

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190544** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.06.18(51) Int. Cl. *A61K 31/428* (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.08.15(54) **ПРИМЕНЕНИЕ РАСПАДАЮЩИХСЯ В ПОЛОСТИ РТА ТАБЛЕТОК РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

(31) 62/764,864

(72) Изобретатель:

(32) 2018.08.16

Корик Владимир (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/046709

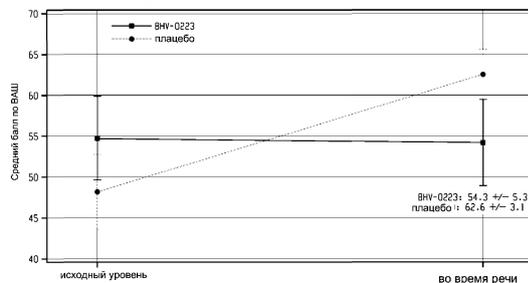
**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.
(RU)**

(87) WO 2020/037152 2020.02.20

(71) Заявитель:

**БИОХЭЙВЕН ТЕРАПЬЮТИКС ЛТД.
(US)**

(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 или пролекарства, в виде твердой формованной лекарственной формы, быстро диспергируемой в полости рта. Также раскрыты фармацевтические композиции и наборы.

**A1****202190544****202190544****A1**

ПРИМЕНЕНИЕ РАСПАДАЮЩИХСЯ В ПОЛОСТИ РТА ТАБЛЕТОК РИЛУЗОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки США № 62/764,864, поданной 16 августа 2018 года, которая включена в данное описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к распадающимся в полости рта таблеткам рилузола и их применению в лечении различных заболеваний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РОДСТВЕННОГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

Глутамат является преобладающим возбуждающим нейротрансмиттером, ответственным за регулирование передачи сигналов при нормальной работе мозга. В то время как исследования передачи сигналов с помощью глутамата были в основном сосредоточены на центральной нервной системе (ЦНС), другие исследования выявили функциональную роль таких сигналов в периферических тканях. См., например, 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.* 2000, 183:364–372.

Глутамат может проявлять свои сигнальные способности, воздействуя на глутаматные рецепторы, которые расположены на поверхности клетки. Глутаматные рецепторы существуют в виде ионотропных рецепторов (iGluR) или метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR). iGluR представляют собой управляемые лигандом ионные каналы, которые включают рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) и не-NMDA рецепторы [рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA)] (iGluR1-4) и подсемейств каинита (KA) (iGluR5-7, KA1 и KA2). mGluR представляют собой доменные рецепторы, которые опосредуют свой сигнал путем

связывания с белками, связывающими гуанозинтрифосфат (GTP) (G-белки), и стимулируют вторичные мессенджеры, такие как инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3), диацилглицерин (DAG) и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Различные подтипы mGluR были идентифицированы и разбиты на группы в соответствии с гомологией их последовательностей, фармакологическим ответом и внутриклеточными вторичными мессенджерами. После связывания лиганда рецепторы группы I, которые состоят из mGluR1 и mGluR5, соединяются через Gq с фосфолипазой C (PLC), что приводит к образованию IP3 и DAG. Группа II включает mGluR2 и mGluR3, и группа III включает mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8. Обе группы II и III связаны отрицательной связью через G_{i/o} с аденилциклазой, что приводит к образованию цАМФ. См., например, 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 также может транспортироваться. Переносчики глутамата были клонированы из центральной нервной системы млекопитающих. Два из них экспрессируются преимущественно в глии [глиальный переносчик глутамата и аспартата (GLAST) и глиальный переносчик глутамата (GLT)], и три экспрессируются в нейронах [EAAC1, переносчик возбуждающих аминокислот (EAAT)4 и EAAT5]. См., например, Seal, R, Amara, S, (1999) Excitatory amino acid transporters: a family in flux. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 431–456. Дополнительную информацию о транспорте глутамата можно найти в литературе. См., например, Meldrum B, Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology, *J. Nutr.* 130:1007S-1015S, 2000.

Глутамат также может метаболизироваться. Метаболические реакции глутамата могут катализироваться ферментами, которые регулируются активаторами и ингибиторами. Например, превращение L-глутамата в N-ацетил L-глутамат в присутствии N-ацетилглутаматсинтазы (NAGS) активируется L-аргинином и ингибируется сукцинатом, коэнзимом А, N-ацетил-L-аспартатом и N-ацетил-L-глутаматом. См., например, 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. Точно так же превращение глутамина в глутамат может катализироваться ферментами, которые включают глутаминазу (GLS/GLS2), фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу (PPAT) и глутамин-фруктозо-6-

фосфаттрансаминазу (GFPT1 и GFPT2). См., например, 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 предшественником глутамата, защищает организм от истощения питательных веществ, окислительного стресса и опухолевого стресса. См., например, 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. В ряде сообщений показано, что аммиак, высвобождаемый из глутамина под действием глутаминаз, регулирует аутофагию в раковых клетках посредством процесса, известного как глутаминолиз. См., например, Eng C, et al., (2010) Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy. *Sci. Signal.* 3:ra31. В раковых клетках глутаминолиз может служить топливом для роста и пролиферации клеток через синтез жирных кислот, нуклеотидов и аминокислот. См., например, 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 фактором транскрипции c-Myc, который, в свою очередь, регулирует пролиферацию и гибель клеток в клетках рака простаты человека. См., например, 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 головного мозга, таких как глиомы, клетки глиомы могут выделять избыток глутамата во внеклеточное пространство, что приводит к эпилепсии или судорогам, обусловленным опухолью. См., например, Simon M, von Lehe M, Glioma-related seizures: glutamate is the key. *Nat Med.* 2011;17:1190–1191; doi: 10.1038/nm.2510. Есть также предположения, что высвобождение глутамата способствует пролиферации клеток, инвазии клеток и некрозу опухоли в глиобластоме. См., например, 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., например, Yelamanchi S., et al., A pathway map of

glutamate metabolism, *J. Cell. Commun. Signal.* 2016 Mar; 10(1):69-76; doi:10.1007/s12079-015-0315-5, и 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.

Тревожные расстройства часто представляют собой изнурительные хронические состояния, которые могут присутствовать с раннего возраста или возникать внезапно после триггерного события. Они склонны обостряться во время сильного стресса. Тревожные расстройства включают паническое расстройство, агорафобию, социальное тревожное расстройство (также известное как социальная фобия или SAD), специфическую фобию или простую фобию, генерализованное тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство. Социальное тревожное расстройство представляет собой выраженный и стойкий страх социальных ситуаций, вызывающий нарушения и дистресс, который может ухудшить учебу, работу и социальное функционирование. SAD поражает приблизительно 12% американцев. Приблизительно от одной трети до половины пациентов с SAD не испытывают значительного клинического эффекта от существующих методов лечения, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующую нейродегенеративную деменцию со смертельным исходом. На ее долю приходится до 80% деменций. По данным Ассоциации Альцгеймера, в 2016 году в Соединенных Штатах было около 5,5 миллионов человек с данным заболеванием, и ожидается, что в ближайшие годы это число будет быстро расти по мере старения населения. Сообщалось о снижении переносчиков поглощения глутамата в посмертной мозговой ткани людей с болезнью Альцгеймера (БА), и уровень снижения переносчика глутамата коррелирует с когнитивными нарушениями, а также с маркерами синаптической плотности и нейродегенерацией. Пациенты с БА также могут потерять память как часть своего состояния.

Эмоциональное и финансовое бремя БА для пациентов, членов семьи 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 БА, несомненно, имеет важные последствия не только для пострадавшего человека, но и для системы поддержки, которая несет социальное и финансовое бремя долгосрочного ухода.

В настоящее время существуют лекарства, одобренные для симптоматического лечения БА, но они имеют небольшую эффективность и, как правило, ограниченную клиническую пользу. Существует острая необходимость в поиске эффективных способов лечения БА, которые могут остановить или обратить заболевание еще до его поздних стадий. Терапевтические стратегии, направленные на восстановление синаптических и внесинаптических уровней глутамата, обеспечивают потенциально терапевтически благоприятное действие на БА, когнитивные способности, а также нейропротекцию синапсов, что дает возможность воздействовать на заболевание. Значение клинических исследований, направленных на данную доклинически подтвержденную синаптическую мишень, невозможно переоценить, учитывая отсутствие терапевтического прогресса с симптоматическими и воздействующими на заболевание способами лечения с 2003 года.

FDA первоначально утвердила рилузол (RILUTEK®) в дозе 50 мг два раза в день (NDA # 20-599) для лечения больных с боковым амиотрофическим склерозом (БАС). Рилузол показан только при БАС и имеет ряд нежелательных свойств, которые ограничивают его клиническое применение.

Таблетки рилузола обладают 60% биодоступностью, что связано с их высокой метаболизацией при первом прохождении в печени. Считается, что это связано с метаболизацией гетерогенно экспрессируемым ферментом CYP1A2, что также объясняет высокую вариабельность фармакинетики (pharmacokinetics, PK), связанной с рилузолом (Carlsson, 2000; Pittenger, 2015a, 2015b). Кроме того, воздействие рилузола уменьшается при его приеме с пищей (то есть, имеет место отрицательный пищевой эффект), в результате чего рекомендуется принимать рилузол в течение трех часов голодания (за один час до или через два часа после еды).

Рилузол также принимают два раза в день, он оказывает дозозависимое действие на тесты функции печени, и у самого лекарственного вещества есть другие внутренние ограничения, включая: очень низкую растворимость в воде, плохой вкус во рту, химическую стабильность, зависящую от pH, и сильное онемение во рту при непосредственном попадании на слизистую оболочку полости рта.

Недавно было показано, что рилузол обладает и другими клиническими преимуществами. Например, перорально вводимый рилузол, принимаемый два раза в день в общей дозе 100 мг в день, может облегчить или вылечить психоневрологические

симптомы и расстройства, такие как плохое настроение, тревожное расстройство, рефрактерная депрессия, обсессивно-компульсивная тревога и тому подобное. См., например, Riluzole Augmentation in Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder, Yale University (2016) Получено с <https://clinicaltrials.gov/ct2> (идентификационный номер NCT00523718). Кроме того, имеются некоторые признаки того, что рилузол может оказывать противораковое действие. См., например, Riluzole in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery, Rutgers University (2013). Получено с <https://clinicaltrials.gov/ct2> (идентификационный номер NCT00866840).

Соответственно, для лечения тревожных расстройств, включая, без ограничения, SAD, болезнь Альцгеймера и улучшение памяти, желательны новые соединения, фармацевтические композиции и способы, которые могут принести пользу пациентам, страдающим данными заболеваниями или состояниями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на способы лечения заболеваний у пациентов, которые нуждаются в этом, включающие введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли, в виде твердой формованной лекарственной формы, быстро диспергируемой в полости рта.

В одном аспекте изобретения обеспечен способ лечения тревожного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, в виде твердой формованной лекарственной формы, быстро диспергируемой в полости рта, с тем чтобы обеспечить снижение по меньшей мере на 10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, visual analogue scale, VAS) по сравнению с введением плацебо.

В одном аспекте дозировка рилузола в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта, составляет от 20 до 50 мг.

В одном аспекте дозировка рилузола в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта, составляет около 35 мг.

В одном аспекте введение обеспечивает снижение по меньшей мере на 12 баллов по ВАШ при тестировании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

В одном аспекте введение обеспечивает снижение по меньшей мере на 14 баллов по ВАШ при тестировании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

В одном аспекте введение обеспечивает снижение от около 10 до 25 баллов по ВАШ при тестировании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

В одном аспекте введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 49 до 60 при тестировании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

В одном аспекте введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 52 до 58 при тестировании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

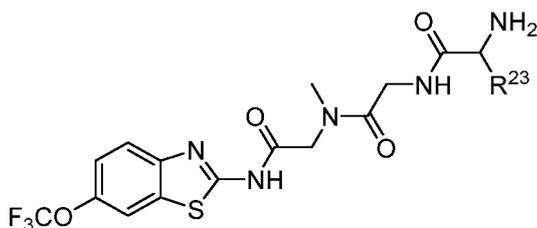
В одном аспекте заболевание представляет собой SAD.

В одном аспекте способ обеспечивает улучшение памяти пациента.

В одном аспекте твердая формованная лекарственная форма, быстро диспергируемая в полости рта, содержит от около 50-70 масс.% рилузола, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, около 10-30 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

В одном аспекте наполнитель представляет собой маннит.

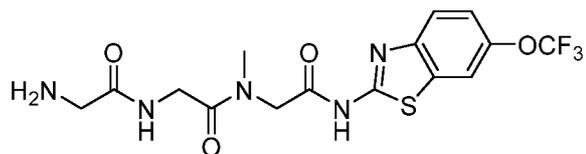
В одном аспекте пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



и его фармацевтически приемлемые соли, где:

R₂₃ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(циклогексила), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH₂, CH₂(3-индола), CH₂(5-имидазола), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ и CH₂CH₂CONH₂.

В одном аспекте пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



В одном аспекте изобретения обеспечен набор для лечения заболевания у пациента, содержащий:

(a) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта; и

(b) инструкции по введению фармацевтической композиции; где терапевтически эффективное количество обеспечивает снижение по меньшей мере на 10 баллов по ВАШ по сравнению с введением плацебо.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Данные и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего описания вариантов осуществления, взятых вместе с сопровождающими чертежами, на которых:

ФИГ. 1 иллюстрирует основные конечные точки среднего рейтинга тревожности, измеренного с помощью визуальной аналоговой шкалы на исходном уровне и во время провоцирующего тревогу импровизированного речевого задания;

ФИГ. 2 иллюстрирует основные конечные точки самооценки рейтинга тревожности, измеренного с помощью визуальной аналоговой шкалы на исходном уровне и во время провоцирующего тревогу импровизированного речевого задания; и

ФИГ. 3 иллюстрирует основные конечные точки теста на немедленное и отсроченное запоминание слов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее подробное описание предоставлено, 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 данном описании, без отступления от сущности или объема настоящего раскрытия. Если не указано иное, все технические и научные термины,

используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится это раскрытие. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения.

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

Артикли "a" и "an" относятся к одному или более чем одному (то есть, по меньшей мере к одному) грамматическому объекту статьи, если контекст явно не указывает иное. Например, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

Термин «около» относится к значению или композиции, которое находится в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения или композиции, как определено специалистом в данной области техники, которое будет зависеть отчасти от того, как величина или композиция измеряется или определены, то есть, от ограничений измерительной системы. Например, «около» может означать стандартное отклонение в пределах 1 или более чем 1 в соответствии с практикой в данной области техники. В качестве альтернативы, «около» может означать диапазон вплоть до 10% или 20% (то есть, $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$). Например, около 3 мг может включать любое количество от 2,7 мг до 3,3 мг (для 10%) или от 2,4 мг до 3,6 мг (для 20%). Кроме того, особенно в отношении биологических систем или процессов, данные термины могут означать вплоть до порядка величины или до 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или составы, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для данного конкретного значения или композиции.

Термин «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтическое средство, субъекту, с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Например, способы введения рилузола могут включать буккальный, интраназальный, офтальмологический, пероральный, осмотический, парентеральный, ректальный, сублингвальный, местный,

трансдермальный или вагинальный. Введение также может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов и может представлять собой терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

Термин «AUC» (area under the curve, площадь под кривой) относится к общему количеству лекарственного средства, абсорбированному субъектом или подвергнутому его воздействию. Как правило, AUC можно получить математическим способом на графике зависимости концентрации лекарственного средства у субъекта от времени до тех пор, пока концентрация не станет незначительной. Термин «AUC» (площадь под кривой) также может относиться к частичной AUC в определенные интервалы времени (как может иметь место с сублингвальным всасыванием, которое увеличивает AUC в более ранние интервалы времени).

Термин «рак» относится к широкой группе различных заболеваний, характеризующихся неконтролируемым ростом аномальных клеток в организме. Нерегулируемое деление и рост клеток приводит к образованию злокачественных опухолей, которые проникают в соседние ткани, а также могут метастазировать в отдаленные части тела через лимфатическую систему или кровотоки. «Рак» включает первичный, метастатический и рецидивирующий рак, а также предраковое состояние, то есть состояние неупорядоченной морфологии клеток, которое связано с повышенным риском рака. Термин «рак» включает, но не ограничивается ими, следующие пролиферативные заболевания: острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), аденокарцинома, злокачественные заболевания у детей, рак, связанный со СПИДом, саркому Капоши, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, астроцитомы, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак кожи (немеланому), рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, семейство опухолей саркомы Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, эмбриональные опухоли, опухоли зародышевых клеток, краниофарингиому, эпендимому, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, неходжкинскую лимфому, карциноидную опухоль, карциному желудочно-кишечного тракта, опухоли сердца (сердечные), первичную лимфому, рак шейки матки, холангиокарциному, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический

миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, грибковый микоз и синдром Сезари, протоковую карциному in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионеробластому, опухоль экстракраниальных зародышевых клеток, внутриопухолевый мелкоклеточный рак, ретинобластому, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную опухоль и остеосаркому, рак желчного пузыря, рак желудка (желудочный), карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромульные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоль зародышевых клеток, опухоль яичка, опухоль яичников, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный рак (печень), гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, рак гипофарингеального отдела, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки, почечно-клеточный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рак гортани, лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), волосатоклеточный лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени (первичный), рак легких, немелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, макроглобулинемию Вальденстрёма, рак груди у мужчин, меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с occultной первичной опухолью, карциному среднего тракта с участием гена NUT, рак ротовой полости, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/плазматические неоплазмы, грибковый микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, миелолейкоз, хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острую миелому (ОМЛ), множественные миелолиферативные новообразования, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак ротовой полости и рак полости рта, рак губы и ротоглотки, остеосаркому и локачественную фиброзную гистиоцитому костей, рак яичников, опухоль с низким потенциалом злокачественности, рак поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (опухоль островковых клеток), папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и носовой полости, паратиреоидный рак, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, новообразование

плазматических клеток/множественную миелому, плеврорлегочную бластому, беременность и рак груди, первичную лимфому ЦНС, первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечно-клеточный (почечный) рак, рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, рабдомиосаркому, рак матки, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи с оккультным первичным поражением, метастатический рак, рак желудка, рак желудка (гастральный), Т-клеточную лимфому, рак яичек, рак горла, тимому и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, неизвестный первичный, мочеточника и почечной лоханки, переходно-клеточный рак, рак уретры, рак матки, рак эндометрия, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема и опухоль Вильмса.

Термин « C_{\max} » относится к максимальной концентрации лекарственного средства в крови, сыворотке крови, определенном компартменте или тестовой области у субъекта между введением первой дозы и введением второй дозы. Термин C_{\max} может также относиться к нормированным дозам, если указано.

Термин «интервал дозирования» относится к промежутку времени, которое проходит между несколькими дозами фармацевтической композиции, описанной в данном документе, которые вводят субъекту. Таким образом, интервал дозирования может быть указан в виде диапазонов.

Термин «заболевание» означает нарушения системных функций, возникающие в результате патофизиологической реакции на внешние или внутренние факторы, включая нарушения, состояния и синдромы, например, нарушение нормальных или регулярных функций организма или части тела, совокупность или набор признаков и симптомов, которые характеризуют или предполагают конкретное заболевание, или ненормальное состояние физического или психического здоровья, которое мешает обычной деятельности или чувству благополучия.

Термин «частота дозирования» относится к частоте введения доз фармацевтической композиции, описанной в данном документе, в заданное время. Частота дозирования может быть указана как количество доз в заданное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели.

Термин «эффективное количество» относится к тому 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 техники.

Термин «фиксированная доза», в отношении к фармацевтической композиции, относится к двум или более различным терапевтическим средствам в одной композиции, которые присутствуют в композиции в определенных (фиксированных) соотношениях друг с другом. В некоторых вариантах осуществления фиксированная доза основана на массе (например, мг) терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления соотношение терапевтических средств составляет по меньшей мере около 1:1, около 1:2, около 1:3, около 1:4, около 1:5, около 1:6, около 1:7, около 1:8, около 1:9, около 1:10, около 1:15, около 1:20, около 1:30, около 1:40, около 1:50, около 1:60, около 1:70, около 1:80, около 1:90, около 1:100, около 1:120, около 1:140, около 1:160, около 1:180, около 1:200, около 200:1, около 180:1, около 160:1, около 140:1, около 120:1, около 100:1, около 90:1, около 80:1, около 70:1, около 60:1, около 50:1, около 40:1, около 30:1, около 20:1, около 15:1, около 10:1, около 9:1, около 8:1, около 7:1, около 6:1, около 5:1, около 4:1, около 3:1 или около 2:1 мг первого терапевтического средства и мг второго терапевтического средства.

Термины «в комбинации с» и «в сочетании с» относятся к применению одного лечебного воздействия в дополнение к другому лечебному воздействию. Таким образом, «в комбинации с» или «в сочетании с» относится 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 описанных терапевтических средств, например, рилузола, которые представлены в данном документе для увеличения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соке желудочно-кишечного тракта пациента, с целью ускорения растворения и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, щелочноземельных металлов, таких как соли кальция, магния и аммония, среди множества других кислот и оснований, хорошо известных в фармацевтике.

Термин «пролекарство» относится к предшественнику лекарства, который можно вводить в измененной или менее активной форме. Пролекарство может быть преобразовано в активную лекарственную форму в физиологической среде 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*, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Термин «сублингвальное введение» относится к способу введения химического средства или лекарственного средства путем помещения их под язык субъекта.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или животному, кроме человека. Термин «не являющееся человеком животное» включает, без ограничения, позвоночных, таких как нечеловеческие приматы, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо.

Термин «субтерапевтическая доза» относится к дозе терапевтического средства, которая ниже, чем обычная или типичная доза терапевтического средства, когда вводится отдельно для лечения заболевания (например, рака).

Термины «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективная дозировка» и «терапевтически эффективная доза» средства (также иногда называемого в данном описании «лекарственным средством») относятся к любому количеству средства, которое, при использовании отдельно или в комбинации с другим средством, защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессу заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности периодов без симптомов заболевания или предотвращение ухудшения или инвалидности вследствие недуга. Способность средства способствовать регрессу заболевания может быть оценена с использованием различных способов, известных квалифицированному практикующему специалисту, например, на людях во время клинических испытаний, в модельных системах на животных, прогнозирующих эффективность у людей, или путем анализа активности средства в анализах *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество полностью предотвращает развитие или рецидив рака. «Подавление» развития или рецидива рака

означает либо уменьшение вероятности развития или рецидива рака, либо полное предотвращение развития или рецидива заболевания.

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

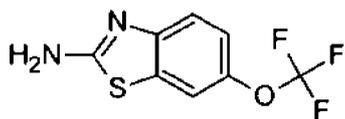
Термин «лечение» относится к любому лечению состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не был диагностирован как имеющий его; (ii) подавление заболевания или состояния, то есть остановка его развития; облегчение заболевания или состояния, то есть вызывание регресса состояния; или (iii) улучшение или облегчение состояний, вызванных заболеванием, то есть симптомов заболевания. Лечение можно использовать в сочетании с другими стандартными способами лечения или отдельно. Лечение или «терапия» субъекта также включает любой тип вмешательства или процесса, проводимого в отношении субъекта, или введение ему средства с целью обращения, облегчения, улучшения, подавления, замедления или предотвращения начала, прогрессирования, развития, тяжести или рецидива симптома, осложнения или состояния или биохимических показателей, связанных с заболеванием.

Термин «доза в расчете на массу» относится к дозе, которая вводится пациенту и рассчитывается на основе массы пациента. Например, когда пациенту с массой тела 60 кг требуется 3 мг/кг терапевтического средства, можно вводить соответствующие количества терапевтического средства (то есть 180 мг).

Фактические уровни дозировки активного ингредиента или ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению могут варьироваться, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное 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 композиций по настоящему изобретению, способ введения, время введения, скорость выведения конкретного применяемого соединения, продолжительность действия лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, используемые в комбинации с конкретными применяемыми композициями, возраст, пол, массу, состояние,

общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни пациента, подвергаемого лечению, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

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



6-(трифторметокси) бензотиазол-2-амин

Рилузол, используемый в соответствии с настоящим изобретением, может присутствовать в виде меченных изотопами форм соединений, подробно описанных в данном документе. Меченные изотопами соединения имеют структуры, изображенные приведенными в данном документе формулами, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по раскрытию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{129}I . Обеспечиваются различные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченные изотопами соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, кинетических исследованиях реакций, способах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиоактивном лечении субъектов (например, людей). Для описанных в данном документе соединений, меченных изотопами, также предусмотрены любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от обстоятельств.

В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, могут быть изменены таким образом, что от 1 до «n» атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменяется/заменяются дейтерием, где «n» представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость

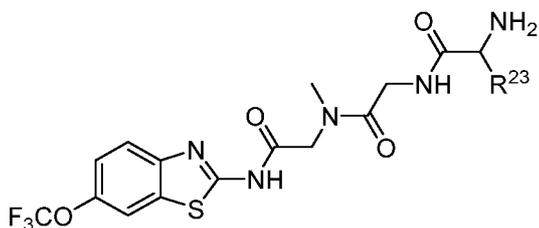
к метаболизму и, следовательно, являются подходящими для увеличения периода полураспада соединения при введении субъекту. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на дейтерий.

Меченые дейтерием или замещенные терапевтические соединения по настоящему изобретению могут иметь улучшенные метаболические и фармакокинетические (drug metabolism and pharmacokinetics (DMPK)) свойства лекарственного средства, относящиеся к абсорбции, распределению, метаболизму и выведению (absorption, distribution, metabolism and excretion (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 полезным для исследований с помощью ПЭТ или ОФЭКТ. Меченые изотопами соединения данного раскрытия обычно могут быть получены с помощью процедур, известных специалистам в данной области техники, путем замены легко доступного изотопно меченного реагента на неизотопно меченый реагент. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в соединениях, представленных в данном документе.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может определяться коэффициентом изотопного обогащения. В соединениях данного раскрытия любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как «Н» или «водород», подразумевается, что положение содержит водород в его естественном изотопном составе.

Термин «рилузол» также относится ко всем пролекарствам, энантиомерам или производным и его фармацевтически приемлемым солям, если не указано иное. Термин «пролекарство рилузола» относится к соединению, которое является производным рилузола с его модификацией. Пролекарство рилузола может также относиться к соединению, которое метаболизируется в организме в активную форму рилузола.

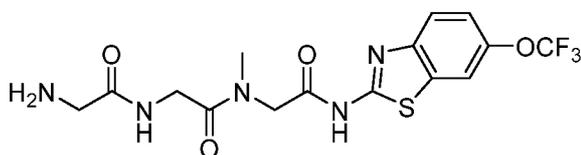
Некоторые предпочтительные пролекарства рилузола имеют структуру:



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

R₂₃ выбран из группы, состоящей из H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(циклогексила), CH₂(4-OH-Ph), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-индола), CH₂(5-имидазола), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ и CH₂CH₂CONH₂.

Одним особенно предпочтительным пролекарством рилузола является трорилузол (также известен как тригрилузол), который имеет следующую формулу:



Пролекарства рилузола описаны, например, в заявке на патент США с серийным номером 14/385,551, в заявке на патент США с серийным номером 14/410,647, в заявке РСТ с серийным номером РСТ/US2016/019773 и в заявке РСТ с серийным номером РСТ/US2016/019787. Сублингвальные составы рилузола, которые обеспечивают стабильность и превосходные свойства, описаны в заявке РСТ с серийным номером РСТ/US2015/061106 и в заявке РСТ с серийным номером РСТ/US2015/061114.

Доза рилузола, подходящая для использования в соответствии с настоящим изобретением, зависит от множества факторов, включая, например, заболевание или расстройство, подлежащее лечению, подлежащего лечению субъекта, включая возраст, пол, массу и его общее состояние здоровья. В этом отношении точное количество средства (средств) для введения будет зависеть от суждения практикующего врача. При определении эффективного количества рилузола, вводимого для лечения или уменьшения состояний,

связанных с симптомами и расстройствами, врач может оценить клинические факторы, включая тяжесть симптомов или прогрессирование расстройства. Эффективное количество лечения будет варьироваться в зависимости от субъекта и состояния заболевания, которое лечат, серьезности заболевания и способа введения, и может быть определено обычным образом специалистом в данной области. Дозировки рилузола, например, для лечения заболевания или симптомов, могут составлять около 400 мг/день или меньше, около 300 мг/день или меньше, около 150 мг/день или меньше, около 120 мг/день или меньше, около 80 мг/день или меньше, около 40 мг/день или меньше, около 20 мг/день или меньше, около 10 мг/день или меньше, около 5 мг/день или меньше, или меньше около 1 мг/день.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, содержащие рилузол, обычно также включают другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества, такие как связующие, смазывающие вещества, разбавители, покрытия, дезинтегранты, компоненты барьерного слоя, вещества, способствующие скольжению, красители, усилители растворимости, гелеобразователи, наполнители, белки, кофакторы, эмульгаторы, солюбилизующие средства, суспендирующие средства и их смеси. Квалифицированный специалист в данной области техники должен знать, какие другие фармацевтически приемлемые носители и/или вспомогательные вещества могут быть включены в составы согласно изобретению. Выбор вспомогательных веществ будет зависеть от характеристик композиций и от природы других фармакологически активных соединений в составе. Подходящие вспомогательные вещества известны специалистам в данной области (см. Handbook of Pharmaceutical Excipients, fifth edition, 2005 edited by Rowe et al., McGraw Hill).

Примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые можно использовать при приготовлении фармацевтических композиций по настоящему изобретению, могут включать, но не ограничиваются ими, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбитол; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, поливинилпирролидон (ПВП), тальк, сульфат кальция, растительные масла, синтетические масла, полиолы, альгиновая кислота, фосфатные буферные растворы, эмульгаторы, изотонический солевой раствор, апирогенная вода и их комбинации. Если желательно, также могут быть объединены дезинтегрирующие средства, и иллюстративные

разрыхляющие средства могут представлять собой, но не ограничиваясь ими, сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновую кислоту или ее соль, такую как альгинат натрия. В одном из аспектов изобретения ароматизатор выбран из ароматизаторов мяты, мяты перечной, ягод, вишни, ментола и хлорида натрия и их комбинаций. В одном из аспектов изобретения подсластитель выбран из сахара, сукралозы, аспартама, ацесульфамы, неотама и их комбинаций.

Предпочтительно фармацевтические композиции, содержащие рилузол, подходят для сублингвального введения. В заявке РСТ № РСТ/US2015/061106 и в заявке РСТ № РСТ/US2015/061114 описывается сублингвальный состав рилузола. Когда рилузол готовят в виде сублингвального состава, сублингвально вводимый химический агент или лекарственное средство может диффундировать в капилляры через слизистую оболочку под языком и затем проникать в венозную циркуляцию субъекта. Как таковое, сублингвальное введение может иметь преимущества перед пероральным введением в виде обычных таблеток, позволяя прямое или более быстрое попадание в венозную циркуляцию, без риска разложения в желудочно-кишечном тракте, изменения метаболизма лекарственного средства в печени и т. п. В качестве альтернативы, сублингвальные составы по настоящему изобретению, содержащие рилузол, также можно вводить таким образом, чтобы они могли растворяться на кончике языка.

Сублингвальный состав, применимый в настоящем изобретении, включает эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемых солей, сольватов, аномеров, энантимеров, гидратов или пролекарств. Композиция обеспечивает достаточную растворимость для включения рилузола в сублингвальную форму и доставки сублингвально. Композиция предпочтительно представлена в виде распадающейся в полости рта таблетки (oral disintegrating tablet (ODT)) рилузола. Обычно вспомогательные вещества, включая маннит и желатин, смешивают, растворяют в воде и деаэрируют перед смешиванием с активным фармацевтическим ингредиентом (API), рилузолом, который измельчали отдельно. Размер частиц API (D_{50}) составляет менее предпочтительно около 2 микрона. Смесь лиофилизируют с помощью быстрого замораживания и затем подвергают сублимационной сушке. Эффективное количество рилузола для сублингвального состава, используемого в настоящем изобретении для достижения терапевтически эффективной дозы, может быть меньше, чем количество перорально вводимого средства. Более того, эффективная доза сублингвального состава рилузола может составлять от около 1 до 95%,

предпочтительно от 50 до 90%, более предпочтительно от 70 до 85% и наиболее предпочтительно около 80% от дозы перорально вводимого средства в обычной таблетке, например, RILUTEK. Например, состав ODT по настоящему изобретению может содержать около 40 мг рилузола и иметь биоэквивалентность 50 мг таблетке RILUTEK.

В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтические композиции готовят в виде твердой, формованной лекарственной формы, быстро диспергируемой в полости рта, например, как описано в патенте США № 9,192,580, выданном 24 ноября 2015.

Фраза «быстро диспергируемая 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. Данной жидкостью предпочтительно является жидкость, находящаяся в полости рта, т.е. слюна, как, например, при пероральном введении. В соответствии с настоящим изобретением ODT представляет собой быстро диспергируемую лекарственную форму.

В предпочтительном варианте осуществления композиции по изобретению представляют собой твердые, быстро диспергируемые лекарственные формы, содержащие твердую сетку активного ингредиента, римегепанта, и водорастворимого или диспергируемого в воде носителя, содержащего рыбий желатин. Соответственно, носитель является инертным по отношению к активному ингредиенту. Сетку получают возгонкой растворителя из композиции в твердом состоянии, при этом данная композиция включает активный ингредиент и раствор носителя в растворителе. Лекарственные формы согласно изобретению могут быть получены в соответствии со способом, описанным Gregory et al., патент Великобритании №1 548022, с применением рыбьего желатина в качестве носителя. Соответственно, начальную композицию (или смесь), включающую активный ингредиент и раствор носителя рыбьего желатина в растворителе, получают с последующей возгонкой. Возгонку предпочтительно осуществляют сублимационной сушкой композиции. Во время сублимационной сушки композиция может помещаться в форму для придания твердому продукту любой желаемой конфигурации. Форма может быть охлаждена с применением жидкого азота или твердой двуокиси углерода на предварительной стадии перед помещением в нее композиции. После замораживания формы и композиции их подвергают воздействию пониженного давления и, при желании, контролируемому воздействию тепла, способствуя тем самым возгонке растворителя. Пониженное давление, применяемое в

данном способе, может приблизительно составлять менее 4 мм рт.ст., предпочтительно, приблизительно менее 0,3 мм рт.ст. Композиции, высушенные сублимационной сушкой, могут быть затем, при желании, удалены из формы или подвергнуты хранению в ней до дальнейшего использования.

Применяя способ с активными ингредиентами и рыбьим желатином в качестве носителя, получают твердую, быстро диспергируемую лекарственную форму, имеющую преимущества, связанные с использованием описываемого в данном документе рыбьего желатина. Обычно рыбий желатин подразделяют на желатин, получаемый из рыб, живущих в холодной и теплой воде, и на желатин, превращающийся или не превращающийся в гель. Не превращающаяся в гель разновидность рыбьего желатина по сравнению с превращающимся в гель рыбьим желатином и бычьим желатином содержит меньшее количество аминокислот пролина и гидроксипролина, которые, как известно, связаны с поперечно-сшивающими свойствами и способностью к желатинированию. Не превращающийся в гель рыбий желатин может оставаться при концентрации раствора, составляющей приблизительно до 40%, а также при такой низкой температуре, как 20°C. Рыбий желатин, применяемый в соответствии с данным изобретением, предпочтительно получают из рыб, живущих в холодной воде, и он представляет собой не превращающийся в гель вид рыбьего желатина. Более предпочтительно, в одном аспекте изобретения применяют негидролизованную форму не превращающегося в гель рыбьего желатина. В качестве альтернативным варианте может быть использован высушенный распылением, негидролизанный, не превращающийся в гель рыбий желатин. Рыбий желатин, подходящий для использования в изобретении, коммерчески доступен.

Помимо активного ингредиента и носителя из рыбьего желатина, композиции в соответствии с данным изобретением могут также содержать другие матрицеобразующие агенты и второстепенные компоненты. Матрицеобразующие агенты, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают материалы, полученные из животных или растительных белков, такие как другие желатины, декстрины и соя, белки из семян пшеницы и подорожника; смолы, такие как акация, гуар, агар и ксантан; полисахариды; альгинаты; карбоксиметилцеллюлозы; каррагенаты; декстраны; пектины; синтетические полимеры, такие как поливинилпирролидон; а также комплексы полипептид/белок или полисахарид, такие как комплексы желатин-акация.

Другие материалы, которые также могут быть введены в быстро растворяющиеся композиции по настоящему изобретению, включают сахара, такие как маннит, декстроза, лактоза, галактоза и трегалоза; циклические сахара, такие как циклодекстрин; неорганические соли, такие как фосфат натрия, хлорид натрия и силикаты алюминия; и аминокислоты, 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. Перед отверждением (замораживанием) в раствор или суспензию могут быть введены один или несколько матрицеобразующих агентов. Матрицеобразующий агент может присутствовать помимо поверхностно-активного вещества или вместо поверхностно-активного вещества. Помимо образования матрицы, матрицеобразующий агент может способствовать поддержанию дисперсии любого активного ингредиента в растворе суспензии. Это особенно целесообразно в случае применения активных агентов, которые недостаточно растворимы в воде и поэтому должны быть суспендированы, а не растворены. В быстро растворяющиеся композиции могут быть также введены второстепенные компоненты, такие как консерванты, антиоксиданты, поверхностно-активные вещества, загустители, красящие агенты, корригенты, модификаторы pH, подсластители или агенты, маскирующие вкус. Подходящие красящие агенты включают красные, черные и желтые оксиды железа, а также красители FD & C, такие как FD&C синий №2 и FD&C красный №40, выпускаемые Ellis & Everard. Подходящие корригенты включают мятные, малиновые, лакричные, апельсиновые, лимонные, грейпфрутовые, карамельные, ванильные, вишневые и виноградные вкусовые вещества, а также их сочетания. Подходящие модификаторы pH включают пищевые кислоты и основания, такие как лимонная, винная, фосфорная, соляная, малеиновая кислоты и гидроксид натрия. Подходящие подсластители включают, например, сукралозу, аспартам, ацесульфам К и тауматин. Подходящие маскирующие вкус агенты включают бикарбонат натрия, ионообменные смолы, соединения, включающие декстрин, адсорбаты или микроинкапсулирующие активные вещества.

В предпочтительном аспекте настоящего изобретения быстро растворяющиеся композиции включают от около 50-70 процентов по массе (масс.%) рилузола, около 10-30 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% одного или нескольких наполнителей и 0,1-5,0 масс.% одного или нескольких ароматизаторов.

Клинический или терапевтический эффект сублингвального состава рилузола может иметь улучшенный фармакокинетический профиль для фармацевтического средства, измеренный с помощью стандартных параметров тестирования. Когда рилузол вводится сублингвально, один или несколько из T_{max} , C_{max} и AUC лекарственного средства могут быть улучшены по сравнению с той же дозой перорально вводимой версии того же соединения. Например, сублингвальный состав рилузола может иметь более высокую C_{max} , чем перорально вводимый рилузол, для обеспечения терапевтически полезного эффекта. Сублингвальный состав рилузола может иметь более раннюю или меньшую T_{max} , чем перорально вводимый рилузол, для обеспечения терапевтически благоприятного эффекта и в некоторых случаях более быстрого терапевтического эффекта. В качестве альтернативы, сублингвальный состав рилузола может иметь более высокую AUC в пересчете на миллиграмм средства, чем перорально вводимый рилузол.

Идентификация субъекта, нуждающегося в таком лечении, может определяться субъектом или медицинским работником и может быть субъективной (например, мнение) или объективной (например, измеряемой с помощью теста или диагностического способа). Идентифицированный субъект может быть нуждающимся в этом животным или человеком, особенно человеком. Такое лечение будет подходящим образом назначено субъектам, особенно людям, страдающим данным заболеванием.

Терапевтический эффект фармацевтических композиций по настоящему изобретению может проявляться в пределах от около нескольких минут до около часа после их введения. В частности, терапевтический эффект может начаться в течение около 1 минуты, в течение около 2 минут, в течение около 3 минут, в течение около 4 минут, в течение около 5 минут, в течение около 6 минут, в течение около 7 минут, в течение около 8 минут, в течение около 9 минут, в течение около 10 минут, в течение около 11 минут, в течение около 12 минут, в течение около 13 минут, в течение около 14 минут, в течение около 15 минут, в течение около 16 минут, в течение около 17 минут, в течение около 18 минут, в течение около 20 минут, в течение около 60 минут или в течение около 90 минут после приема. Однако, долгосрочное излечение или улучшение заболевания может не наступить в течение недель или месяцев после приема.

Воздействие на симптомы может сохраняться в течение около 1 часа, в течение около 2 часов, в течение около 3 часов, в течение около 4 часов, в течение около 5 часов, в течение около 6 часов, в течение около 7 часов, в течение около 8 часов, в течение около 9 часов, в

течение около 10 часов, в течение около 12 часов, в течение около 14 часов, в течение около 16 часов, в течение около 18 часов, в течение около 20 часов, в течение около 22 часов, в течение около 24 часов, в течение около 2 дней, или в течение около 3 дней или более после его введения. С надеждой, что после достижения долгосрочного воздействия на состояние заболевания, заболевание и симптомы будут устранены навсегда

Заболевания, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают любые заболевания, при которых введение рилузола может иметь терапевтический или субтерапевтический эффект. Например, заболевание может быть нервно-психическим расстройством или симптомом. В частности, нервно-психическим расстройством могут быть тревожные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальная тревожность, расстройства настроения, когнитивные расстройства, шизофрения, деменция, возбуждение, апатия, тревога, психозы, посттравматические стрессовые расстройства, раздражительность, растормаживание, нарушения обучаемости, потеря памяти, расстройства личности, биполярные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, аутизм, синдром Ретта, расстройства пищевого поведения, расстройства поведения в DSM-5 и или их комбинации. Болезненное состояние также может включать нейродегенеративные расстройства, болевые расстройства, БАС, мозжечковую атаксию, другую атаксию, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, надъядерный паралич, лобно-височную деменцию, лобно-височную долевую дегенерацию, делирий, болезнь Альцгеймера, умеренное когнитивное нарушение, легкое когнитивное нарушение из-за болезни Альцгеймера, наркоманию, шум в ушах и умственную отсталость.

Кроме того, нейропсихиатрическим симптомом может быть беспокойство, депрессия, стресс, усталость, чувство паники, страха, беспокойства, проблемы со сном, холодные или потные руки и/или ноги, нарушение настроения, мания, нарушение концентрации или внимания, когнитивные проблемы, навязчивые идеи, компульсии, повторяющееся поведение, агрессия, социальные фобии или нарушения, боязнь сцены, одышка, учащенное сердцебиение, неспособность оставаться неподвижным и спокойным, сухость во рту, онемение или 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 животе, вздутие живота, запор или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способ может включать введение субъекту одного или нескольких дополнительных средств одновременно или последовательно с рилузолом. Выбор дополнительных средств для введения в комбинации с рилузолом зависит, среди прочего, от заболевания, которое лечат, выбор которого может быть сделан специалистом в данной области техники, например, врачом.

В одном аспекте изобретение также обеспечивает наборы для применения в настоящих способах. Наборы могут включать один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению в соответствии с любым из описанных в данном документе способов. Как правило, такие инструкции содержат описание введения фармацевтической композиции для лечения, ослабления или предотвращения заболевания, например, SAD, в соответствии с любым из способов, описанных в настоящей заявке. Набор может, например, содержать описание выбора индивидуума, подходящего для лечения, на основе определения того, есть ли у данного индивидуума SAD. Инструкции обычно предоставляются в виде вкладыша в упаковку или этикетки в соответствии с требованиями регулирующего органа, обладающего полномочиями в юрисдикции, в которой фармацевтическая композиция должна быть предоставлена пациентам.

ПРИМЕРЫ

Следующие ниже 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.

ПРИМЕР 1. ОСТРЫЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РИЛУЗОЛА У СУБЪЕКТОВ С СОЦИАЛЬНЫМ ТРЕВОЖНЫМ РАССТРОЙСТВОМ.

Исследование упоминается как 1605017768. Исследование дополнительно описано на ClinicalTrials.gov, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017508. См. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017508?term=NCT03017508&rank=1>.

Основные элементы протокола, использованного в исследовании, следующие.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Краткое содержание:

Целью настоящего исследования является выяснение того, может ли сублингвальный рилузол (ВНВ-0223) снизить тревожность у людей с социальным тревожным расстройством во время публичных выступлений.

| Состояние или заболевание | Вмешательство/лечение | Фаза |
|--|-------------------------------------|-------------|
| Социальное тревожное расстройство | Лекарственный препарат: ВНВ-0223 | Фаза 2 |
| Беспокойство по поводу результативности работы | Лекарственный препарат: плацебо | Фаза 3 |

Подробное описание:

Исследователи провели двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование, в котором изучали влияние ВНВ-0223 на тревожность публичных выступлений. Двадцать участников с DSM-5 определенным социальным тревожным расстройством и клинически значимой тревожностью публичных выступлений в импровизированном речевом задании были включены в испытание. Участникам давали ВНВ-0223 (или плацебо) в условиях двойного слепого кроссовера за 1 час до выполнения каждого из 2-х импровизированных речевых заданий. Два дня исследования, включающие введение ВНВ-0223 (или плацебо) и импровизированное речевое задание, были разделены промежутком времени от 2 до 10 дней, чтобы обеспечить вымывание лекарств. Через 2–10 дней состоялся заключительный контрольный визит для проведения полного физического осмотра и последующего тестирования функции печени и общего анализа крови. Первичным результатом было изучение влияния ВНВ-0223 (по сравнению с плацебо) на самооценку беспокойства во время импровизированного речевого задания. Исследователи также регистрировали в качестве вторичных результатов физиологические показатели тревожности, оценки тревожности врачом, и оценки речевой активности.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|--|---|
| Тип исследования: | Интервенционный (клиническое испытание) |
| Предполагаемое зачисление: | 20 участников |
| Размещение: | Рандомизированное |
| Модель вмешательства: | Назначение кроссовера |
| Маскировка: | Четырехкратная (участник, поставщик медицинских услуг, исследователь, эксперт по оценке результатов) |
| Официальное название: | Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с однократной дозой, изучающее влияние сублингвального рилузола (ВНУ-0223) на публичные выступления при социальном тревожном расстройстве |
| Дата начала исследования: | Январь 2017 г. |
| Предполагаемая дата первичного завершения: | Декабрь 2018 г. |
| Предполагаемая дата завершения исследования: | Октябрь 2019 г. |

ГРУППЫ И ВМЕШАТЕЛЬСТВА

| Группа | Вмешательство/Лечение |
|--|---|
| <p>Экспериментальная: ВHV-0223 (сублингвальный рилузол)</p> <p>Участникам давали одну дозу ВHV-0223 (сублингвальный рилузол) 35 мг перед выполнением 10-минутного речевого задания. Участников затем оценивали каждый час в течение следующих трех часов. Между рандомизированными группами исследования было от 2 до 10 дней периода вымывания.</p> | <p>Препарат: ВHV-0223</p> <p>35 мг рилузола сублингвально перед выполнением речевого задания, провоцирующего тревогу. Затем участники проходили клиническую оценку каждый час в течение 3 часов.</p> <p>Другое название: сублингвальный рилузол</p> |
| <p>Компаратор плацебо: плацебо</p> <p>Перед выполнением 10-минутного речевого задания участникам будет дана одна доза идентично выглядящего сублингвального плацебо. Затем участники будут оцениваться каждый час в течение следующих трех часов. Между случайно назначенными группами исследования будет от 2 до 10 дней периода вымывания.</p> | <p>Препарат: плацебо</p> <p>сублингвальная таблетка, идентичная активному лекарству, будет дана перед выполнением речевого задания, провоцирующего тревогу. Затем участники будут проходить клиническую оценку каждый час в течение трех часов.</p> |

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Оценки первичных результатов:

1. Тревога по ВАШ после импровизированного речевого задания [Временной интервал: 10 минут] визуальная аналоговая шкала для оценки уровня тревожности после выполнения речевого задания, провоцирующего тревогу.

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

| | |
|---|--|
| Возраст, имеющий право на исследование: | От 18 до 65 лет (взрослые, пожилые люди) |
| Полы, имеющие право на исследование: | Все |
| Принимает здоровых добровольцев: | Нет |

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

1. Мужчина или женщина (постменопаузальный, хирургически стерильный или отрицательный тест на беременность при обследовании и согласие на использование установленного контроля над рождаемостью, включая полное воздержание, в период тестирования) в возрасте от 18 до 65 лет.
2. Соответствие критериям DSM-5 для социального тревожного расстройства посредством структурированного клинического интервью (SCID) и имеют оценку по субшкале публичных выступлений LSAS >6.
3. Стабильные психиатрические препараты. Участники должны были получать стабильные дозы всех психиатрических препаратов в течение месяца до лечения и получать в стабильных дозах СИОЗС и антидепрессанты в течение не менее 1-го месяца до включения в исследование. По мере необходимости использование бензодиазепинов будет разрешено до тех пор, пока субъекты воздерживаются от использования бензодиазепинов за 48 часов до исследования.
4. Здоровы с медицинской и неврологической точки зрения на основании медицинского осмотра, SMAC-20 (включая LFT, TFT), VDRL, CBC w/diff, анализа мочи, токсикологического анализа мочи, ЭКГ и истории болезни. Лица со стабильными заболеваниями, не влияющими на ЦНС или не мешающими назначенным лекарствам (например, пероральные гипогликемические средства), могут быть включены в исследование, если их лекарства не были скорректированы за месяц до включения.
5. Токсикологический анализ мочи отрицательный на злоупотребление наркотиками.
6. Возможность предоставить письменное информированное согласие в соответствии с руководящими принципами Йельского комитета по исследованиям человека (Human Investigation Committee (HIC)).

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

1. Положительный тест на беременность.
2. Кормящие грудью женщины.
3. Злоупотребление психоактивными веществами (ЕТОН, кокаин, опиаты, РСР) в анамнезе в течение последних 6 месяцев или положительный результат токсикологического анализа мочи при скрининге (в течение предыдущих 6 месяцев)
4. История повсеместного расстройства развития или психотического расстройства по DSM-IV-TR критериям.
5. Наличие зубных протезов, скоб, пирсинга во время дозирования или любые физические находки во рту или на языке, которые, по мнению главного исследователя, может помешать успешному завершению процедуры дозирования.
6. Участники с заболеванием, которое может влиять на физиологические абсорбцию и моторику (например, обходной желудочный анастомоз, дуоденэктомия) или желудочные бандажи.
7. Участники с любым клинически значимым отклонением от нормы или отклонениями в результатах лабораторных анализов.
8. Участник имеет текущий диагноз вирусного гепатита (HBsAG или HVC) или в анамнезе заболевание печени.
9. Участник имел значительную историю судорожных расстройств, кроме одного фебрильного припадка в детстве (например, эпилепсия).
10. Участник, принимающий какие-либо препараты, которые, как известно, вызывают или ингибируют метаболизм СYP 1A2 (примеры индукторов: рифампицин, карбамазепин и др.; примеры ингибиторов: флувоксамин, ципрофлоксацин, фторхинолоны и др.) в течение 30 дней до первого введения исследуемого лекарства.
11. Участники, у которых в анамнезе были аллергические реакции на рилузол или другие родственные препараты.

12. У участника в анамнезе была анафилаксия, подтвержденная реакция гиперчувствительности или клинически значимая реакция на любое лекарство.
13. Участник получил другое исследуемое лекарство или устройство в течение 30 дней (90 дней для биопрепаратов) до первого приема или в настоящее время участвует в исследовательском исследовании без введения лекарств.
14. Участник с клинически значимыми отклонениями электрокардиограммы (ЭКГ) (QTcF > 450 мсек) или аномалиями жизненно важных функций (систолическое артериальное давление ниже 90 или выше 140 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление ниже 50 или выше 90 мм рт. ст. или частота сердечных сокращений менее 50 или более 100 ударов в минуту) при скрининге или исходном уровне (день 1).
15. Любая причина, которая, по мнению главного исследователя, помешала бы участнику участвовать в исследовании.

ПРИМЕР 2. КРАТКАЯ СВОДКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗ ПРИМЕРА 1

Было проведено исследование, как по существу описано в протоколе, изложенном в примере 1.

Основная цель испытания заключалась в изучении острого успокаивающего потенциала ВHV-0223 по сравнению с плацебо у субъектов с социальным тревожным расстройством и тревожностью публичных выступлений при выполнении 10-минутного речевого задания, провоцирующего тревогу. Двадцать один субъект, который соответствовал критериям DSM-5 для социального тревожного расстройства и клинически значимого беспокойства о публичных выступлениях при выполнении импровизированного речевого задания, были включены в исследование с задачей публичных выступлений. Субъекты получали в качестве лекарства 35 мг ВHV-0223 или плацебо в условиях двойного слепого кроссовера за час до выполнения каждого из двух импровизированных речевых заданий, которые были разделены промежутком времени от 2 до 10 дней, чтобы обеспечить вымывание лекарств. Статистическая мощность исследования составляла 80% с тем, чтобы выявить величину эффекта 0,58 при альфа $p=0,10$ на первичной конечной точке самооценки тревожности, измеренной по ВАШ во время импровизированного речевого задания. Исходную тревожность измеряли по ВАШ перед разговорным упражнением.

В предварительном, первичном анализе, ВHV-0223 снизил беспокойство на 8,3 пункта относительно плацебо по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (см. ФИГ. 1). Наблюдаемое снижение тревожности было значимым ($p = 0,056$) относительно установленного протоколом уровня $p = 0,10$. Анализ на правдоподобие, в ходе которого анализировалось изменение по ВАШ по сравнению с исходным уровнем до речевого выступления, показал, что ВHV-0223 обеспечивал преимущество в 14,4 балла по сравнению с плацебо ($p=0,0259$). Результаты испытаний дополнительно проиллюстрированы на ФИГ. 1.

ВHV-0223 снизил тревожность на 8,3 балла по сравнению с плацебо по 100-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ, Visual Analogue Scale (ВАШ)). Наблюдаемое снижение тревожности было значительным ($p=0,056$) по сравнению с установленным протоколом уровнем $p=0,10$. Анализ на правдоподобие, в ходе которого анализировалось изменение по ВАШ по сравнению с исходным уровнем до речевого выступления, показал, что ВHV-0223 обеспечивал преимущество в 14,4 балла по сравнению с плацебо ($p=0,0259$). Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением, когда пациента исследуют в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1, введение препарата обеспечивает снижение по меньшей мере на 12 баллов по ВАШ, более типично введение препарата обеспечивает снижение по меньшей мере на 14 баллов по ВАШ, и еще чаще введение препарата обеспечивает снижение от около 10 до 25 баллов по ВАШ. Предпочтительно, в соответствии с настоящим изобретением, когда пациента исследуют в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1, введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 49 до 60, и, более типично, введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 52 до 58 при испытании в соответствии с процедурой, изложенной в Примере 1.

ПРИМЕР 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗ ПРИМЕРА 1

Было проведено исследование, как по существу описано в протоколе, приведенном в Примере 1.

Исследование показало, что ВHV-0223 значительно снижает социальную тревожность по сравнению с плацебо.

Статистическая мощность исследования составляла 80% с тем, чтобы определить величину эффекта в 0,58 при альфа, равной 0,10. Первичной конечной точкой была самооценка тревожности, которая оценивалась во время публичных выступлений и

измерялась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Исходная тревожность также измерялась по ВАШ перед речевым упражнением.

Анализ, указанный в протоколе, t-тест с повторными измерениями, был значимым с $p = 0,056$ ($t = 2,03$, $df = 19$). Это ниже заложенного в протоколе альфа-уровня 0,10. По сравнению с плацебо, ВНВ-0223 снижал социальную тревожность на 8,3 балла по ВАШ (стандартная ошибка = 4,1).

Анализ на правдоподобие, в котором в качестве зависимой переменной использовалось изменение по ВАШ от исходного уровня, измеренного до речевого упражнения, обнаружил, что ВНВ-0223 снижал социальную тревожность на 14,4 балла по ВАШ по сравнению с плацебо (стандартная ошибка = 5,9). Данный результат был значимым с $p = 0,0259$ ($t = 2,41$, $df = 20$). Использование способа, основанного на правдоподобии, позволило включить в исследование дополнительный субъект, по которому были неполные данные. Исключение данного субъекта из анализа немного улучшило результаты: ВНВ-0223 снизил социальную тревожность на 14,9 балла по сравнению с плацебо ($t = 2,44$, $df = 19$, $p = 0,0246$).

Данные, полученные в ходе исследования, представлены в таблицах 1, 2, 3 и ФИГ. 2 и 3. В отношении набора данных, показанного в таблице 3, следует отметить следующее.

| | |
|---------------------|--|
| uid | идентификатор субъекта |
| день | день исследования |
| время | время оценки -1 = исходный уровень, 0 = введение изучаемого лекарства, 1 = речь, 2 = 1 час после выступления, 3 = 2 часа после выступления |
| оценщик | 0 = самооценка; 1 = непостоянный клинический оценщик; 2 = постоянный клинический оценщик |
| лечение | 0 = плацебо, 1 = рилузол |
| оценка | оценка по ВАШ |
| исходный уровень | ВАШ на исходном уровне в тот же день исследования |
| оцениваемая разница | изменение по ВАШ от исходного уровня до выступления |

1

ТАБЛИЦА 1

| идентификатор субъекта | день | лечение | оценка | исходный уровень | леч | cfb | последов. |
|------------------------|------|---------|--------|------------------|-----|--------|-----------|
| 1 | 1 | 1 | 82,25 | 90 | BHV | -7,75 | BHV_PBO |
| 1 | 2 | 0 | 65,5 | 75 | PBO | -9,5 | BHV_PBO |
| 3 | 1 | 0 | 71,5 | 78 | PBO | -6,5 | PBO_BHV |
| 3 | 2 | 1 | 67,75 | 52 | BHV | 15,75 | PBO_BHV |
| 6 | 1 | 0 | 57,25 | 41 | PBO | 16,25 | PBO_BHV |
| 6 | 2 | 1 | 62 | 60 | BHV | 2 | PBO_BHV |
| 7 | 1 | 1 | 44,5 | 59 | BHV | -14,5 | BHV_PBO |
| 7 | 2 | 0 | 74,5 | 54 | PBO | 20,5 | BHV_PBO |
| 8 | 1 | 0 | 69,25 | 52 | PBO | 17,25 | PBO_BHV |
| 8 | 2 | 1 | 57,75 | 49 | BHV | 8,75 | PBO_BHV |
| 10 | 1 | 1 | 64 | 78 | BHV | -14 | BHV_PBO |
| 10 | 2 | 0 | 67,25 | 73 | PBO | -5,75 | BHV_PBO |
| 11 | 1 | 0 | 50,5 | 55 | PBO | -4,5 | PBO_BHV |
| 11 | 2 | 1 | 54,25 | 67 | BHV | -12,75 | PBO_BHV |
| 12 | 1 | 0 | 68,5 | 75 | PBO | -6,5 | PBO_BHV |
| 12 | 2 | 1 | 30,75 | 37 | BHV | -6,25 | PBO_BHV |
| 14 | 1 | 0 | 55 | 29 | PBO | 26 | PBO_BHV |
| 14 | 2 | 1 | 12,25 | 0 | BHV | 12,25 | PBO_BHV |
| 15 | 2 | 0 | 78,25 | 75 | PBO | 3,25 | BHV_PBO |
| 16 | 1 | 1 | 16,75 | 65 | BHV | -48,25 | BHV_PBO |
| 16 | 2 | 0 | 47 | 25 | PBO | 22 | BHV_PBO |
| 17 | 1 | 0 | 58 | 39 | PBO | 19 | PBO_BHV |
| 17 | 2 | 1 | 23,75 | 33 | BHV | -9,25 | PBO_BHV |
| 18 | 1 | 1 | 64,75 | 57 | BHV | 7,75 | BHV_PBO |

| | | | | | | | |
|----|---|---|-------|----|-----|--------|---------|
| 18 | 2 | 0 | 68,25 | 62 | PBO | 6,25 | BHV_PBO |
| 20 | 1 | 1 | 29,25 | 35 | BHV | -5,75 | BHV_PBO |
| 20 | 2 | 0 | 27,75 | 22 | PBO | 5,75 | BHV_PBO |
| 21 | 1 | 1 | 92,5 | 52 | BHV | 40,5 | BHV_PBO |
| 21 | 2 | 0 | 75,5 | 41 | PBO | 34,5 | BHV_PBO |
| 22 | 1 | 0 | 77,5 | 0 | PBO | 77,5 | PBO_BHV |
| 22 | 2 | 1 | 67,75 | 79 | BHV | -11,25 | PBO_BHV |
| 24 | 1 | 1 | 79,5 | 82 | BHV | -2,5 | BHV_PBO |
| 24 | 2 | 0 | 83,25 | 62 | PBO | 21,25 | BHV_PBO |
| 27 | 1 | 1 | 68,75 | 40 | BHV | 28,75 | BHV_PBO |
| 27 | 2 | 0 | 60 | 30 | PBO | 30 | BHV_PBO |
| 28 | 1 | 0 | 49,25 | 55 | PBO | -5,75 | PBO_BHV |
| 28 | 2 | 1 | 27,5 | 21 | BHV | 6,5 | PBO_BHV |
| 29 | 1 | 0 | 78,75 | 42 | PBO | 36,75 | PBO_BHV |
| 29 | 2 | 1 | 82,25 | 86 | BHV | -3,75 | PBO_BHV |
| 30 | 1 | 1 | 57 | 52 | BHV | 5 | BHV_PBO |
| 30 | 2 | 0 | 47,5 | 53 | PBO | -5,5 | BHV_PBO |

ТАБЛИЦА 2

| xid | идентификатор субъекта | день | время | оценщик | лечение | оценка | исходный уровень | оцениваемая разница |
|------|------------------------|------|-------|---------|---------|--------|------------------|---------------------|
| 1_1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 82,25 | 90 | -7,75 |
| 1_2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 65,5 | 75 | -9,5 |
| 10_1 | 10 | 1 | 1 | 0 | 1 | 64 | 78 | -14 |
| 10_2 | 10 | 2 | 1 | 0 | 0 | 67,25 | 73 | -5,75 |
| 11_1 | 11 | 1 | 1 | 0 | 0 | 50,5 | 55 | -4,5 |
| 11_2 | 11 | 2 | 1 | 0 | 1 | 54,25 | 67 | -12,75 |
| 12_1 | 12 | 1 | 1 | 0 | 0 | 68,5 | 75 | -6,5 |
| 12_2 | 12 | 2 | 1 | 0 | 1 | 30,75 | 37 | -6,25 |
| 14_1 | 14 | 1 | 1 | 0 | 0 | 55 | 29 | 26 |
| 14_2 | 14 | 2 | 1 | 0 | 1 | 12,25 | 0 | 12,25 |
| 15_2 | 15 | 2 | 1 | 0 | 0 | 78,25 | 75 | 3,25 |
| 16_1 | 16 | 1 | 1 | 0 | 1 | 16,75 | 65 | -48,25 |
| 16_2 | 16 | 2 | 1 | 0 | 0 | 47 | 25 | 22 |
| 17_1 | 17 | 1 | 1 | 0 | 0 | 58 | 39 | 19 |
| 17_2 | 17 | 2 | 1 | 0 | 1 | 23,75 | 33 | -9,25 |
| 18_1 | 18 | 1 | 1 | 0 | 1 | 64,75 | 57 | 7,75 |
| 18_2 | 18 | 2 | 1 | 0 | 0 | 68,25 | 62 | 6,25 |
| 20_1 | 20 | 1 | 1 | 0 | 1 | 29,25 | 35 | -5,75 |
| 20_2 | 20 | 2 | 1 | 0 | 0 | 27,75 | 22 | 5,75 |
| 21_1 | 21 | 1 | 1 | 0 | 1 | 92,5 | 52 | 40,5 |
| 21_2 | 21 | 2 | 1 | 0 | 0 | 75,5 | 41 | 34,5 |
| 22_1 | 22 | 1 | 1 | 0 | 0 | 77,5 | 0 | 77,5 |
| 22_2 | 22 | 2 | 1 | 0 | 1 | 67,75 | 79 | -11,25 |
| 24_1 | 24 | 1 | 1 | 0 | 1 | 79,5 | 82 | -2,5 |

| | | | | | | | | |
|------|----|---|---|---|---|-------|----|-------|
| 24_2 | 24 | 2 | 1 | 0 | 0 | 83,25 | 62 | 21,25 |
| 27_1 | 27 | 1 | 1 | 0 | 1 | 68,75 | 40 | 28,75 |
| 27_2 | 27 | 2 | 1 | 0 | 0 | 60 | 30 | 30 |
| 28_1 | 28 | 1 | 1 | 0 | 0 | 49,25 | 55 | -5,75 |
| 28_2 | 28 | 2 | 1 | 0 | 1 | 27,5 | 21 | 6.5 |
| 29_1 | 29 | 1 | 1 | 0 | 0 | 78,75 | 42 | 36,75 |
| 29_2 | 29 | 2 | 1 | 0 | 1 | 82,25 | 86 | -3,75 |
| 3_1 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 71,5 | 78 | -6,5 |
| 3_2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 67,75 | 52 | 15,75 |
| 30_1 | 30 | 1 | 1 | 0 | 1 | 57 | 52 | 5 |
| 30_2 | 30 | 2 | 1 | 0 | 0 | 47,5 | 53 | -5,5 |
| 6_1 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 57,25 | 41 | 16,25 |
| 6_2 | 6 | 2 | 1 | 0 | 1 | 62 | 60 | 2 |
| 7_1 | 7 | 1 | 1 | 0 | 1 | 44,5 | 59 | -14,5 |
| 7_2 | 7 | 2 | 1 | 0 | 0 | 74,5 | 54 | 20,5 |
| 8_1 | 8 | 1 | 1 | 0 | 0 | 69,25 | 52 | 17,25 |
| 8_2 | 8 | 2 | 1 | 0 | 1 | 57,75 | 49 | 8,75 |

ТАБЛИЦА 3

| идентификатор субъекта | день | лечение | оценка | исходный уровень | леч | cfb | последов. |
|------------------------|------|---------|--------|------------------|-----|--------|-----------|
| 1 | 1 | 1 | 82,25 | 90 | BHV | -7,75 | BHV_PBO |
| 1 | 2 | 0 | 65,5 | 75 | PBO | -9,5 | BHV_PBO |
| 3 | 1 | 0 | 71,5 | 78 | PBO | -6,5 | PBO_BHV |
| 3 | 2 | 1 | 67,75 | 52 | BHV | 15,75 | PBO_BHV |
| 6 | 1 | 0 | 57,25 | 41 | PBO | 16,25 | PBO_BHV |
| 6 | 2 | 1 | 62 | 60 | BHV | 2 | PBO_BHV |
| 7 | 1 | 1 | 44,5 | 59 | BHV | -14,5 | BHV_PBO |
| 7 | 2 | 0 | 74,5 | 54 | PBO | 20,5 | BHV_PBO |
| 8 | 1 | 0 | 69,25 | 52 | PBO | 17,25 | PBO_BHV |
| 8 | 2 | 1 | 57,75 | 49 | BHV | 8,75 | PBO_BHV |
| 10 | 1 | 1 | 64 | 78 | BHV | -14 | BHV_PBO |
| 10 | 2 | 0 | 67,25 | 73 | PBO | -5,75 | BHV_PBO |
| 11 | 1 | 0 | 50,5 | 55 | PBO | -4,5 | PBO_BHV |
| 11 | 2 | 1 | 54,25 | 67 | BHV | -12,75 | PBO_BHV |
| 12 | 1 | 0 | 68,5 | 75 | PBO | -6,5 | PBO_BHV |
| 12 | 2 | 1 | 30,75 | 37 | BHV | -6,25 | PBO_BHV |
| 14 | 1 | 0 | 55 | 29 | PBO | 26 | PBO_BHV |
| 14 | 2 | 1 | 12,25 | 0 | BHV | 12,25 | PBO_BHV |
| 15 | 2 | 0 | 78,25 | 75 | PBO | 3,25 | BHV_PBO |
| 16 | 1 | 1 | 16,75 | 65 | BHV | -48,25 | BHV_PBO |
| 16 | 2 | 0 | 47 | 25 | PBO | 22 | BHV_PBO |
| 17 | 1 | 0 | 58 | 39 | PBO | 19 | PBO_BHV |
| 17 | 2 | 1 | 23,75 | 33 | BHV | -9,25 | PBO_BHV |
| 18 | 1 | 1 | 64,75 | 57 | BHV | 7,75 | BHV_PBO |

| | | | | | | | |
|----|---|---|-------|----|-----|--------|---------|
| 18 | 2 | 0 | 68,25 | 62 | PBO | 6,25 | BHV_PBO |
| 20 | 1 | 1 | 29,25 | 35 | BHV | -5,75 | BHV_PBO |
| 20 | 2 | 0 | 27,75 | 22 | PBO | 5,75 | BHV_PBO |
| 21 | 1 | 1 | 92,5 | 52 | BHV | 40,5 | BHV_PBO |
| 21 | 2 | 0 | 75,5 | 41 | PBO | 34,5 | BHV_PBO |
| 22 | 1 | 0 | 77,5 | 0 | PBO | 77,5 | PBO_BHV |
| 22 | 2 | 1 | 67,75 | 79 | BHV | -11,25 | PBO_BHV |
| 24 | 1 | 1 | 79,5 | 82 | BHV | -2,5 | BHV_PBO |
| 24 | 2 | 0 | 83,25 | 62 | PBO | 21,25 | BHV_PBO |
| 27 | 1 | 1 | 68,75 | 40 | BHV | 28,75 | BHV_PBO |
| 27 | 2 | 0 | 60 | 30 | PBO | 30 | BHV_PBO |
| 28 | 1 | 0 | 49,25 | 55 | PBO | -5,75 | PBO_BHV |
| 28 | 2 | 1 | 27,5 | 21 | BHV | 6,5 | PBO_BHV |
| 29 | 1 | 0 | 78,75 | 42 | PBO | 36,75 | PBO_BHV |
| 29 | 2 | 1 | 82,25 | 86 | BHV | -3,75 | PBO_BHV |
| 30 | 1 | 1 | 57 | 52 | BHV | 5 | BHV_PBO |
| 30 | 2 | 0 | 47,5 | 53 | PBO | -5,5 | BHV_PBO |

ПРИМЕР 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗ ПРИМЕРА 1

Было проведено исследование, как по существу описано в протоколе, изложенном в Примере 1. Совершенно неожиданно, как показано на ФИГ. 3 ниже, исследование продемонстрировало улучшение проведенных тестов на когнитивную безопасность и улучшение памяти с отсроченным воспоминанием, $p < 0,05$.

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

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинное экспериментирование, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем данного 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 элементов подмножества или более крупными группами элементов, независимо от того, имеется ли в данном документе конкретное раскрытие, выявляющее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения тревожного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, в виде твердой формованной лекарственной формы, быстро диспергируемой в полости рта, с тем чтобы обеспечить снижение по меньшей мере на 10 баллов по ВАШ по сравнению с введением плацебо.

2. Способ по п. 1, при котором дозировка рилузола в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта, составляет от 20 до 50 мг.

3. Способ по п. 2, при котором дозировка рилузола в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта, составляет около 35 мг.

4. Способ по п. 1, при котором введение обеспечивает снижение по меньшей мере на 12 баллов по ВАШ.

5. Способ по п. 4, при котором введение обеспечивает снижение по меньшей мере на 14 баллов по ВАШ.

6. Способ по п. 1, при котором введение обеспечивает снижение на от около 10 до 25 баллов по ВАШ.

7. Способ по п. 1, при котором введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 49 до 60.

8. Способ по п. 7, при котором введение обеспечивает средний балл по ВАШ от около 52 до 58.

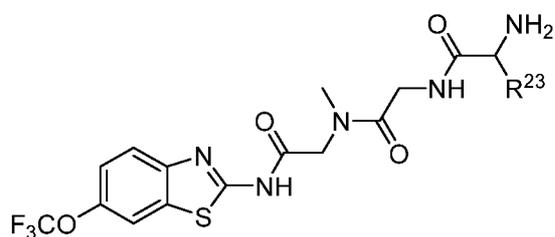
9. Способ по п. 1, при котором заболевание представляет собой SAD.

10. Способ по п. 1, который обеспечивает улучшение памяти пациента.

11. Способ по п. 1, при котором твердая формованная лекарственная форма, быстро диспергируемая в полости рта, содержит от около 50-70 масс.% рилузола, его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, около 10-30 масс.% рыбьего желатина, около 10-20 масс.% наполнителя и 0,1-5,0 масс.% ароматизатора.

12. Способ по п. 11, при котором наполнитель представляет собой маннит.

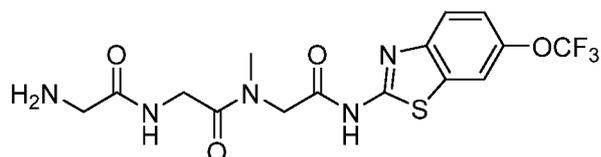
13. Способ по п. 1, при котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



и его фармацевтически приемлемые соли, где:

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 (циклогексила), CH_2 (4-OH-Ph), $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_3NHC(NH_2)NH$, CH_2 (3-индола), CH_2 (5-имидазола), CH_2CO_2H , $CH_2CH_2CO_2H$, CH_2CONH_2 и $CH_2CH_2CONH_2$.

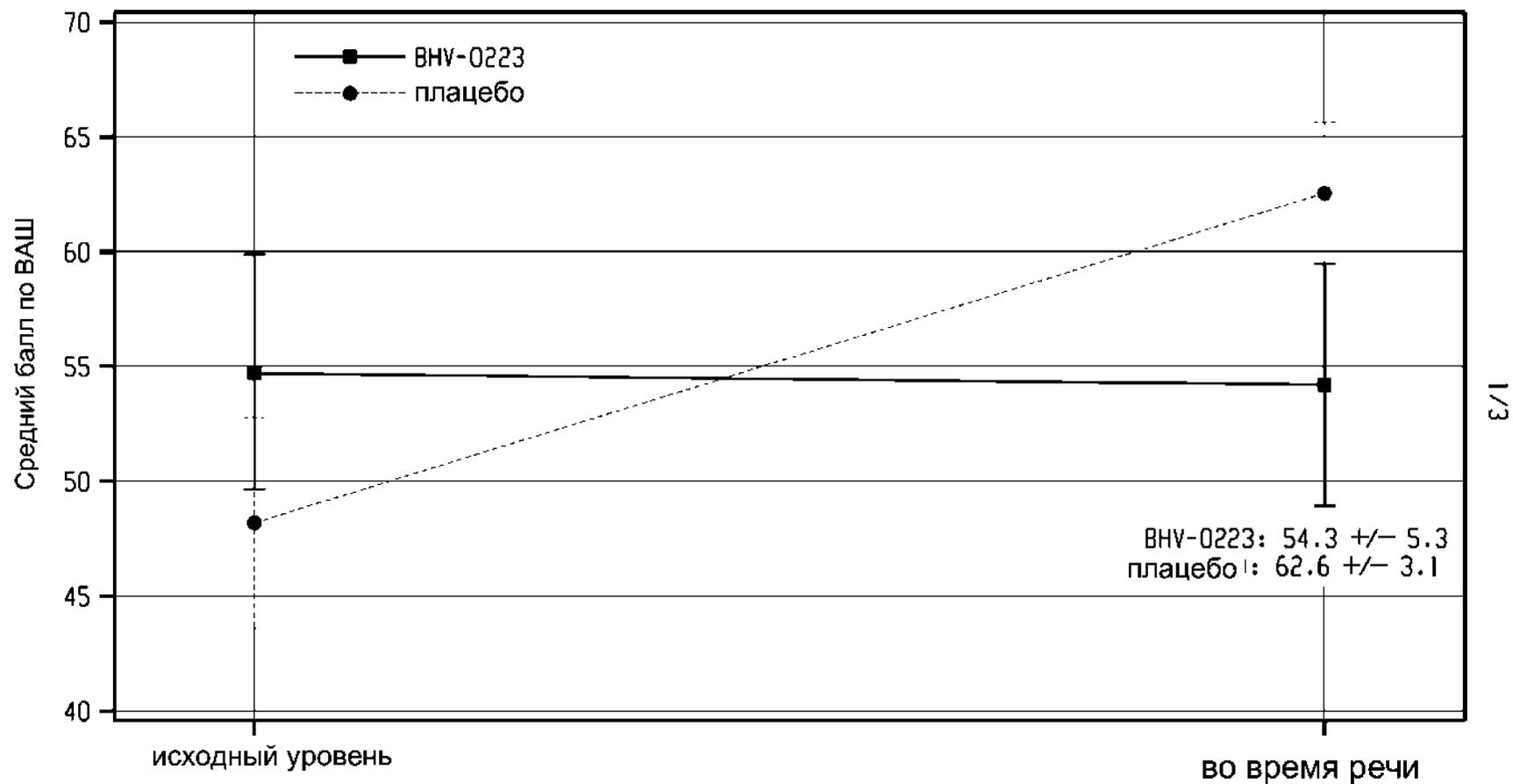
14. Способ по п. 13, при котором пролекарство рилузола имеет следующую формулу:



15. Набор для лечения заболевания у пациента, причем набор содержит:

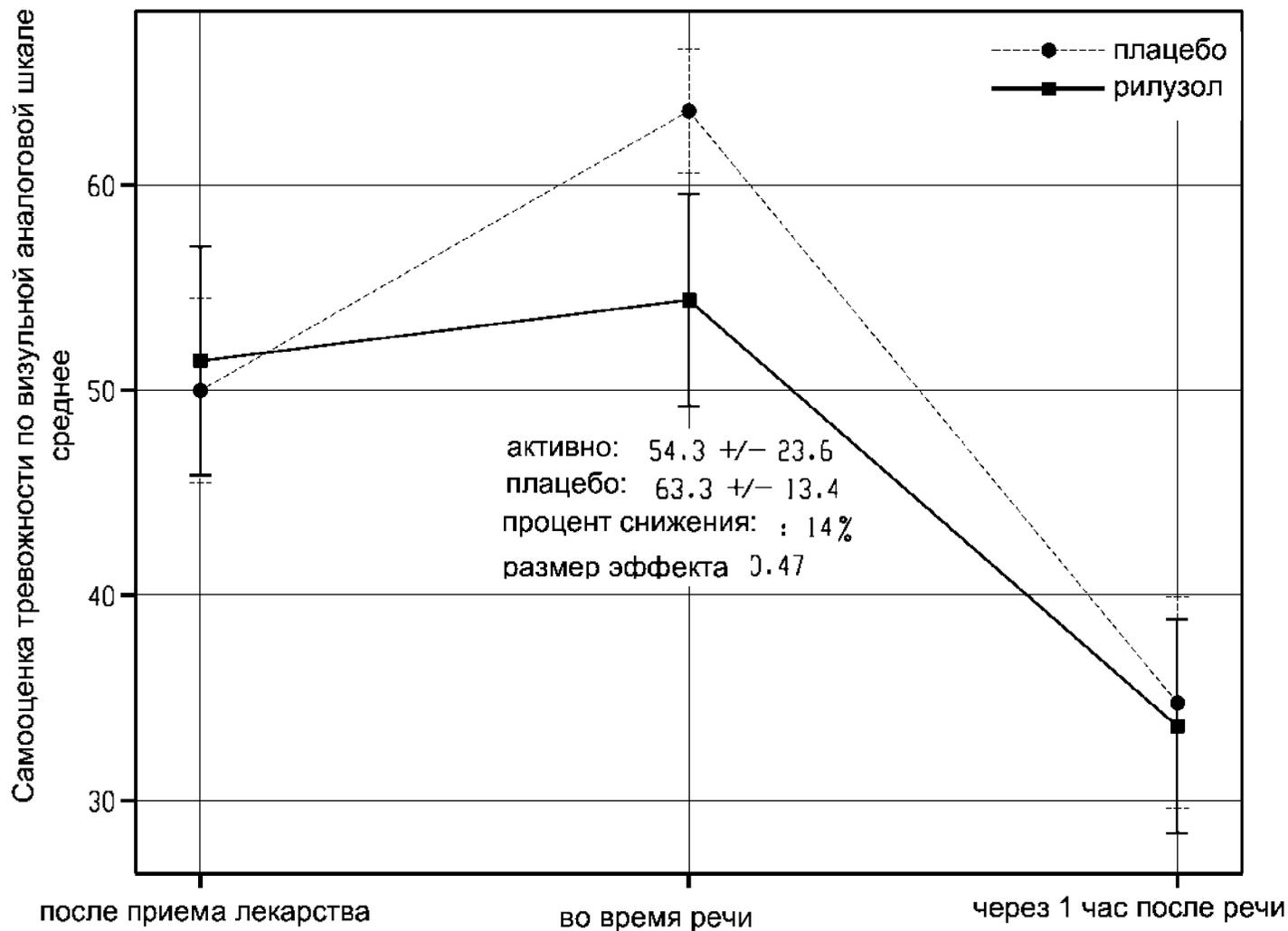
(а) фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество рилузола или его фармацевтически приемлемой соли в твердой формованной таблетке, быстро диспергируемой в полости рта; и

(b) инструкции по введению фармацевтической композиции; где терапевтически эффективное количество обеспечивает снижение по меньшей мере на 10 баллов по ВАШ по сравнению с введением плацебо.



Фиг. 1

Фиг. 2



Фиг. 3

