

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190308** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2021.05.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/428* (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.07.20

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛЕКАРСТВ РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

(31) **62/701,814**

(32) **2018.07.22**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/042718**

(87) **WO 2020/023324 2020.01.30**

(71) Заявитель:
**БИОХЭЙВЕН ТЕРАПЬЮТИКС ЛТД.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Корик Владимир, Берман Роберт,
Куреш Ирфан (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.
(RU)**

(57) Раскрываются способы лечения болезни Альцгеймера путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, пролекарства рилузола, такого как трорилузол. Также раскрываются фармацевтические композиции и наборы, включающие в себя пролекарства рилузола.

202190308 A1

202190308

A1

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛЕКАРСТВ РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к применению пролекарств рилузола для лечения болезни Альцгеймера.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующую нейродегенеративную деменцию со смертельным исходом. На ее долю приходится до 80% деменций. По данным Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера в 2016 году в Соединенных Штатах Америки насчитывалось около 5,5 миллиона человек с этим заболеванием, и ожидается, что в ближайшие годы это число будет быстро расти по мере старения населения. Сообщали о снижении транспортеров захвата глутамата в посмертной ткани головного мозга людей с болезнью Альцгеймера, и уровень снижения транспортера глутамата коррелирует с когнитивными нарушениями, а также с маркерами синаптической плотности и нейродегенерацией.

Эмоциональное и финансовое бремя AD для больных, членов семей и общества огромно и, по прогнозам, будет расти экспоненциально по мере увеличения среднего возраста населения. Потенциал сохранения или даже улучшения когнитивных функций у взрослых с высоким риском когнитивного снижения из-за AD, несомненно, имеет важные последствия не только для пораженного индивидуума, но и для системы поддержки, которая несет социальное и финансовое бремя долгосрочного ухода.

В настоящее время существуют лекарственные препараты, одобренные для симптоматического лечения AD, но они характеризуются недостаточным эффектом и, как правило, ограниченной клинической пользой. Существует острая необходимость в поиске эффективных методов лечения AD, которые могут остановить или обратить заболевание еще до его поздних стадий. Терапевтические стратегии, направленные на восстановление синаптических и внесинаптических содержаний глутамата, предлагают потенциальную терапевтическую пользу при AD, для когнитивной деятельности, а также нейропротекции

синапсов, что дает возможность модификации заболевания. Значение клинического исследования, направленного на эту доклинически подтвержденную синаптическую мишень, невозможно переоценить, учитывая отсутствие терапевтического прогресса в области симптоматического и модифицирующего заболевание лечения с 2003 года.

FDA изначально одобрило рилузол (RILUTEK®) при 50 мг два раза в сутки (NDA № 20-599) для лечения больных с боковым амиотрофическим склерозом (ALS). Рилузол показан только при ALS и имеет ряд нежелательных свойств, которые ограничивают его клиническое применение.

Таблетки рилузола обладают 60% биодоступностью, что объясняется высоким метаболизмом первого прохождения в печени. Считают, что это связано с метаболизмом гетерогенно экспрессируемого фермента CYP1A2, что также объясняет высокую вариабельность PK, связанную с рилузолом (Carlsson, 2000; Pittenger, 2015a, 2015b). Кроме того, рилузол связан с уменьшением воздействия при приеме во время еды (т. е. отрицательный пищевой эффект), в результате чего рекомендуется принимать рилузол в пределах трех часов голодания (за час до еды или через два часа после еды).

Рилузол также вводят два раза в сутки, он оказывает зависимое от дозы действие на тесты функции печени, а само лекарственное вещество имеет другие характерные ограничения, включая очень низкую растворимость в воде, плохой вкус во рту, химическую стабильность, зависимую от pH, и сильное онемение во рту при непосредственном введении на слизистую оболочку рта.

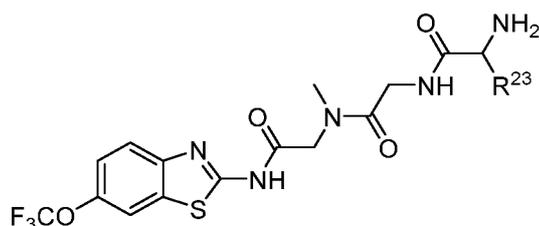
Соответственно, необходимы новые соединения, фармацевтические композиции и способы для лечения болезни Альцгеймера, которые могут принести пользу больным, пораженным этим заболеванием.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к лечению болезни Альцгеймера пролекарствами рилузола. Благодаря настоящему изобретению появилась возможность предоставлять больным более эффективное лечение AD. Больные могут испытывать улучшенный ответ в одной или нескольких областях, включая, например, общую выживаемость, качество жизни, общую частоту ответа, продолжительность ответа, замедление проявления заболевания или сообщаемый больным исход.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения представлен способ лечения АД у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества пролекарства рилузола.

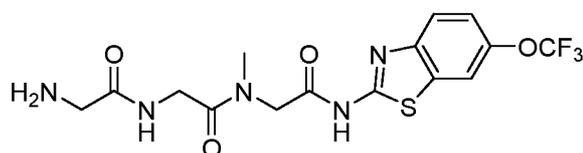
Согласно одному аспекту пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



а также его фармацевтически приемлемые соли, причем

R_{23} выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CCH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2OH , CH_2OCH_2Ph , $CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH(OH)CH_3$, CH_2Ph , CH_2 (циклогексил), CH_2 (4-OH-Ph), $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$, CH_2 (3-индол), CH_2 (5-имидазол), CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CONH_2 и $CH_2CH_2CONH_2$.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке от приблизительно 100 до 400 мг в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке приблизительно 110, или 140, или 150, или 210, или 280, или 350 мг в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 280 мг один раз в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 140 мг два раза в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту один раз в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту два раза в сутки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в форме капсулы.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в форме таблетки.

Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту на протяжении от приблизительно 8 недель до 48 недель. Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту на протяжении от начала лечения до конца жизни пациента.

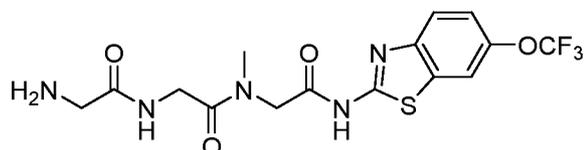
Согласно одному аспекту настоящего изобретения представлен способ улучшения ответа у пациента, пораженного AD, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества пролекарства рилузола.

Согласно одному аспекту улучшенный ответ представляет собой одно или несколько из общей выживаемости, качества жизни, общей частоты ответа, продолжительности ответа, замедления проявления заболевания или сообщаемого больным исхода.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения представлен набор для лечения пациента, пораженного AD, причем набор включает в себя:

- (a) пролекарство рилузола и
- (b) инструкции по введению пролекарства рилузола в способе в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция в форме капсулы, включающей в себя



(трорилузол) в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, выбранные из маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения капсула содержит приблизительно 40-50% трорилузола, 15-20% маннита, 3-15% микрокристаллической целлюлозы, 3-15% гидрофосфата кальция, 5-10% гидроксипропилцеллюлозы, 5-10% кросповидона, 0,1-1% коллоидного диоксида кремния и 0,1-1% стеарата магния. Процентные содержания выражены в процентах по массе.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения капсула содержит приблизительно 70-280 мг трорилузола, предпочтительно 140 мг трорилузола, 60-90 мг маннита, 30-60 мг микрокристаллической целлюлозы, 5-20 мг гидрофосфата кальция, 5-10 мг гидроксипропилцеллюлозы, 5-20 мг кросповидона, 0,5-5 мг коллоидного диоксида кремния и 0,5-5 мг стеарата магния.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Следующее подробное раскрытие представлено для помощи специалистам в данной области в осуществлении на практике настоящего изобретения. Рядовые специалисты в данной области смогут выполнить модификации и вариации в вариантах осуществления, описываемых в настоящем документе, без отступления от идеи или объема настоящего раскрытия. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют те же значения, что обычно известны рядовому специалисту в области, к которой относится настоящее раскрытие. Терминология, используемая в настоящем описании, предназначена исключительно для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в настоящем документе, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приводятся в настоящей заявке. В случаях, если термин не определен в настоящем документе конкретно, этому термину придается значение, признанное рядовыми специалистами в данной области, применяющими этот термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

Использование единственного числа предусматривает один или более чем один (т. е. по меньшей мере один) грамматический объект, если в контексте четко не указано иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Термин «приблизительно» относится к значению или композиции, которые находятся в пределах приемлемого диапазона погрешности для конкретного значения или композиции, как определяется рядовым специалистом в данной области, что будет частично зависеть от того, как значение или композицию измеряют или определяют, т. е. от пределов системы измерения. Например, термин «приблизительно» может означать стандартное отклонение в пределах 1 или более 1 стандартного отклонения в соответствии с практикой в данной области.

В качестве альтернативы, термин «приблизительно» может означать диапазон до 10% или 20% (т. е. $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, приблизительно 3 мг может включать в себя любое число от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Более того, особенно в отношении биологических систем или процессов, эти термины могут означать соответствие порядку величины или соответствие 5-кратному значению. Если в настоящей заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует понимать, что значение «приблизительно» находится в пределах допустимого диапазона погрешностей для этих конкретных значения или композиции.

Термин «введение» относится к физическому введению субъекту композиции, включающей в себя терапевтическое средство, с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Типичные пути введения для пролекарств рилузола включают в себя пероральное введение, например, с помощью капсулы или таблетки. Введение также может осуществляться, например, один раз, несколько раз и/или на протяжении одного или нескольких длительных периодов, и может предусматривать терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Термин «AUC» (площадь под кривой) относится к суммарному количеству лекарственного средства, абсорбируемого субъектом или воздействующего на субъекта. Как правило, AUC может быть получена 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.

Термин « C_{\max} » относится к максимальной концентрации лекарственного средства в крови, сыворотке, определенном компартменте или тестируемой области у субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин « C_{\max} » также может относиться к нормализованным по дозе отношениям, если указываются.

Термин «интервал введения дозы» относится количеству времени, которое проходит между введением субъекту множества доз раскрываемого в настоящем документе состава. Интервал введения дозы, таким образом, может быть указан в виде диапазонов.

Термин «частота введения дозы» относится к частоте вводимых доз состава, раскрываемого в настоящем документе, в данный момент времени. Частота введения дозы может быть указана как число доз на данный момент времени, например, один раз в неделю или один раз в две недели.

Термин «эффективное количество» относится к такому количеству, которого достаточно для достижения желаемого результата. Эффективное количество будет варьировать в зависимости от субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, тяжести поражения и способа введения, и может быть определено рутинным путем рядовым специалистом в данной области.

Термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к введению одного лечебного воздействия в дополнение к другому лечебному воздействию. Таким образом, термины «в комбинации с» или «в сочетании с» относятся к введению одного лечебного воздействия до, во время или после введения субъекту другого лечебного воздействия.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солевой форме одного или нескольких из соединений или пролекарств, описываемых в настоящем документе, которые обеспечивают для усиления растворимости соединения в желудочных или желудочно-кишечных соках желудочно-кишечного тракта пациента для обеспечения растворения и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, если применимы. Подходящие соли включают в себя соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как кальций, магний, и соли аммония среди ряда многих других кислот и оснований, хорошо известных в фармацевтической отрасли.

Термин «пролекарство» относится к предшественнику лекарственного средства, который может быть введен в измененной или менее активной форме. Пролекарство может быть превращено в форму активного лекарственного средства в физиологических окружающих средах путем гидролиза или других метаболических путей. Обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the *A.C.S. Symposium Series*, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

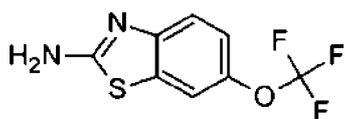
Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или отличному от человека животному. Термин «отличное от человека животное» включает в себя без ограничения позвоночных, таких как отличные от человека приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» используют в настоящем документе взаимозаменяемо.

Термины «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» средства (также иногда называемого в настоящем документе «лекарственным средством») относятся к любому количеству средства, которое, при использовании отдельно или в комбинации с другим средством, защищает субъекта от возникновения заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращение ухудшения или инвалидности из-за поражения заболеванием. Терапевтически эффективное количество средства может быть оценено с использованием ряда способов, известных практикующему специалисту, например, на людях во время клинических испытаний, на системах животных моделей, предсказывающих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в *in vitro* анализах.

Термин « T_{max} » относится к времени или периоду после введения лекарственного средства, когда достигается максимальная концентрация (C_{max}) в крови, сыворотке, определенном компартменте или тестируемой области у субъекта.

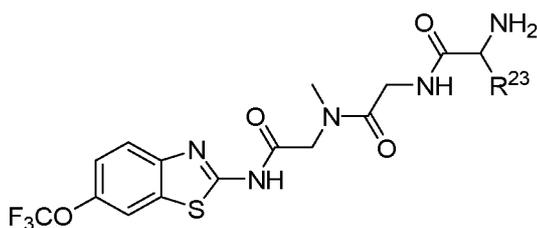
Термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать в себя: (i) предупреждение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но оно еще не было диагностировано; (ii) ингибирование заболевания или состояния, т. е. прекращение его развития; ослабление заболевания или состояния, т. е. обеспечение регрессии состояния; или (iii) облегчение или ослабление состояний, вызванных заболеванием, т. е. симптомов заболевания. Лечение может быть использовано в комбинации с другими стандартными терапевтическими средствами или отдельно. Лечение или «терапия» субъекта также включает в себя любой тип вмешательства или процесса, проводимого в отношении субъекта, или введение ему средства с целью обращения, ослабления, облегчения, ингибирования, замедления или предупреждения возникновения, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния, или биохимических показателей, связанных с заболеванием.

Рилузол в настоящее время встречается на рынке как RILUTEK® (рилузол), доступный от компании Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ, и характеризуется показанной ниже структурой.



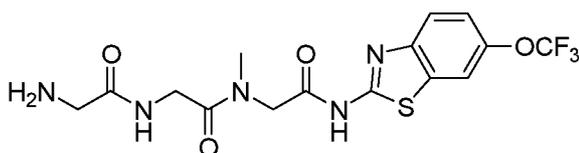
6-(трифторметокси)бензотиазол-2-амин

Некоторые предпочтительные пролекарства рилузола для применения в соответствии с настоящим изобретением характеризуются структурой:



в том числе их энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли и комплексы, причем R_{23} выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CCH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2OH , CH_2OCH_2Ph , $CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH(OH)CH_3$, CH_2Ph , CH_2 (циклогексил), CH_2 (4-OH-Ph), $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$, CH_2 (3-индол), CH_2 (5-имидазол), CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CONH_2 и $CH_2CH_2CONH_2$. Такие средства могут быть применимы как часть комбинации в соответствии с настоящим изобретением.

Одно особенно предпочтительное пролекарство рилузола, трорилузол, имеет следующую формулу:



Пролекарства рилузола описаны, например, в патенте Соединенных Штатов Америки с серийным номером 9725427, выданном 8 августа 2017 года, заявке на выдачу патента Соединенных Штатов Америки № 14/410647, поданной 23 декабря 2014 года, заявке на выдачу патента Соединенных Штатов Америки с серийным номером 15/549154, поданной 5 августа 2017 года, РСТ заявке с серийным номером РСТ/US2016/019773, поданной 26 декабря 2016 года, и РСТ заявке с серийным номером РСТ/US2016/019787, поданной 26 февраля 2016 года.

Пролекарства рилузола могут присутствовать в виде меченных изотопом форм соединений, подробно описываемых в настоящем документе. Меченные изотопом соединения

характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов замещаются атомом, имеющим выбранные атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения в соответствии с настоящим раскрытием, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как без ограничения ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , Cl и I. Представлены различные меченные изотопом соединения в соответствии с настоящим раскрытием, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопом соединения могут быть применимы в метаболических исследованиях, кинетических исследованиях реакций, методиках выявления или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в радиоактивном лечении субъектов (например людей). Для меченных изотопом соединений, описываемых в настоящем документе, также предусмотрены любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от обстоятельств.

В некоторых вариациях соединения, раскрываемые в настоящем документе, могут варьировать так, что от 1 до «n» атомов водорода, присоединенных к атому углерода, замещаются дейтерием, при этом «n» представляет собой число атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут демонстрировать повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, применимы 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 средствами, хорошо известными в уровне техники, например, путем использования исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода были замещены дейтерием.

Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения в соответствии с настоящим раскрытием могут характеризоваться улучшенным метаболизмом лекарственного средства и фармакокинетическими (DMPK) свойствами, касающимися абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение,

меченное ^{18}F , может быть использовано для исследований PET или SPECT. Меченые изотопами соединения в соответствии с настоящим раскрытием обычно могут быть получены с помощью процедур, известных специалистам в данной области, путем замены легкодоступного меченного изотопом реагента на немеченный изотопом реагент. Следует учитывать, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединениях, представленных в настоящем документе.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может быть определена коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях в соответствии с настоящим раскрытием любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп этого атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», следует понимать, что положение содержит водород в его природном изотопном составе.

Пролекарства рилузола в соответствии с настоящим изобретением можно вводить перорально, сублингвально, интраназально, буккально, подкожно или любыми другими подходящими способами доставки.

Вводимая доза пролекарства рилузола может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, в том числе от его возраста, пола, массы и общего состояния здоровья. В этом отношении точные количества средства(средств) для введения будут зависеть от суждения практикующего врача. При определении эффективного количества пролекарства рилузола, подлежащего введению при лечении или ослаблении состояний, связанных с симптомами и нарушениями, врач может оценивать клинические факторы, включающие в себя тяжесть симптомов или прогрессирование нарушения. Эффективное количество для лечения будет варьировать в зависимости от субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, тяжести поражения и способа введения и может быть определено рутинным путем специалистом в данной области.

Пролекарство рилузола для лечения AD или симптомов может быть дозировано в любой дозе, эффективной для лечения AD с переносимым количеством побочных эффектов, если возникают, для конкретного пациента, подлежащего лечению. Типичные частоты дозирования для пролекарств рилузола включают в себя один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, один раз через сутки, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, один раз каждые две недели, один раз или два раза в месяц и т. п. Примеры дозирования включают в себя приблизительно 400 мг/сутки или ниже,

приблизительно 300 мг/сутки или ниже, приблизительно 150 мг/сутки или ниже, приблизительно 100 мг/сутки или ниже, приблизительно 70 мг/сутки или ниже, приблизительно 60 мг/сутки или ниже, приблизительно 50 мг/сутки или ниже, приблизительно 42,5 мг/сутки или ниже, приблизительно 37,5 мг/сутки или ниже, приблизительно 35 мг/сутки или ниже, приблизительно 20 мг/сутки или ниже, приблизительно 17,5 мг/сутки или ниже, приблизительно 15 мг/сутки или ниже, приблизительно 10 мг/сутки или ниже, приблизительно 5 мг/сутки или ниже, или приблизительно 1 мг/сутки или ниже. Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке приблизительно 110, или 140, или 150, или 210, или 280, или 350 мг в сутки. Согласно одному аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 280 мг один раз в сутки. Согласно другому аспекту пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 140 мг два раза в сутки.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением, включающие в себя пролекарство рилузола, как правило, также включают в себя другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные средства, такие как связующие, смазывающие средства, разбавители, покрытия, разрыхлители, компоненты барьерного слоя, обеспечивающие скольжение средства, красители, усилители растворимости, гелеобразующие средства, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизующие средства, суспендирующие средства и их смеси. Специалисту в данной области будет известно, что другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные средства могут быть включены в составы в соответствии с настоящим изобретением. Выбор вспомогательных средств будет зависеть от характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Соответствующие вспомогательные средства известны специалистам в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill) и были использованы для получения нового подъязычного состава с неожиданными свойствами.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые можно использовать при получении фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением, могут включать в себя без ограничения наполнители, такие как сахара, включающие в себя лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (PVP), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические

масла, многоатомные спирты, альгиновую кислоту, забуференные фосфатом растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апиогенную воду и их комбинации. При желании, также могут быть объединены разрыхлители, при этом иллюстративные разрыхлители могут представлять собой без ограничения сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. Композиции могут быть получены любым из фармацевтических способов, но все способы предусматривают стадию объединения одного или нескольких химических средств, описанных выше, с носителем, который представляет собой один или несколько необходимых ингредиентов. В целом, фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть изготовлены традиционными способами, известными в уровне техники, например, посредством традиционных процессов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, взбалтывания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания, лиофилизации и т. п.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения пролекарство рилузола обеспечивают в форме перорально растворяющейся или распадающейся таблетки (ODT) для подъязычного введения. В целом, вспомогательные средства, включающие в себя маннит и желатин, перемешивают, растворяют в воде и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (API), который был измельчен отдельно. Размер частиц API (D50) предпочтительно составляет менее чем приблизительно 2 микрона. Смесь лиофилизируют мгновенным замораживанием, а затем сушат замораживанием. Эффективное количество пролекарства рилузола для подъязычного состава, применимого в соответствии с настоящим изобретением, для достижения терапевтически эффективной дозы может быть меньше, чем для перорально вводимого средства. Например, эффективная доза подъязычного состава пролекарства рилузола может составлять приблизительно 1-95%, предпочтительно 50-90%, более предпочтительно 70-85% и наиболее предпочтительно приблизительно 80% такового для перорально вводимого средства в традиционной таблетке или капсуле. Согласно одному аспекту настоящего изобретения фармацевтические композиции получают в форме ODT, как описано в патенте США № 9192580, выданном 24 ноября 2015 года. У Gregory et al., в патенте Великобритании № 1548022 дополнительно описаны формы дозировки ODT с использованием рыбьего желатина в качестве носителя. Виды рыбьего желатина, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, коммерчески доступны.

Как правило, форма дозировки ODT распадается или диспергируется в пределах 1-60 секунд, предпочтительно 1-30 секунд, более предпочтительно 1-10 секунд и особенно предпочтительно 2-8 секунд после приведения в контакт с жидкостью. Жидкость предпочтительно представляет собой жидкость, находящуюся в ротовой полости, т. е. слюну, как и при пероральном введении.

Композиции ODT в соответствии с настоящим изобретением также могут содержать в дополнение к активному ингредиенту и носителю на основе сухого рыбьего желатина другие образующие матрицу средства и вторичные компоненты. Образующие матрицу средства, подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя материалы, поученные из животных или растительных белков, такие как другие желатины, декстрины и белки сои, пшеницы и семян подорожника; камеди, такие как акациевая камедь, гуаровая камедь, агар и ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагинаны; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; и комплексы полипептида и белка или полисахарида, такие как комплексы желатина и акациевой камеди.

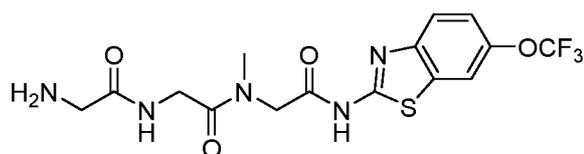
Другие материалы, которые также могут быть включены в композиции ODT в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, содержащие 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. Одно или несколько образующих матрицу средств могут быть включены в раствор или суспензию до затвердевания (замораживания). Образующее матрицу средство может присутствовать в дополнение к поверхностно-активному веществу или за исключением поверхностно-активного вещества. Помимо образования матрицы образующее матрицу средство может способствовать поддержанию дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно полезно в случае активных средств, которые недостаточно растворимы в воде и поэтому должны быть суспендированы, а не растворены. В быстро растворяющиеся композиции также могут быть включены вторичные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, усилители вязкости, красители, ароматизаторы, модификаторы pH, подсластители или маскирующие вкус средства. Подходящие красители включают в себя красные, черные и желтые оксиды железа и красители FD & C, такие как FD

& C Blue № 2 и FD & C Red № 40, доступные от компании Ellis & Everard. Подходящие ароматизаторы включают в себя ароматизаторы с ароматом мяты, малины, лакрицы, апельсина, лимона, грейпфрута, карамели, ванили, вишни и винограда и их комбинации. Подходящие модификаторы pH включают в себя пищевые кислоты и основания, такие как лимонная кислота, винная кислота, фосфорная кислота, соляная кислота, малеиновая кислота и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают в себя, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие маскирующие вкус средства включают в себя, например, бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения включения циклодекстрина, адсорбаты или микрокапсулированные активные вещества.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения композиции ODT содержат от приблизительно 50-70 мас. % пролекарства рилузола, приблизительно 10-30 мас. % рыбьего желатина, приблизительно 10-20 мас. % одного или нескольких наполнителей и 0,1-5,0 мас. % одного или нескольких ароматизаторов.

Другие способы получения ODT могут быть использованы без ограничения, и подробное описание общих способов для этого были описаны, например, в патентах США №№ 5631023; 5837287; 6149938; 6212791; 6284270; 6316029; 6465010; 6471992; 6471992; 6509040; 6814978; 6908626; 6908626; 6982251; 7282217; 7425341; 7939105; 7993674; 8048449; 8127516; 8158152; 8221480; 8256233 и 8313768.

Согласно предпочтительному аспекту настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция в форме капсулы, включающая в себя



(трорилузол) в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, выбранные из маннита, микрокристаллической целлюлозы, гидрофосфата кальция, гидроксипропилцеллюлозы, кросповидона, коллоидного диоксида кремния и стеарата магния. Согласно одному аспекту настоящего изобретения капсула содержит приблизительно 40-50% трорилузола, 15-20% маннита, 3-15% микрокристаллической целлюлозы, 3-15% гидрофосфата кальция, 5-10% гидроксипропилцеллюлозы, 5-10% кросповидона, 0,1-1% коллоидного диоксида кремния и 0,1-1% стеарата магния. Процентные содержания выражены в процентах по массе. Согласно

одному аспекту настоящего изобретения капсула содержит приблизительно 70-280 мг трорилузола, предпочтительно 140 мг трорилузола, 60-90 мг маннита, 30-60 мг микрокристаллической целлюлозы, 5-20 мг гидрофосфата кальция, 5-10 мг гидроксипропилцеллюлозы, 5-20 мг кросповидона, 0,5-5 мг коллоидного диоксида кремния и 0,5-5 мг стеарата магния. Методики для изготовления капсул, подходящих для применения в соответствии с настоящим изобретением, известны специалистам в данной области.

Также в объем настоящего изобретения попадают наборы, включающие в себя пролекарство рилузола (например, трорилузол) для терапевтических применений. Наборы, как правило, включают в себя ярлык, указывающий предназначенное применение содержимого набора и инструкции по применению. Термин «ярлык» включает в себя любой письменный или записанный материал, обеспечиваемый в наборе или с набором, или который иным образом прилагается к набору.

ПРИМЕРЫ

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

Пример 1

Клиническое исследование проводится со следующими параметрами. Для получения дополнительной информации см. [ClinicalTrials.gov Identifier NCT03605667](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03605667), www.clinicaltrials.gov.

Описание исследования

Краткое описание

Доклинические модели предполагают, что рилузол, активный метаболит BNV-4157, может защищать от связанной с AD патологии и когнитивной дисфункции. Титрованная доза BNV-4157 составляла до 280 мг или плацебо, принимаемые перорально один раз в сутки. Продолжительность лечения составляла 48 недель. Также предусматривался скрининговый период до 42 суток и 4-недельный период наблюдения после лечения.

Состояние	или	Вмешательство/лечение	Фаза
заболевание			
Болезнь Альцгеймера		Лекарственное средство: трорилузол	Фаза 2
		Лекарственное средство: плацебо, пероральная капсула	Фаза 3

Схема исследования

Тип исследования	Интервенционный (клиническое испытание)
Оцениваемое включение в исследование	292 участника
Распределение	рандомизированное
Модель вмешательства	параллельная оценка
Маскировка	отсутствует (открытое)
Первичная цель	лечение
Официальное название	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 2 для оценивания эффективности и безопасности BNV-4157 у больных с болезнью Альцгеймера от легкой до умеренной

Группы и вмешательства

Группа

Экспериментальная: BNV-4157
трорилузол, капсулы по 280 мг, QD

Препарат сравнения в виде плацебо:
Капсулы с соответствующим плацебо по 280 мг, QD

Вмешательство/лечение

Лекарственное средство: трорилузол.
Пероральный BNV-4157 будет приниматься ежедневно сроком до 48 недель.
Другое наименование: BNV-4157.

Лекарственное средство: пероральная капсула с плацебо.
Пероральное соответствующее плацебо будет приниматься ежедневно сроком до 48 недель.

Показатели исхода

Первичные показатели исхода

1. Изменение по когнитивной подшкале шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (ADAS-Cog 11) от исходного уровня до недели 48 между получающей лечение BNV-4157 группой и получающей плацебо группой [временные рамки: от исходного уровня до недели 48].

Когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog 11)

По ADAS-Cog 11 оценивают память (воспроизведение слов, распознавание слов), рассуждения (следование командам), язык (называние, понимание), ориентацию, идеаторный

праксис (размещение буквы в конверт) и конструктивный праксис (копирование геометрических рисунков). Также оценивают разговорную речь, понимание языка, трудности с подбором слов и способность запоминать инструкции теста. Тест оценивают с точки зрения ошибок, при этом более высокие баллы отражают более низкую характеристику и более серьезное нарушение. Баллы могут варьировать от 0 (лучший) до 70 (худший).

Критерии включения

Подходящий для исследования возраст	от 50 лет до 85 лет (взрослый, взрослый старшего возраста)
Подходящий для исследования пол	все
Участие здоровых добровольцев	нет

Критерии

Основные критерии включения

- Возраст 50-85 лет (включительно) на момент скринингового визита.
- Установлен диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера: основные клинические критерии в соответствии с рекомендациями NIA/Ассоциации по болезни Альцгеймера.
 - Проживающие в сообществе (включая дома престарелых, но не включая заведения по оказанию долгосрочного ухода).
 - Способные ходить или способные ходить со вспомогательным устройством, например, тростью или ходунками.
 - У участников должен быть партнер по исследованию, который часто взаимодействует с ними (приблизительно > 3-4 раз в неделю), будет присутствовать при всех посещениях клиники и может помочь в соблюдении процедур исследования.
 - MRI головного мозга в течение 6 месяцев после скринингового визита, подтверждающая диагноз болезни Альцгеймера.
 - Участники должны получать стабильный режим дозировки одобренных FDA лекарственных препаратов от AD (ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI) и/или мемантина) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита. Ожидается, что участники будут придерживаться стабильного режима дозировки этих лекарственных препаратов на протяжении всего испытания.
 - Участники, которые не проходят лечение одобренными FDA лекарственными препаратами от AD на момент скринингового визита, потому что у них есть противопоказания

к этим лекарственным препаратам или потому что ранее лечение этими лекарственными препаратами было для них безуспешным, также имеют право на включение, если предполагается, что они не будут лечиться этими лекарственными препаратами в ходе испытания.

Основные критерии исключения

- Печеночная недостаточность, определяемая как класс А по шкале Чайлд-Пью или более тяжелая печеночная недостаточность.
- Другие нейродегенеративные заболевания и причины деменции, включающие в себя болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, сосудистую деменцию, CJD (болезнь Крейтцфельдта-Якоба), LBD (слабоумие с тельцами Леви), PSP (прогрессирующий супрануклеарный паралич), СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), NPH (гидроцефалию нормального давления).
- История серьезного депрессивного эпизода в течение последних 6 месяцев до скринингового визита.
- Инсулинозависимый диабет или неконтролируемый диабет со значением HbA1c > 8,0%.
- Рак или злокачественная опухоль в течение последних 3 лет, за исключением больных, которые прошли потенциально лечебную терапию без признаков рецидива на протяжении более 3 лет. Не исключаются пациенты со стабильным раком предстательной железы или немеланомным раком кожи.
- Участие в другом клиническом испытании исследуемого средства и прием по меньшей мере одной дозы исследуемого лекарственного препарата, если не подтверждено, что он принимал плацебо, в течение 12 недель до скринингового визита. Окончание предыдущего исследовательского испытания определяют как дату последней дозы исследуемого средства.

Пример 2

Клиническое исследование выполняли со следующими параметрами.

Краткое описание исследования

Название	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание фазы 2 для оценивания эффективности и безопасности ВНВ-4157 у больных с болезнью Альцгеймера от легкой до умеренной
-----------------	---

Обоснование	BHV-4157 представляет собой новое химическое соединение, пролекарство 3-го поколения модулятора глутамата рилузола, которое было разработано для обхода им метаболизма первого прохождения, с обеспечением большей биодоступности, уменьшенной вариабельности PK, меньшей печеночной нагрузки, отсутствия пищевого эффекта, более длинного периода полужизни и с введением дозы один раз в сутки. Доклинические модели предполагают, что рилузол, активный метаболит BHV-4157, может защищать от связанной с AD патологии и когнитивной дисфункции.
Целевая популяция	Мужчины и женщины в возрасте от 50 до 85 лет (включительно на момент скринингового визита) с диагностированной болезнью Альцгеймера (в соответствии с рекомендациями NIA/Ассоциации по болезни Альцгеймера) от легкой до умеренной степени тяжести, в том числе 14-24 балла по шкале MMSE на момент скринингового визита. Соответствующие критериям участники должны получать стабильную дозу одобренных(ого) FDA лекарственного(ых) препарата(ов) от AD (ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI) и/или мемантина) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита и собираются оставаться на той же дозе(ах) на протяжении всего испытания.
Число участников	Приблизительно 292 участника будут рандомно распределены с использованием распределения 1:1 на активное лечение или плацебо.
Дозировка лекарственного средства и продолжительность лечения	Титрованная доза BHV-4157 до 280 мг или плацебо, принимаемая перорально один раз в сутки. Продолжительность лечения составляет 48 недель. Также предусматривается скрининговый период до 42 суток и 4-недельный период наблюдения после лечения.
Цели	Первичная цель: оценить эффективность BHV-4157, измеренную с помощью ADAS-Cog 11. Основная вторичная цель: оценить эффективность BHV-4157, измеренную с помощью CDR по сумме ячеек. Вторичные цели заключаются в следующем: (1) оценить эффективность BHV-4157, измеренную с помощью: объемной MRI Quarc (двусторонний

	<p>объем гиппокампа, двусторонний объем боковых желудочков и объем всего головного мозга), нейропсихиатрического опросника (NPI), ADCS-ADL, батареи нейропсихологических тестов (теста на воспроизведение Craft Story 21 (непосредственное и отложенное)), теста фигуры Бенсона (копирование и отсроченное вспоминание), теста многоязычного названия (MINT), теста на скорость письма и определения категорий, теста последовательных соединений А и В, теста объема памяти (прямой и обратный), краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA); (2) оценить безопасность и переносимость BHV-4157, исходя из показателей смертности, серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений, данных лабораторий клинической безопасности, медицинских осмотров и значительных изменений ЭКГ. Исследовательские цели заключаются в следующем: (1) оценить фармакокинетические показатели BHV-4157; (2) оценить ответ на лечение у участников с типичными по сравнению с атипичными проявлениями болезни Альцгеймера, а также по генотипу Apo E; (3) оценить панель биомаркеров CSF, сыворотки и плазмы (Aβ42, отношение Aβ42/40, общий тау-белок, п-тау, нейрогранин, NfL, YKL-40, VILIP, SNAP-25, sTREM2) в подгруппе исследуемой популяции (оценивали n = 50 активное средство, n = 50 плацебо) при скрининговом визите, неделя 24 и неделя 48.</p>
<p>Схема исследования и план статистического анализа</p>	<p>Это 2 многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 2 фазы в параллельных группах. Балл MMSE (от 14 до 19; от 20 до 24) при скрининговом визите и в участке проведения будут служить факторами стратификации.</p> <p>Промежуточный анализ нецелесообразности для подтверждения концепции будет проводиться, когда сигнальная когорта, состоящая из первых 50 рандомизированных участников в каждой группе, получит лечение в течение 24 недель или дольше в рамках исследования (завершает только анализ). На этом этапе будут осуществлять временное</p>

фиксирование данных (снимок базы данных), и анализы будут проводить с использованием набора фиксированных данных.

Исследование будет продолжено при соблюдении любого из следующих условий с использованием одностороннего теста на заявленном уровне значимости:

- Среднее изменение от исходного уровня к промежуточному анализу по ADAS-Cog 11: лечение - контроль значительно улучшается при уровне $p < 0,50$.

- Среднее изменение от скринингового визита до промежуточного анализа объема гиппокампа по MRI Quarc: лечение - контроль значительно улучшается при уровне $p < 0,20$.

Если оба условия не выполняются, DSMB укажет руководящему комитету исследования (SSC), который контролирует испытание, что критерии нецелесообразности выполнены. Окончательная ответственность за решение о прекращении испытания будет лежать на SSC.

Этот промежуточный анализ предназначен для остановки с вероятностью 40% при предположении, что две конечные точки независимы, и что нет истинной разницы между группами в обоих приведенных выше промежуточных показателях.

Общая мощность исследования при окончательном анализе

С учетом того, что промежуточный анализ имеет мощность 86%, и что промежуточные и окончательные конечные точки имеют корреляцию по меньшей мере 20%, общее исследование имеет мощность 80% для выявления разницы в 2,5 балла по ADAS-Cog 11 на неделе 48 (SD 6 баллов) при двустороннем уровне значимости 5%.

При окончательном анализе также наблюдается мощность 80% для выявления среднего увеличения на 0,9 балла по CDR-SOB (ключевой вторичной конечной точке) через 48 недель, что соответствует снижению в активной группе на приблизительно 40% или меньше от снижения в получающей плацебо группе.

	<p>Первичные и основные вторичные конечные точки при окончательном анализе будут протестированы с использованием иерархической стратегии привратника: если ADAS-Cog 11 является значимым на уровне 5%, то CDR-SOB также будет тестироваться на уровне значимости 5%. Если и первичные, и основные вторичные исходы являются значимыми, то остальные вторичные исходы будут тестированы на общем уровне значимости 5% с использованием ступенчатого теста Холма. Это сохранит альфа на уровне 5% для всех тестируемых конечных точек.</p> <p>Статистические методы</p> <p>Как в промежуточном, так и окончательном анализе будут использовать модель повторных измерений со смешанными эффектами.</p>
Первичная конечная точка	Изменение в ADAS-Cog 11 от исходного уровня до недели 48 между получающей лечение BHV-4157 группой и получающей плацебо группой.
Вторичные конечные точки	<p>Изменение в CDR по сумме ячеек от исходного уровня до недели 48 между получающей лечение BHV-4157 группой и получающей плацебо группой.</p> <p>Изменение двухстороннего объема гиппокампа по MRI Quarc, двустороннего объема боковых желудочков и объема всего головного мозга от скринингового визита до недели 48.</p> <p>Изменение суммарного балла NPI от исходного уровня до недель 24 и 48.</p> <p>Изменение ADCS-ADL от исходного уровня до недель 24 и 48.</p> <p>Изменение суммарного балла от исходного уровня до недели 48 по батарее нейропсихологических тестов (теста на воспроизведение Craft Story 21 (непосредственное и отложенное)), теста фигуры Бенсона (копирование и отсроченное вспоминание), теста многоязычного названия (MINT), теста на скорость письма и определения категорий, теста последовательных соединений А и В, теста объема памяти (прямой и обратный).</p> <p>Изменение по MMSE от исходного уровня до недель 24 и 48.</p> <p>Изменение баллов MoCA от исходного уровня до недель 24 и 48.</p>

	Изменение показателей безопасности и переносимости, включающих в себя: (1) нежелательные явления; (2) клинические лабораторные тесты; (3) показатели жизнедеятельности; (4) физические обследования; (5) ЭКГ.
--	---

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

A β	β -Амилоид
AchEI	Ингибитор ацетилхолинэстеразы
AD	Болезнь Альцгеймера
ADAS-Cog	Когнитивная подшкала шкалы оценки тяжести болезни Альцгеймера (подшкала)
ADCS-ADL	Шкала оценки повседневной деятельности при болезни Альцгеймера в ходе совместного исследования
ADME	Абсорбция, распределение, метаболизм, выведение
AICD	Автоматический имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
AUC	Площадь под кривой
AE	Нежелательное явление
AIDS	Синдром приобретенного иммунодефицита
ALS	Амиотрофический латеральный склероз
ALT	Аланинаминотрансфераза
ApoE	Аполипротеин E
AST	Аспартатаминотрансфераза
BDNF	Нейротрофический фактор головного мозга
BID	Два раза в сутки
BUN	Азот мочевины крови
CDR-SOB	Шкала оценки клинической деменции по сумме ячеек
CFR	Свод федеральных правил
CJD	Болезнь Крейтцфельдта-Якоба
CONSORT	Единые стандарты представления результатов испытаний
CPK	Креатининфосфокиназа
CSF	Спинномозговая жидкость
CYP	Цитохром P450
DMP	План управления данными
DSM	Руководство по диагностике и статистике психических расстройств
DSMB	Совет по мониторингу данных безопасности
eCRF	Электронная индивидуальная регистрационная карта
ECG	Электрокардиограмма
EDC	Система электронной регистрации данных
FDA	Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
GCP	Правила проведения качественных клинических исследований
GGT	Гамма-глутаминтрансфераза
GMP	Надлежащая производственная практика
HCV	Вирус гепатита C
HDL	Липопротеин высокой плотности

НПАА	Закон о преемственности страхования и отчетности в области здравоохранения
ч. (единица)	Час
ICF	Форма информированного согласия
ICH	Международный совет по гармонизации
IRB	Институциональный наблюдательный совет
ITT	Назначенное лечение
кг (единица)	Килограмм
LAR	Законный полномочный представитель
LBD	Деменция с тельцами Леви
LDH	Лактатдегидрогеназа
LDL	Липопротеин низкой плотности
LFT	Анализы функционального состояния печени
LP	Люмбарная пункция
MAD	Множественная нарастающая доза
MCI	Множественный церебральный инфаркт
MINT	Тест многоязычного называния
mITT	Модифицированное назначенное лечение
мг (единица)	Миллиграмм
мл (единица)	Миллиметр
MMSE	Краткая шкала оценки психического статуса
MoCA	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
MRI	Магниторезонансная визуализация
NfL	Легкий белок нейрофиламентов
нг (единица)	Нанограмм
NIA	Национальный институт по проблемам старения
NOAEL	Доза, не вызывающая наблюдаемых нежелательных эффектов
NPH	Гидроцефалия нормального давления
NPI	Опросник для оценки нейропсихиатрического состояния
OHRP	Управление по защите при исследованиях у человека
PHI	Персональные данные о состоянии здоровья
PI	Руководитель клинических испытаний
PK	Фармакокинетический показатель
PP	Выборка пациентов, выполнивших требования протокола
PSP	Прогрессирующий надъядерный паралич
QD	Один раз в сутки
Quarc	Количественная анатомическая региональная изменчивость
RBC	Красная кровяная клетка
SAD	Однократная нарастающая доза
SAE	Тяжелое нежелательное явление
SAP	План статистического анализа
SCA	Спиноцеребеллярная атаксия
SD	Стандартное отклонение
SSC	Комитет по наблюдению за исследованием
sTREM2	Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток 2
ULN	Верхняя граница нормы
USPI	Инструкция по медицинскому применению препарата, зарегистрированного в США
VILIP	Визинин-подобный белок
vMRI	Объемная магниторезонансная визуализация

WBC Белая кровяная клетка

1 СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Это 2 многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 2 фазы в параллельных группах на больных с болезнью Альцгеймера от легкой до умеренной.

Участники будут рандомизированы в одну из двух групп: 280 мг BNV-4157 или плацебо. Дозу лечения BNV-4157 280 мг выбирали для оценивания в данном исследовании на основании свидетельств, кратко описанных в разделе 1.8. Продолжительность лечения составляет 48 недель (12 месяцев). Предусмотрены скрининговый период до 42 суток и 4-недельный период наблюдения после лечения.

Промежуточный анализ нецелесообразности будет проводиться, когда сигнальная когорта, состоящая из первых 50 рандомизированных участников в каждой группе, получит лечение в течение 24 недель или дольше в рамках исследования (завершает только анализ). Промежуточный анализ основывается на изменении от исходного уровня до недели 24 двух показателей, включающих в себя суррогатную первичную конечную точку (ADAS-Cog 11) и изменение объема гиппокампа.

2 ЦЕЛИ

2.1 Первичная цель

Первичная цель заключается в оценивании эффективности BNV-4157, измеряемой с помощью ADAS-Cog 11.

2.2 Вторичные цели

Вторичные цели заключаются в оценивании эффективности, безопасности и переносимости BNV-4157, как указано ниже.

2.2.1 Эффективность

Эффективность BNV-4157 будут оценивать по следующим показателям:

- CDR по сумме ячеек (основная вторичная цель),
- объемная MRI (Quarc двустороннего объема гиппокампа, двустороннего объема боковых желудочков и объема всего головного мозга),
- нейропсихиатрический опросник (NPI),
- шкала оценки повседневной деятельности при болезни Альцгеймера (ADCS) в ходе совместного исследования (ADCS-ADL),

- батарея нейропсихологических тестов (тест на воспроизведение Craft Story 21 (непосредственное и отложенное)), тест фигуры Бенсона (копирование и отсроченное вспоминание), тест многоязычного называния (MINT), тест на скорость письма и определения категорий, тест последовательных соединений А и В, тест объема памяти (прямой и обратный),
 - краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и
 - Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

2.2.2 Безопасность и переносимость

Безопасность и переносимость ВHV-4157 будут оценивать по следующим показателям:

- коэффициенты смертности,
- частоты тяжелых нежелательных явлений,
- нежелательные явления,
- лабораторные показатели клинической безопасности,
- показатели жизнедеятельности,
- физические обследования,
- ЭКГ и
- Применение сопутствующих лекарственных препаратов.

3 КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

3.1 Первичная конечная точка

Первичная конечная точка эффективности представляет собой изменение у одного участника по ADAS-Cog 11 от исходного уровня до недели 48 при сравнении получающей лечение группы и получающей плацебо группы.

3.2 Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки будут представлять собой показатель эффективности, безопасности и переносимости ВHV-4157, как указано ниже.

3.2.1 Эффективность

Эффективность ВHV-4157 будут оценивать по изменению у одного участника от исходного уровня до недели 48 при сравнении получающей лечение группы и получающей плацебо группы с помощью следующих показателей:

- CDR по сумме ячеек (основная вторичная конечная точка),
- объемная MRI (Quarc двустороннего объема гиппокампа, двустороннего объема боковых желудочков и объема всего головного мозга),
- баллы по нейропсихиатрическому опроснику (NPI),

- баллы по шкале оценки повседневной деятельности при болезни Альцгеймера (ADCS) в ходе совместного исследования (ADCS-ADL),
- батарея нейропсихологических тестов (тест на воспроизведение Craft Story 21 (непосредственное и отложенное)), тест фигуры Бенсона (копирование и отсроченное вспоминание), тест многоязычного названия (MINT), тест на скорость письма и определения категорий, тест последовательных соединений А и В, тест объема памяти (прямой и обратный),
- баллы по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и
- баллы по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA).

3.2.2 Безопасность и переносимость

Будут оценивать следующие показатели безопасности и переносимости на предмет различий между получающей лечение группой и получающей плацебо группой:

- возникновение случаев смерти,
- возникновение тяжелых нежелательных явлений (SAE),
- возникновение нежелательных явлений (AE),
- клинические лабораторные тесты,
- показатели жизнедеятельности,
- физические обследования,
- ЭКГ и
- применение сопутствующих лекарственных препаратов.

4 ИССЛЕДУЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО

4.1 Исследуемый лекарственный препарат

Исследуемый лекарственный препарат будет представлять собой одно из следующих:

- ВHV-4157, 1 или 2 капсулы (размер 1) по 140 мг каждая, в зависимости от назначенной дозы,
- 1 или 2 капсулы соответствующего плацебо.

Капсулу с исследуемым лекарственным препаратом нельзя открывать.

Исследуемый лекарственный препарат будет надежно храниться в центре исследования в соответствии с условиями, указанными на этикетке, отдельно от других лекарственных средств. Исследуемый лекарственный препарат нельзя использовать ни для каких других целей, кроме данного исследования.

4.2 Маскировка сведений

Это двойное слепое плацебо-контролируемое испытание. На протяжении всего исследования для участников и исследовательского персонала методы лечения будут замаскированы. Маскировка лечения будет поддерживаться использованием соответствующего препарата плацебо.

Только в экстренных случаях, когда информация о том, получает ли участник исследуемый продукт, имеет важное значение для клинического ведения или благополучия участника, исследователь может демаскировать оценку лечения участника. Процедуры экстренного демаскирования инициируются при обращении к медицинскому наблюдателю ADCS.

5 ОТБОР БОЛЬНЫХ

5.1 Критерии включения

Участники должны отвечать всем из следующих критериев включения, чтобы иметь право на включение в исследование.

1. Возраст 50-85 лет (включительно) на момент скринингового визита.
2. Установлен диагноз вероятной деменции при болезни Альцгеймера: основные клинические критерии в соответствии с рекомендациями NIA/Ассоциации по болезни Альцгеймера.
3. Проживающие в сообществе (включая дома престарелых, но не включая заведения по оказанию долгосрочного ухода).
4. Способные ходить или способные ходить со вспомогательным устройством, например, тростью или ходунками.
5. У участников должен быть партнер по исследованию, который часто взаимодействует с ними (приблизительно > 3-4 раз в неделю), будет присутствовать при всех посещениях клиники и может помочь в соблюдении процедур исследования.
6. Больные женского пола должны находиться в постменопаузе по меньшей мере 2 лет подряд или должны быть стерилизованы хирургическим путем (двусторонняя перевязка маточных труб, гистерэктомия или двусторонняя овариэктомия) на протяжении по меньшей мере 6 месяцев до скринингового визита.
7. Балл по модифицированной шкале Хачинского 4 или меньше при скрининговом визите.
8. Балл по MMSE от 14 до 24 включительно при скрининговом визите.

9. Сканирование MRI головного мозга в течение 6 месяцев после скринингового визита, подтверждающая диагноз болезни Альцгеймера.

10. Индекс массы тела (BMI) ≤ 35 кг/м² при скрининговом визите.

11. Участники должны лечиться при режиме стабильной дозировки одобренных FDA лекарственных препаратов от AD (ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI) и/или мемантина) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скринингового визита. Ожидается, что участники будут придерживаться стабильного режима дозировки этих лекарственных препаратов на протяжении всего испытания.

а. Участники, которые не проходят лечение одобренными FDA лекарственными препаратами от AD на момент скринингового визита, потому что у них есть противопоказания к этим лекарственным препаратам или потому, что ранее лечение этими лекарственными препаратами было неудачным, также подходят для включения, если ожидается, что они не будут лечиться этими лекарственными препаратами на протяжении испытания.

12. Способность (больных и их партнеров по исследованию) читать, говорить и понимать по-английски или по-испански для обеспечения осуществления когнитивного тестирования и процедур при визитах в ходе исследования.

13. Предоставление участником (или законным представителем участника (LAR), если он не может предоставить согласие) и партнером по исследованию информированного согласия.

5.2 Оценивания vMRI

Структурные изменения головного мозга наблюдаются при нормальном старении, но ускоряются при нейродегенеративных заболеваниях, в том числе AD. Атрофия при AD возникает из-за потери нейронов и синапсов, которая начинается в энторинальной коре головного мозга. Затем патология распространяется по лимбическим областям височной доли, включая образование гиппокампа. Впоследствии потеря и атрофия нейронов наблюдается во всех ассоциативных областях неокортекса в височных, теменных и лобных долях.

vMRI позволяет оценивать объем структуры мозга *in vivo* и обеспечивает измерение скорости атрофии. Результаты исследований vMRI подтверждают, что паттерны атрофии при AD, которые отражают патологическое прогрессирование заболевания, могут быть достоверно выявлены и отслежены во времени. Атрофия медиальной височной доли, включая гиппокамп и энторинальную кору, давно описана в исследованиях AD с помощью vMRI. Объем гиппокампа, полученный с помощью MRI, коррелирует с гистологическим объемом гиппокампа, степенью

потери нейронов и патологией AD, а изменение толщины энторинального кортикального слоя, по-видимому, является ранним и чувствительным индикатором нейродегенерации, связанной с AD (Holland et al., 2009; Jack et al., 2004 г.). Показатели продольной MRI региональных изменений и объемных изменений всего головного мозга служат ценным дополнением к когнитивным показателям, поскольку на них не влияют временные улучшения симптомов, и они обеспечивают ранний индекс способности исследуемого лекарственного средства достигать целевого органа и влиять на связанную с AD атрофию.

Участники будут проходить сканирование головного мозга с помощью vMRI при скрининговом визите, на неделе 24 и неделе 48, чтобы оценить изменения в объемах головного мозга, которые могут быть связаны с клиническими изменениями из-за лечения BHV-4157.

При сканировании объемной MRI будут использовать тот же протокол визуализации, который будет включать в себя сканирование локализатора, трехмерное T1-взвешенное сагиттальное сканирование (MPRAGE или IR-SPGR), T2-взвешенное осевое сканирование FLAIR, осевое сканирование с градиентом T2* для магнитной восприимчивости и осевое сканирование, диффузно-взвешенное осевое получение изображения для оценивания ограниченной диффузии.

Изображения будут проверены на качество и соответствие протоколам сканирования. Наборы данных трехмерного T1-взвешенного сканирования, проходящие проверку качества, будут откорректированы по пространственному искажению и вариации интенсивности. Наборы данных скринингового визита и периода последующего наблюдения для каждого участника будут регистрировать отдельно от других с использованием жесткой регистрации с последующей нелинейной регистрацией и нейроанатомическим разбиением для количественной оценки объемного изменения всего мозга и подобласти для каждого пациента.

Локальные результаты MRI определяют право на включение каждого участника в испытание. PI несет ответственность за то, чтобы сделать это определение после обзора MRI, а также подписать и поставить дату в локальном отчете, чтобы подтвердить их рассмотрение и подтвердить, что результаты MRI согласуются с AD и не соответствуют критериям исключения. PI может консультироваться с местным нейрорадиологом, однако не требуется формального прочтения MRI от нейрорадиолога. Команда по медицинской безопасности ADCS или центр визуализации ADCS готовы ответить на любые вопросы, связанные с соответствием

MRI критериям включения. Если на этом MRI выявляются опасения по поводу безопасности, PI должен связаться с лечащим врачом участника и проконсультироваться с медицинским наблюдателем ADCS, директором ADCS и центром визуализации ADCS.

Будут измерены объем всего мозга (WBV, исключая мозжечок), двусторонний объем желудочков и двусторонний объем гиппокампа. Количественное анатомическое региональное изменение (Quarc) будут использовать в качестве приложения для вычислительной обработки MR-изображений. Подробные сведения о статистических вычислениях приведены в статистическом аналитическом плане (SAP).

Если выполняется в тот же день, что и люмбальная пункция, vMRI следует проводить до люмбальной пункции. В противном случае требуется по меньшей мере 3-суточный интервал между vMRI и люмбальной пункцией. Будут использовать сканеры, прошедшие квалификационные процедуры исследования. Участники должны сканироваться одним и тем же сканером на протяжении всего исследования.

Участники с противопоказанием к MRI на момент скринингового визита считаются не имеющими права участвовать в данном исследовании. Участники могут продолжать участие в исследовании, если они уже были рандомизированы, но у них в ходе исследования появились противопоказания к MRI.

5.3 Оценивания CSF, сыворотки и плазмы в дополнительном исследовании

CSF, сыворотку и плазму будут забирать при скрининговом визите в течение 14 суток до первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение 14 суток до недель 24 и 48 для измерения биомаркеров (A β 42, соотношения A β 42/40, общего tau, p-tau, нейрогранина, NfL, YKL-40, VILIP, SNAP-25, sTREM2).

Образцы CSF следует собирать в одно и то же время суток: утром (с 8 до 10 часов утра) или днем (с 13 до 15 часов дня). Первую люмбальную пункцию необходимо провести до начала приема исследуемого лекарственного средства. Образцы плазмы на ПК следует отбирать во время люмбальной пункции. Дата и время доз в сутки люмбальной пункции и за сутки до нее должны быть собраны в индивидуальных регистрационных картах для ввода в систему EDC.

Приблизительно 100 участников (n = 50 активных, n = 50 плацебо), которые входят в сигнальную когорту, составляющую исследуемую выборку для анализа нецелесообразности, также будут иметь возможность участвовать в дополнительном исследовании CSF, сыворотки и плазмы с забором образцов в скрининговый период и на неделе 24, с возможностью третьего периода отбора образцов на неделе 48.

В дополнение к участникам сигнального дополнительного исследования будут предложены другие согласившиеся участники испытания для проведения анализа крови для определения биомаркеров сыворотки и плазмы. Что касается CSF, согласившиеся участники будут подвергнуты люмбальной пункции при скрининговом визите в течение 14 суток до первой дозы исследуемого лекарственного средства и в течение 14 суток до недели 48 для измерения биомаркеров CSF.

Антитромбоцитарные и антикоагулянтные лекарственные препараты, а также люмбальная пункция рассматриваются выше в разделе Запрещенные сопутствующие лекарственные препараты. Участники, принимающие антикоагулянты или двойные антитромбоцитарные лекарственные средства, исключаются из дополнительного исследования CSF.

Подробная информация о заборе образцов CSF содержится в Руководстве по процедурам исследования.

Неиспользованная часть CSF может быть передана в Национальный репозиторий клеток при болезни Альцгеймера (NCRAD) для будущих исследований. Участникам будет предоставлен выбор разрешить такое хранение образцов и дальнейшее исследование их CSF.

6 СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТРУМЕНТЫ

6.1 Когнитивные показатели

6.1.1 Когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера (ADAS-Cog 11)

ADAS-Cog 11 (Rosen, Mohs, & Davis, 1984) представляет собой структурированную шкалу, по которой оценивают память (воспроизведение слов, распознавание слов), рассуждения (следование командам), язык (называние, понимание), ориентацию, идеаторный праксис (размещение буквы в конверт) и конструктивный праксис (копирование геометрических рисунков). Также получают оценки разговорной речи, понимания языка, трудностей с подбором слов и способности запоминать инструкции теста. Тест оценивают с точки зрения ошибок, при этом более высокие баллы отражают более низкую характеристику и более серьезное нарушение. Баллы могут варьировать от 0 (лучший) до 70 (худший).

6.1.2 Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE)

MMSE представляет собой часто используемый инструмент для скрининга при испытаниях лекарственных средств от болезни Альцгеймера. С помощью нее оценивают ориентацию, память, внимание, концентрацию, называние, повторение, понимание и способность составлять предложение и копировать два пересекающихся пятиугольника

(Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Более низкий балл указывает на большее когнитивное нарушение. Наивысший (лучший) балл - 30.

6.1.3 Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)

MoCA представляет собой краткое обследование психического статуса, которое было разработано для большей точности в отношении умеренных когнитивных нарушений и ранней деменции, чем MMSE (Nasreddine et al., 2005). С помощью нее оценивают многочисленные когнитивные категории, включая внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, концептуальное мышление, расчеты и ориентацию. Как и в случае MMSE, наивысший (лучший) балл составляет 30. Применение в этом испытании как MoCA, так и MMSE позволит сравнить применимость в рамках клинического испытания.

6.1.4 Батарея нейропсихологических тестов (NTB)

Батарею нейропсихологических тестов из унифицированного набора данных (версия 3.0 - форма C2) Национального координационного центра по борьбе с болезнью Альцгеймера (NACC) (Weintraub et al., 2009) будут использовать для обеспечения более подробной оценки когнитивных функций. Батарея включает в себя краткие показатели внимания, скорости обработки, исполнительной функции, эпизодической памяти и языка. Исследовательский анализ будет классифицировать участников как типичных (т. е. с заметным нарушением памяти) или атипичных (т. е. с относительно умеренным нарушением памяти) на основании паттерна выполнения тестов в батарее нейропсихологических тестов при исходном визите. Как описано в руководстве по проведению тестов и оцениванию (версия 3.0, март 2015 года), форма C2 батареи NACC UDS включает в себя следующие показатели.

6.1.4.1 *Тест на воспроизведение Craft Story 21 (непосредственное и отложенное)*

Это показатель вербальной эпизодической памяти (Craft et al., 1996). Участнику зачитывают краткий рассказ, а затем его просят сразу пересказать его по памяти. Первичный показатель эффективности представляет собой количество пересказанных сюжетных блоков. Отложенное вспоминание истории оценивают через 20 минут после немедленного воспроизведения. Другие нейропсихологические показатели оценивают на протяжении интервала отсрочки (диапазон: 0-25 для каждого испытания на воспроизведение).

6.1.4.2 *Копирование и вспоминание в тесте комплексной фигуры Бенсона*

Этот тест представляет собой упрощенную форму теста комплексной фигуры Рея-Остеррица (Possin, Laluz, Alcantar, Miller, & Kramer, 2011). Цель заключается в оценке

зрительно-конструктивных функций и функций зрительной памяти. В этом тесте участнику предлагают рисунок, составленный из геометрических фигур. Затем участника просят воспроизвести (то есть скопировать) рисунок на той же странице. Регистрируют точность каждой формы и ее расположение. Первичным показателем эффективности является суммарный балл за копирование фигуры (диапазон: 0-17). Через приблизительно 10-15 минут после того, как участник скопирует фигуру, визуальную память оценивают, прося участника снова нарисовать фигуру по памяти на пустой странице. Регистрируют точность каждой формы и ее расположение. Первичным показателем эффективности является суммарный балл за отложенное рисование фигуры Бенсона (диапазон: 0-17).

6.1.4.3 Тест многоязычного называния (MINT)

MINT представляет собой тест на визуальное конфронтационное называние (Ivanova, Salmon, & Gollan, 2013). Участники должны идентифицировать (т. е. назвать) линейные рисунки объектов. Если первоначальный ответ неверен, при необходимости предоставляют семантические и/или фонематические подсказки. Элементы считают правильными, если они были названы спонтанно после семантической подсказки (диапазон: 0-32).

6.1.4.4 Тест последовательных соединений (пути А и В)

Тест последовательных соединений представляет собой тест скорости обработки и исполнительной функции. Путь А состоит из 25 кругов с номерами от 1 до 25, распределенных на белом листе бумаги. Участнику предлагают как можно быстрее нарисовать линию, соединяющую круги в порядке возрастания номеров (максимум 150 секунд). Путь В состоит из 25 кругов, содержащих числа (от 1 до 13) или буквы (от А до L), которые случайным образом распределены по странице, и участникам предлагают соединить круги в чередующемся и возрастающем порядке (например, от 1 к А; от 2 к В). Эффективность оценивают по времени выполнения каждого испытания. Время, необходимое для прохождения пути В (максимум 300 секунд), скорректированное на время, необходимое для прохождения пути А для контроля сенсомоторных требований задачи, является точным показателем исполнительной функции и рабочей памяти.

6.1.4.5 Беглость речи – Скорость определения категорий

Скорость определения категорий оценивает семантическую память и беглость языка, при этом участники как можно быстрее называют как можно больше различных объектов данной семантической категории. Участникам будет дано 60 секунд на то, чтобы назвать объекты в каждой из двух категорий: животные и овощи.

6.1.4.6 Беглость речи – фонемическая беглость

Фонемическая беглость является показателем генерации слов, которая может быть чувствительной к дисфункции в доминантной лобной доле. Участникам будет предоставлено 60 секунд, чтобы назвать объекты, которые начинаются с каждой из двух букв: F и L.

6.1.4.7 Тест на запоминание чисел, прямой и обратный

Тест на запоминание чисел оценивает две разные конструкции рабочей памяти: прямое запоминание чисел измеряет способность очень кратковременно сохранять информацию с целью ее точного повторения, а обратное запоминание чисел измеряет способность не только сохранять информацию, но и мысленно манипулировать числами и повторять их в обратной последовательности. Числа для тестов прямого и обратного запоминания представлены последовательностями варьирующих чисел от 2 до 9. На каждой длине последовательности проводят два испытания. Для каждой задачи регистрируют две оценки: количество правильно пройденных испытаний и самая длинная правильно повторенная последовательность до неудачных двух последовательных испытаний с той же длиной.

6.2 Поведенческие и функциональные показатели

6.2.1 Шкала клинической оценки деменции (CDR) по сумме ячеек (SOB)

CDR-SOB (Hughes, Berg, Danziger, Coben, & Martin, 1982) представляет собой одобренную составную оценку когнитивной функции и повседневного функционирования, используемый в лонгитюдном исследовании AD, которая включает в себя как информацию, полученную от информатора, так и прямую оценку деятельности. С помощью полуструктурированного интервью оценивают 3 когнитивные области, в том числе память, ориентацию и суждение/решение проблемы, и 3 повседневных функциональных области, в том числе общественную деятельность, дом и хобби, а также уход за собой. Существует 5 уровней нарушения: от нулевого CDR = 0 до тяжелого CDR = 3. Баллы по отдельным областям складывают с получением суммы баллов в ячейках.

6.2.2 Шкала ADCS-активностей повседневной деятельности (ADL)

Шкала ADCS-ADL представляет собой опросник, разработанный ADCS для оценки функциональных показателей у участников с AD (Galasko et al., 1997). Баллы варьируют от 0 до 75, при этом более высокие баллы указывают на лучшее функционирование.

6.2.3 Нейропсихиатрический опросник (NPI)

NPI представляет собой хорошо проверенный, надежный, состоящий из нескольких пунктов инструмент для оценки психопатологии деменции при AD, основанный на

результатах интервью с партнером по исследованию (Cummings, 1997). С помощью NPI оценивают как частоту, так и тяжесть 10 нейропсихиатрических особенностей, в том числе бред, галлюцинации, возбуждение/агрессию, дисфорию, тревогу, эйфорию, апатию, расторможенность, раздражительность, лабильность и аберрантное двигательное поведение, а также оценивают нарушения сна и аппетита/пищевое поведение. Оценки частоты варьируют от 1 (иногда менее одного раза в неделю) до 4 (очень часто, один или несколько раз в сутки или непрерывно). Оценки степени тяжести варьируют от 1 (легкая) до 3 (тяжелая). Оценка для каждой подшкалы является результатом степени тяжести и частоты, а общая оценка является суммой по всем подшкалам.

6.3 Модифицированная шкала Хачинского

Этот краткий опросник, используемый врачом, включает в себя информацию об истории болезни, когнитивных симптомах и признаках инсульта, о которых сообщил партнер по исследованию, а также данные неврологического обследования и нейровизуализационных исследований (Rosen, Terry, Fuld, Katzman, & Peck, 1980).

6.4 Шкала отслеживания суицидальности Шихана (Sheehan STS)

Sheehan STS (S-STS) представляет собой перспективную оценочную шкалу, заполняемую больным самостоятельно или врачом, которая содержит 16 вопросов для отслеживания как суицидных мыслей, возникающих в связи с лечением, так и поведения (Sheehan, Alphas, et al., 2014; Sheehan, Giddens, & Sheehan, 2014). S-STS будет заполняться на бумажном бланке в участке исследования. При скрининговом визите период оценки для заполнения S-STS составляет 12 месяцев; при всех других визитах период оценки для заполнения S-STS начинается с последнего визита. Субъектов, у которых оценка S-STS > 0, должен оценивать исследователь. Если исследователь определяет, что субъект подвержен риску самоубийства или членовредительства, необходимо принять соответствующие меры для обеспечения безопасности субъекта и получения оценки психического здоровья. Субъект должен быть немедленно исключен из исследования. Событие должно быть зарегистрировано как AE или SAE, что определяется исследователем, и о нем сообщено в течение 24 часов спонсору.

Пример 3

Капсулы, содержащие 140 мг тропилузола, для применения в исследованиях, описываемых в примере 1 и примере 2, получают в следующих пропорциях.

Капсулы композиции трорилузола, 140 мг

Компонент	Функция	Содержание на капсулу
Лекарственное вещество	Активный ингредиент	140 мг
Маннит	Связующее/наполнитель	60-90 мг
Микрокристаллическая целлюлоза + гидрофосфат кальция ¹	Связующее/наполнитель	20-40 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	Связующее/наполнитель	15-40 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	Связующее/наполнитель	5-10 мг
Кросповидон	Разрыхлитель	5-20 мг
Коллоидный диоксид кремния	Обеспечивающее скольжение средство	0,5-5 мг
Стеарат магния (растительного происхождения)	Смазывающее средство	0,5-5 мг

¹ Обеспечивают в виде смеси 75:25 микрокристаллической целлюлозы и безводного гидрофосфата кальция.

В настоящей заявке на различные публикации приводятся ссылки по имени автора и дате, либо по номеру патента, либо по номеру патентной публикации. Раскрытия этих публикаций тем самым включены в полном своем объеме в настоящую заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в данной области, на дату настоящего изобретения, описанного и заявленного в настоящем документе. Однако цитирование ссылки в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

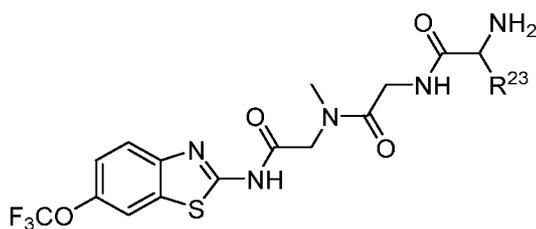
Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описываемых в настоящем документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Например, в соответствии с настоящим изобретением предусматривается, что комбинированную терапию с использованием пролекарства рилузола и других терапевтических средств можно применять для лечения атаксии и других связанных заболеваний. Кроме того, можно использовать пролекарства рилузола, отличные от тех, которые конкретно раскрыты в описании и примерах в настоящем документе. Более того, предусматривается, что определенные элементы в

перечнях элементов или группы подмножеств элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, группами подмножеств элементов или более крупными группами элементов, независимо от того, имеется ли в настоящем документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, нуждающегося в этом, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества пролекарства рилузола.

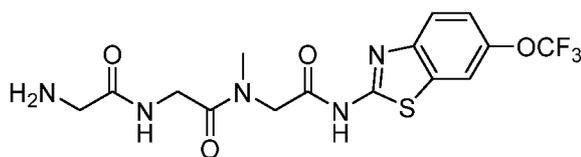
2. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



а также его фармацевтически приемлемые соли, причем

R_{23} выбран из группы, состоящей из H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CCH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2OH , CH_2OCH_2Ph , $CH_2CH_2OCH_2Ph$, $CH(OH)CH_3$, CH_2Ph , CH_2 (циклогексил), CH_2 (4-ОН-Ph), $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$, CH_2 (3-индол), CH_2 (5-имидазол), CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CONH_2 и $CH_2CH_2CONH_2$.

3. Способ по п. 2, при котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



4. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке от приблизительно 100 до 400 мг в сутки.

5. Способ по п. 4, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке приблизительно 110, или 140, или 150, или 210, или 280, или 350 мг в сутки.

6. Способ по п. 5, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 280 мг один раз в сутки.

7. Способ по п. 6, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту в дозировке 140 мг два раза в сутки.

8. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту один раз в сутки.

9. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту два раза в сутки.

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

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

12. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту на протяжении от приблизительно 8 недель до 48 недель.

13. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола вводят пациенту на протяжении от начала лечения до конца жизни пациента.

14. Способ улучшения ответа у пациента, пораженного болезнью Альцгеймера, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества пролекарства рилузола.

15. Способ по п. 14, при котором улучшенный ответ представляет собой одно или несколько из общей выживаемости, качества жизни, общей частоты ответа, продолжительности ответа, замедления проявления или сообщаемого больным исхода.

16. Набор для лечения пациента, пораженного болезнью Альцгеймера, причем набор включает в себя:

(a) пролекарство рилузола и

(b) инструкции по введению пролекарства рилузола в способе по любому из пп. 1-15.

17. Набор по п. 16, при котором пролекарство имеет следующую формулу:

