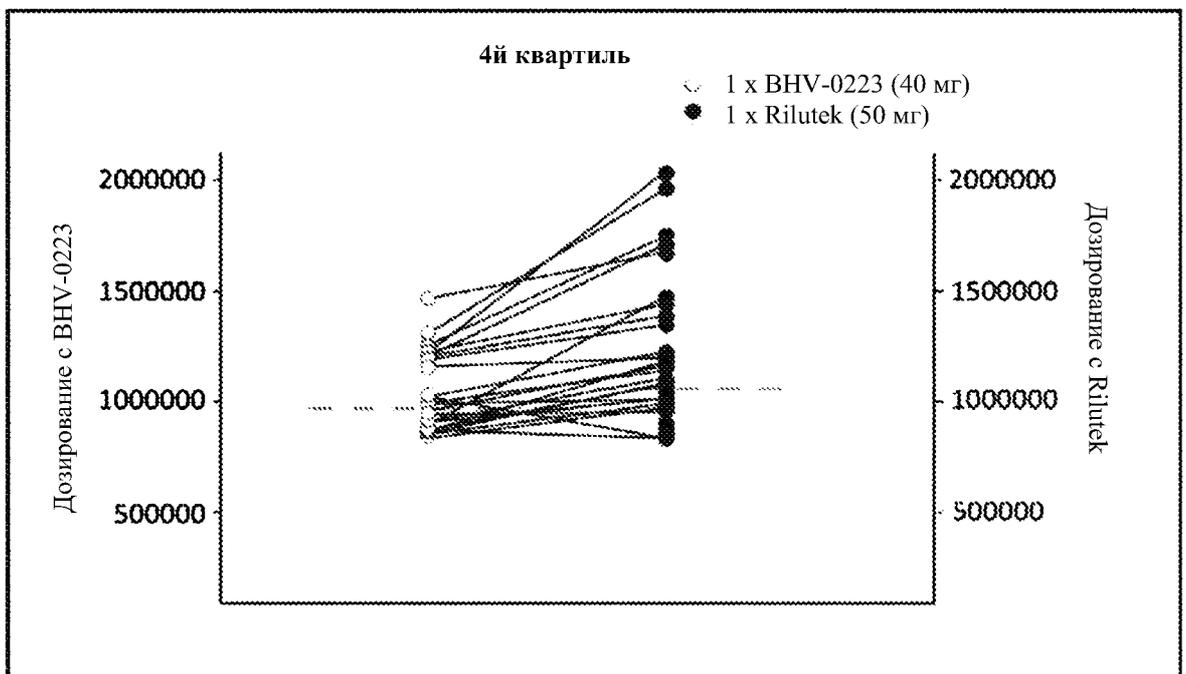
5



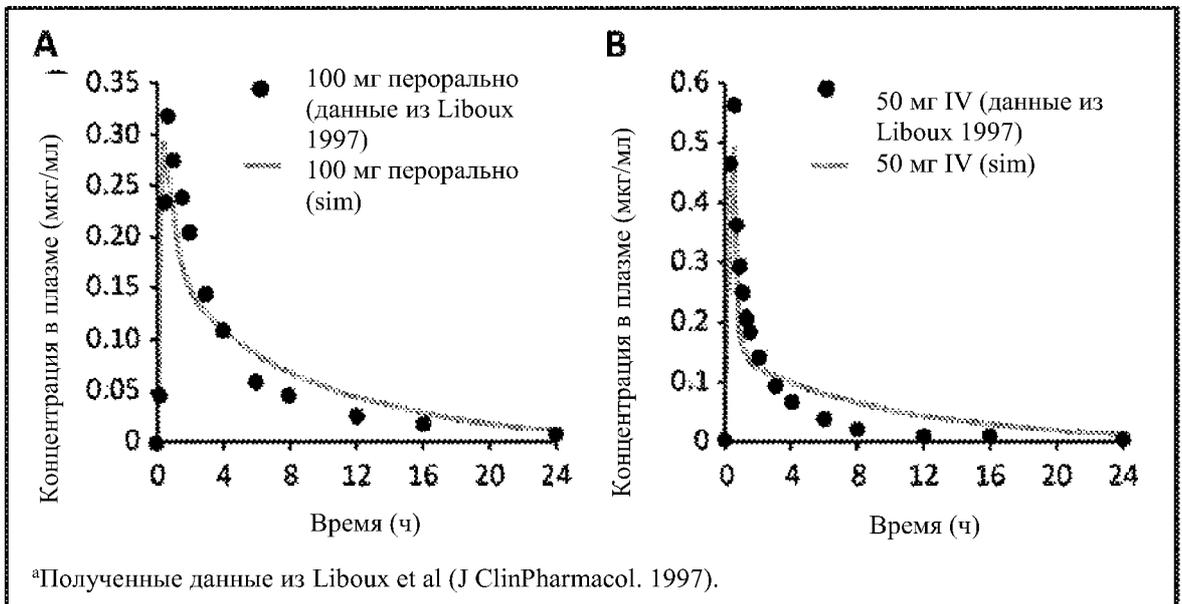
Фигура 1



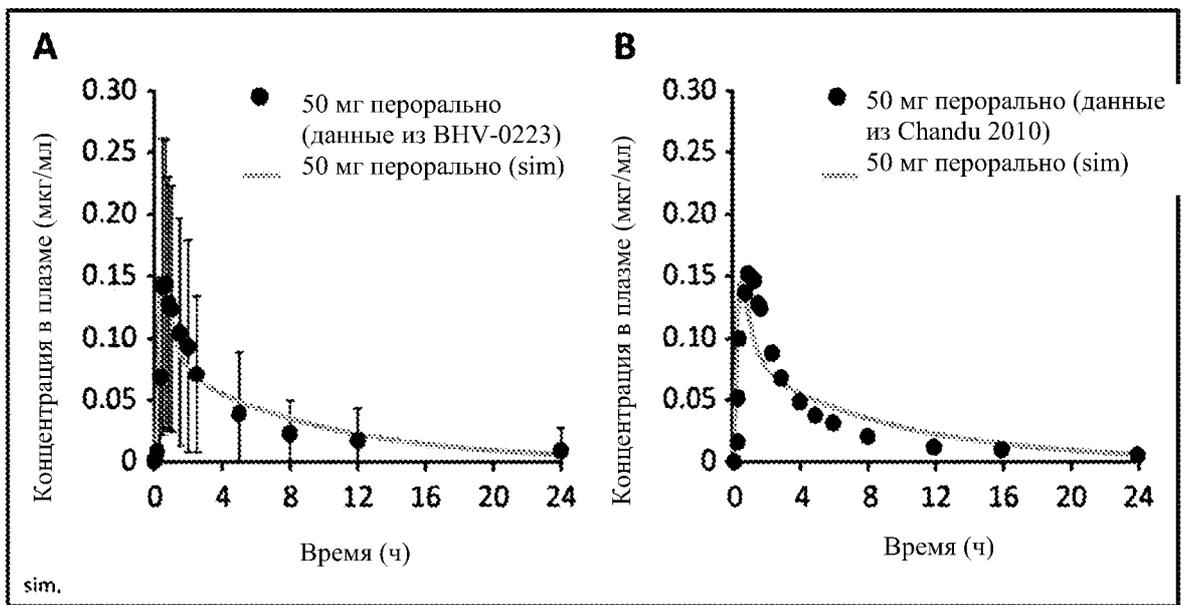
Фигура 2



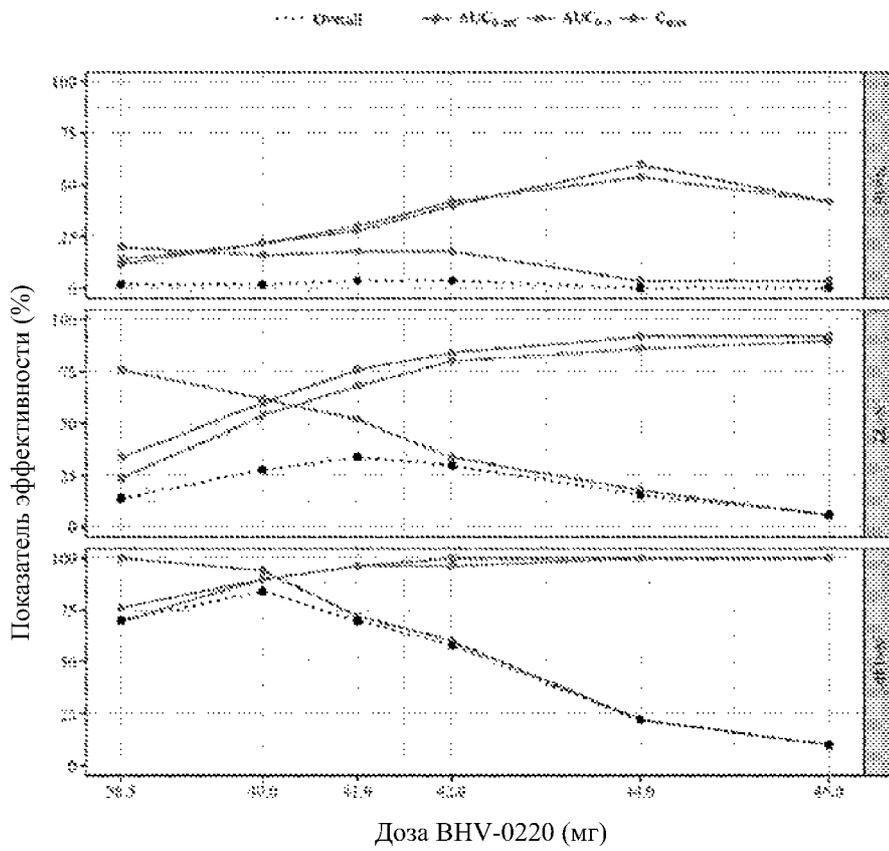
Фигура 3



Фигура 4



Фигура 5



Фигура 6