

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291984** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.08.30

(51) Int. Cl. *A61K 38/16* (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61K 38/25 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.12.22

(54) **ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

(31) **62/953,130**

(32) **2019.12.23**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/066703**

(87) **WO 2021/133844 2021.07.01**

(71) Заявитель:
**ОКСЕЙА
БАЙОФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Бансал Вишал, Шах Картик, Вайнд
Майкл (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Описаны способы уменьшения одного или нескольких инвалидизирующих симптомов mTBI у пациента, у которого диагностировано продолжительное mTBI. Эти способы включают введение эффективного количества грелина или его варианта в течение нескольких дней подряд после постановки диагноза продолжительного mTBI.

202291984
A1

202291984

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 574870EA/019

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГКОГО ТРАВМАТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Область изобретения

[0001] Настоящее изобретение относится к способам лечения продолжительных легких травматических повреждений головного мозга, которые включают, в качестве примера, сотрясение мозга и другие подобные неврологические нарушения. В способах используется эффективное количество композиции, содержащей грелин или вариант грелина. Также настоящее изобретение относится к набору, содержащему множество доз грелина или варианта.

Уровень техники

[0002] Легкие травматические повреждения головного мозга (mTBI), обычно включающие сотрясения мозга, имеющие "звон в ушах" и т.п., относятся к травме головного мозга, которая в свою очередь может вызвать продолжительное повреждение головного мозга. Часто они возникают при прямом контакте с головой, однако также могут быть результатом непрямого повреждения (например, хлыстовое повреждение или сильное трясение головой). Индивидуумы, которые имели одно повреждение головного мозга, имеют более высокий риск второго повреждения головного мозга, и они являются более предрасположенными к последующим повреждениям. Повреждение в результате последовательных mTBI суммируется (Cantu, R.C., Second-impact syndrome, Clinics in Sports Medicine, 17(I):37-44, 1998).

[0003] Длительное повреждение в результате mTBI включает нарушение когнитивных или двигательных функций, такое как задержка психомоторного развития, низкая концентрация и обращение внимания, приводящие к повышенной изменчивости поведения, и общее нарушение исполнительных функций, а также дисфункция сна и эмоциональные/поведенческие изменения (Stuns, et al., "Adult Clinical Neuropsychology: Lessons from Studies of the Frontal Lobes", Annual Review of Psychology, 53, 401-433 (2003)). Частые примеры долговременных эффектов mTBI встречаются у солдат, боксеров, футболистов и т.п. Существуют документально подтвержденные примеры индивидуумов, у которых долгое время спустя mTBI начинает проявляться совокупное повреждение головного мозга посредством утраты одного или нескольких когнитивных навыков и/или двигательных навыков.

[0004] Различие между mTBI и другими нарушениями головного мозга состоит в том, что mTBI вызывается одним или более повреждениями в противоположность ситуации, когда первопричиной является заболевание. Таким образом, повреждения головного мозга не могут быть обусловлены первичной патологией, скорее они являются результатами травм.

[0005] Кратковременные симптомы mTBI включают, среди прочих, головные боли, утрату ясности или помутнение сознания, затрудненное фокусирование, двоение в глазах,

помутнение зрения, дисфункция сна, эмоциональные/поведенческие изменения, эмоциональные вспышки и потерю памяти. В настоящем описании описано усовершенствование лечения mTBI, включая mTBI, которое является длительным или плохо разрешающимся.

Сущность изобретения

[0006] Многие из симптомов mTBI являются инвалидизирующими, и большинство из них разрешаются в пределах от нескольких дней до недели после травмы. Однако, в некоторых случаях некоторые или все из симптомов недостаточно разрешаются. Как описано в настоящем описании, пациенты, у которых не разрешились эти инвалидизирующие симптомы в пределах недели от возникновения mTBI, могут быть классифицированы как имеющие продолжительное mTBI. Оно без труда отличимо от посткоммоционного синдрома (PCS). PCS относится к набору симптомов, которые продолжаются в течение недель, месяцев или даже лет после повреждения. В случае продолжительного mTBI симптомы не длятся настолько долго, чтобы пациент был охарактеризован как имеющий PCS. Скорее, пациент с длительным mTBI желает облегчить разрешение симптомов этого mTBI настолько быстро, насколько это практически возможно.

[0007] Лечение mTBI грелином или его вариантом описано, например, в публикации патентной заявки США № 2017/0281732, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Например, грелин можно вводить в пределах 72 часов после возникновения повреждения.

[0008] Неожиданно, было определено, что лечение грелином смягчает один или несколько симптомов mTBI у индивидуума с длительным mTBI, даже через от нескольких дней до недель после первоначального повреждения. Настоящее изобретение частично относится к способам уменьшения одного или нескольких инвалидизирующих симптомов mTBI у пациента, у которого диагностировано продолжительное mTBI. В частности, настоящее изобретение предусматривает введение грелина или его варианта в течение одного или нескольких дней подряд после постановки диагноза продолжительного mTBI.

[0009] Также настоящее изобретение относится к лечению mTBI многократными дозами грелина или его варианта. Таким образом, в одном варианте осуществления, mTBI (острое, продолжительное и/или PCS) можно лечить путем введения грелина или его варианта два или более раз в сутки в течение по меньшей мере одних суток. В одном варианте осуществления mTBI (острое, продолжительное и/или PCS) можно лечить путем введения грелина или его варианта один или несколько раз в сутки в течение по меньшей мере 2 суток.

[0010] В одном варианте осуществления введение грелина продолжают до тех пор, пока симптомы у пациента не разрешатся. В одном варианте осуществления введение грелина продолжают до тех пор, пока пациент не будет способен возобновить нормальную активность. В одном варианте осуществления введение грелина продолжают до тех пор, пока врач не решит, что индивидуум возобновил нормальную активность.

"Нормальная активность" может представлять собой любую активность, которая нарушилась посредством mTBI. Например, пациент может быть проинструктирован (например, врачом) не выполнять определенные задачи, не возвращаться на работу, в школу, не осуществлять спортивную активность или некоторые другие виды активности вследствие mTBI. Альтернативно пациент может быть неспособен выполнить задачу, и/или задача может быть неприятной или иным образом нежелательной вследствие mTBI.

[0011] В одном варианте осуществления предусматривается способ облегчения одного или нескольких инвалидизирующих симптомов mTBI у пациента, у которого диагностировано продолжительное mTBI, который включает введение пациенту эффективного количества грелина или его варианта на протяжении нескольких дней подряд после постановки диагноза продолжительного mTBI. Способы могут включать выбор или идентификацию пациента, имеющего один или несколько симптомов продолжительного mTBI.

[0012] В одном варианте осуществления введение грелина или варианта проводится в форме пластыря с непрерывным высвобождением или трансдермального устройства, которое необязательно заменяют в ходе лечения. В одном варианте осуществления грелин или его вариант вводят перорально, например, сублингвальным путем. В одном варианте осуществления грелин или его вариант вводят посредством инъекции.

[0013] В одном варианте осуществления, введение грелина проводят в форме одного или нескольких введения(ий). Например, в некоторых вариантах осуществления введение может представлять собой одно или несколько введений в течение 1-2 суток. В некоторых вариантах осуществления введение может представлять собой одно или несколько введений в сутки в течение периода, составляющего по меньшей мере 3 суток и предпочтительно по меньшей мере 5 суток и более предпочтительно по меньшей мере 7 суток после постановки диагноза продолжительного mTBI. В одном из вариантов осуществления используют только одно введение в сутки, и введение проводят ежедневно. В другом варианте осуществления введение проводится в форме шприца, содержащего лекарственное средство.

[0014] В одном варианте осуществления предусматривается набор, содержащий множество однодозовых композиций грелина, причем каждая композиция маркирована, имеет этикетку или иным образом идентифицирована как предназначенная для введения по схеме лечения. В одном варианте осуществления концентрацию каждой композиции грелина в однократной дозе постепенно снижают от первоначальной дозы до конечной дозы в течение периода, составляющего по меньшей мере 3 суток, предпочтительно по меньшей мере 5 суток и более предпочтительно по меньшей мере 7 суток. В одном из вариантов осуществления концентрация грелина снижается от первой дозы до конечной дозы так, что последняя доза имеет концентрацию грелина, которая составляет не более 50% от первоначальной дозы.

Подробное описание

[0015] Описаны способы лечения продолжительного легкого повреждения головного мозга, а также наборы. Однако перед предоставлением дальнейших деталей приводятся определения следующих терминов. Если определение отсутствует, термины, используемые в настоящем описании, имеют их общепринятое научное значение.

[0016] Терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для цели описания конкретных вариантов осуществления, и предусматривается, что она не является ограничивающей. Как используют в рамках изобретения форма единственного числа также включает форму множественного числа, если контекст явно не указывает на иное.

[0017] "Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное после него событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

[0018] Термин "приблизительно", когда его применяют до числовой величины, например, температуры, времени, количества, концентрации и т.д., включая диапазон, указывает на приближения, которые могут варьироваться на (+) или (-) 10%, 5%, 1% или на любой поддиапазон или подвеличину между ними. Предпочтительно, термин "приблизительно", когда его используют в отношении дозы, означает, что доза может варьироваться на +/-10%.

[0019] Подразумевается, что "содержащий" или "содержит" означает, что композиции и способы включают указанные элементы, но не исключают другие.

[0020] "Состоящий по существу из", когда его используют для определения композиций и способов, означает исключение других элементов, имеющих какое-либо значение для комбинации для указанной цели. Таким образом, композиция, состоящая по существу из элементов, как определено в настоящем описании, не исключает другие материалы или стадии, которые не оказывают значительного влияния на основную и новую характеристику(и) изобретения, заявленного в формуле изобретения.

[0021] "Состоящий из" означает исключение чего-либо большего, чем незначительные элементы других ингредиентов и значительных стадий способов. Варианты осуществления, определяемые этими переходными терминами, входят в объем настоящего изобретения.

[0022] Термин "грелин" относится к встречающемуся в природе пептиду, содержащему 28 аминокислот, который включает N-октаноильную группу у серина в 3 положении. Аминокислотная последовательность грелина известна.

[0023] Термин "вариант грелина" относится к пептидам, которые включают C-концевой алкиловый сложный эфир (-COOR), где R представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; N-концевой амид (R¹C(O)NH-), где R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил или C₂-C₆ алкинил; комбинацию C-концевого алкилового сложного эфира и N-концевого амида, оба из которых являются такими, как определено выше; и/или вариант грелина, как описано в публикации патентной заявки США №

2017/0281732, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме, включая все композиции, составы и способы, описанные в настоящем описании.

[0024] Термин "введение" относится к дозированию пациенту эффективного количества композиции, содержащей грелин (или вариант), где дозирование может представлять собой однократное введение, непрерывное или прерывающееся введение, или осуществляемое посредством нескольких субдоз, которые суммарно обеспечивают однократную дозу. Например, дозирование может продолжаться в ходе лечения, которое может длиться только 1-2 суток, 3 суток или вплоть до 7 или более суток, как например, 10 суток, 12 суток или 14 суток, где лечение начинают после постановки диагноза продолжительного mTBI. Путь введения выбирает лечащий врач, и он основан на таких факторах, как возраст, масса тела и общее состояние здоровья пациента, а также тяжесть состояния. Подходящие пути включают парентеральный, внутривенный, трансдермальный, вагинальный, назальный, сублингвальный, легочный и т.п.

[0025] Термин "бессимптомный" означает, что пациент сообщает, что он/она не имеет остающихся инвалидизирующих симптомов продолжительного mTBI. В то время как некоторые легкие симптомы могут сохраняться, инвалидизирующие симптомы, такие как, только в качестве неограничивающего примера, инвалидизирующие головные боли, двоение в глазах, неясное зрение, тошнота, мигрени и помутнение сознания, проходят. В некоторых случаях, пациенты способны возобновить основную часть, или даже всю их повседневную или нормальную активность.

[0026] Термин "инвалидизирующий", относящийся к mTBI, означает, что один или несколько симптомов этого mTBI являются такими, что пациент неспособен осуществлять привычную для него или нее деятельность.

[0027] Клинически, травматическое повреждение головного мозга может быть оценено как легкое, умеренное или тяжелое, исходя из переменных TBI, которые включают длительность потери сознания (LOC), шкалу комы Глазго (GCS) и посттравматическую стрессовую амнезию (см., например, Levin et al., "The Galveston Orientation and Amnesia Test: a practical scale to assess cognition after head injury," J Nervous Mental Dis 167: 675-84 (1979); Holm et al., "J. Neurotrauma task force on mild traumatic brain injury of the WHO Collaborating Centre. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury," J Rehabil Med 37:137-41 (2005)). Например, травма головного мозга может быть классифицирована как легкое повреждение головного мозга, когда пациент имеет показатель GCS 13-15, посттравматическую амнезию менее 1 суток и/или LOC от 0 до 30 минут.

[0028] Термин "продолжительное mTBI" (иногда обозначаемое как "плохо разрешившееся mTBI") означает, что один или несколько симптомов mTBI не разрешились через от нескольких суток до недель после первоначального повреждения, так что пациент остается инвалидизированным. В одном варианте осуществления один или несколько из симптомов mTBI сохраняются в течение по меньшей мере 7 суток после травмы. Однако продолжительный mTBI не следует путать с PCS, в случае которого

длительность симптомов является значительно большей (как правило, приблизительно 30 суток или более), чем при продолжительном mTBI.

Способы

[0029] Способы, описанные в настоящем описании, лечат пациентов, у которых диагностировано наличие продолжительного mTBI. Такой диагноз и выбор или идентификация таких пациентов могут быть осуществлены, исходя из длительности инвалидизирующих симптомов mTBI, например, по меньшей мере 3, 4, 5, 6 или 7 суток после травмы, после которой возникло mTBI, без диагноза PCS. Многие пациенты, которые страдают от mTBI не обращаются за немедленным медицинским лечением, и обращаются за ним только тогда, когда инвалидизирующие симптомы этого mTBI не разрешаются со временем.

[0030] В отличие от пациентов, которых лечат сразу после mTBI, у пациентов, страдающих от продолжительного mTBI, продолжает быть неустранимым биологический каскад неблагоприятных явлений в головном мозге. Такие явления включают не подвергнутое лечению воспаление в головном мозге вследствие, например, метаболического расстройства, нейронального повреждения или воспаления, ассоциированного со сверхпродукцией активных форм кислорода (ROS). Настоящее изобретение направлено как на необходимость уменьшения инвалидизирующих симптомов у пациента, так и на эти неустранимые неблагоприятные явления.

[0031] Способы, описанные в настоящем описании, кроме того, относятся к лечению пациентов, имеющих mTBI, грелином или его вариантом, путем введения многократных доз (введений) и/или в течение нескольких суток. В некоторых вариантах осуществления mTBI представляет собой острое mTBI. В некоторых вариантах осуществления mTBI представляет собой продолжительное mTBI. В некоторых вариантах осуществления mTBI представляет собой PCS. В некоторых вариантах осуществления mTBI не является острым mTBI. В некоторых вариантах осуществления mTBI не является PCS.

[0032] В способах, описанных в настоящем описании, грелин или его вариант вводят в качестве однодневного лечения и/или путем ежедневного введения грелина на протяжении нескольких дней подряд после постановки диагноза.

[0033] Для продолжительного mTBI такое лечение может быть начато по меньшей мере через 3 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 4 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 5 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 6 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 7 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 8 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 9 суток

после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 10 суток после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 2 недели после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают по меньшей мере через 4 недели после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 3 сутками и приблизительно 30 сутками после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 3 сутками и приблизительно 30 сутками после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 4 сутками и приблизительно 30 сутками после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 7 сутками и приблизительно 30 сутками после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 7 сутками и приблизительно 28 сутками после mTBI. В некоторых вариантах осуществления лечение грелином или вариантом начинают между приблизительно 7 сутками и приблизительно 21 сутками после mTBI. Количество суток может представлять собой любую величину или поддиапазон указанных диапазонов, включая их конечные значения.

[0034] В некоторых вариантах осуществления вводят грелин или композицию, содержащую грелин. В некоторых вариантах осуществления вводят вариант грелина или композицию, содержащую вариант грелина.

[0035] Грелин или его вариант можно вводить путем однократного введения или нескольких введений в течение дня или нескольких дней. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 1 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 2 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 3 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 4 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 5 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 6 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 7 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 8 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 9 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 10 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по

меньшей мере 11 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 12 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 13 суток. В одном варианте осуществления грелин или его вариант можно вводить каждые сутки в течение по меньшей мере 14 суток. В некоторых случаях ежедневное введение грелина или варианта продолжают в течение вплоть до 14 суток. В одном из вариантов осуществления грелин или вариант можно вводить каждые сутки в течение от 1 до 14 суток. В одном из вариантов осуществления грелин или вариант можно вводить в течение более чем 14 суток. В одном из вариантов осуществления грелин или вариант можно вводить до тех пор, пока один или несколько симптомов mTBI (или продолжительного mTBI или PCS) не разрешатся. В одном из вариантов осуществления грелин или вариант можно вводить непрерывно (например, с использованием трансдермального пластыря) в течение от 1 до 14 суток или более.

[0036] В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить по меньшей мере один раз в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить по меньшей мере два раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить по меньшей мере 3 раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить по меньшей мере 4 раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить по меньшей мере 5 раз в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить один раз в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить два раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить 3 раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить 4 раза в сутки. В одном варианте осуществления грелин или вариант можно вводить 5 раз в сутки.

[0037] В настоящее время, пациентов с острым mTBI выписывают домой после того, как врач определил, что mTBI не несет в себе немедленного риска. Напротив, пациентов, имеющих продолжительный mTBI, например, не разрешившиеся симптомы, которые длятся сутки, недели или месяцы после первоначального повреждения, лечат, исходя из имеющихся симптомов. В одном из вариантов осуществления предусматривается способ лечения продолжительного mTBI, например, лечение, которое проводят значительно позже после острого повреждения, и где первичные неблагоприятные явления в головном мозге остаются неустранимыми. Эти способы можно применять на практике по схеме дозирования, которая требует ежедневного введения грелина в течение одних или нескольких суток, чтобы как смягчить инвалидизирующие симптомы mTBI, так и устранить неблагоприятное состояние головного мозга.

[0038] В одном варианте осуществления для лечения выбирают пациента, имеющего продолжительное mTBI. В одном варианте осуществления выбирают пациента, имеющего один или несколько симптомов (например, инвалидизирующих симптомов) mTBI по меньшей мере через 3 суток после травмы. В одном варианте осуществления

выбирают пациента, имеющего один или несколько симптомов (например, инвалидизирующих симптомов) mTBI по меньшей мере через 4 суток после травмы. В одном варианте осуществления выбирают пациента, имеющего один или несколько симптомов (например, инвалидизирующих симптомов) mTBI по меньшей мере через 5 суток после травмы. В одном варианте осуществления выбирают пациента, имеющего один или несколько симптомов (например, инвалидизирующих симптомов) mTBI по меньшей мере через 6 суток после травмы. В одном варианте осуществления выбирают пациента, имеющего один или несколько симптомов (например, инвалидизирующих симптомов) mTBI по меньшей мере через 7 суток после травмы.

[0039] В некоторых вариантах осуществления выбирают пациента, имеющего острое mTBI. В некоторых вариантах осуществления выбирают пациента, который не имеет острое mTBI (например, по меньшей мере через 3, например, по меньшей мере через 7, суток после травмы). В некоторых вариантах осуществления выбирают пациента, имеющего PCS. В некоторых вариантах осуществления выбирают пациента, у которого не диагностировано наличие PCS.

[0040] В одном варианте осуществления предусматривается набор из частей, содержащий множество композиций грелина в единичных дозах, маркированных, имеющих этикетку или иным образом идентифицированных как предназначенные для введения по некоторой схеме лечения. В одном варианте осуществления концентрация для композиции грелина в однократной дозе является одинаковой на протяжении периода лечения. В другом варианте осуществления концентрация грелина снижается или сокращается от первой дозы до последней дозы в течение периода по меньшей мере 1, 2 или 3 суток, предпочтительно по меньшей мере 5 суток и более предпочтительно по меньшей мере 7 суток. В одном из вариантов осуществления концентрация грелина снижается от первой дозы до последней дозы, так что последняя доза имеет концентрацию грелина, которая составляет не более 50% от первой дозы.

[0041] В одном варианте осуществления концентрация грелина изменяется по меньшей мере два раза в ходе периода лечения. Пример изменений концентрации грелина приведен в таблице 1.

Таблица 1

Пример	Грелин концентрация каждый день после начала лечения						
	1	2	3	4	5	6	7
A	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
B	100%	100%	100%	--	--	--	--
C	100%	90%	80%	70%	60%	50%	50%
D	100%	80%	60%	50%	50%	--	--
E	100%	90%	90%	80%	--	--	--
F	100%	80%	60%	--	--	--	--

[0042] В одном варианте осуществления mTBI диагностируют с использованием

одного или нескольких диагностических устройств или протоколов. В одном варианте осуществления способы, описанные в настоящем описании, используют совместно с одним или несколькими протоколами лечения. Например, потенциальное повреждение головного мозга может быть диагностировано и/или может быть подвергнуто мониторингу с использованием BTrackS™ System (balancetrackingsystems.com/; Balance Tracking Systems Inc.), с использованием NFL Concussion Tool, "sports concussion assessment tool" ("SCAT-2"; static.nfl.com/static/content/public/photo/2014/02/20/0ap2000000327062.pdf, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме) или других сходных инструментов, используемых NHL, NBA, FIFA, лигами и союзами Регби, организаций по боксу и т.д. Примеры включают SCAT-3, ImPACT, ICD-10, nPITEST, оценку острого сотрясения мозга ("ACE"), King-Devick и т.п. В других способах диагностики и оценки могут использоваться сывороточные биомаркеры (Glial Fibrillary Acid Protein (GFAP); см., например, Mannix et al., "Serum Biomarkers Predict Acute Symptom Burden in Children after Concussion: A Preliminary Study," *J Neurotrauma* 31:1072-1075 (Jun. 1, 2014), который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме), радиологическая визуализация, самостоятельное предоставление сведений, акселерометры (например, в шлемах) и т.п.

[0043] В одном варианте осуществления индивидуум, которому вводят грелин или вариант, как описано в настоящем описании, может продемонстрировать улучшение по одному или нескольким инструментам оценки, когда оценку проводят до, в ходе и/или после введения. Можно использовать любой подходящий инструмент, как будет понятно специалисту в данной области. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение количества симптомов и/или тяжести подострого сотрясения мозга. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение в соответствии с опросником для оценки симптомов после сотрясения мозга (PCSS) (доступен на: hawaiiiconcussion.com/downloads/Post-Concussion-Symptom-Scale.pdf, который включен в настоящем описании в качестве ссылки в полном объеме). PCSS может использоваться в качестве общего показателя нагрузки симптомами. Представляющими интерес показателями могут быть количество симптомов и тяжесть в какой-либо момент времени до, в ходе и/или после лечения.

[0044] В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение качества жизни. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение показателя качества жизни после травмы головного мозга (QOLIBRI) (Qolibri. Quality of Life Assessment for TBI. Доступен на: qolibrinet.com, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме). QOLIBRI является инструментом из 37 положений, специально разработанным для оценки связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) индивидуумов после травматического повреждения головного мозга.

[0045] В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение показателя общей оценки состояния пациента (PGAS). В этом инструменте может использоваться

визуальная аналоговая шкала (VAS), чтобы просто провести глобальную оценку пациентами их симптомов посредством вопроса "Как бы вы оценили действие ваших симптомов на то, как вы себя чувствуете, и на свою способность к деятельности сегодня?".

[0046] В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение когнитивной функции. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение согласно BrainCheck. См., Yang, S., et al., Diagnostic accuracy of tablet-based software for the detection of concussion. PLoS One, 2017. 12(7): p. e0179352, которая включена в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение одного или нескольких результатов тестов, проведенных посредством BrainCheck. BrainCheck является подтвержденным цифровым инструментом оценки, облегчающим диагностику легкого когнитивного расстройства. Инструмент включает набор из 7 тестов для определения познавательной способности, времени реакции и равновесия. BrainCheck представляет собой медицинское устройство класса II согласно FDA. Оценка посредством BrainCheck включает координационный тест на равновесие, измеряющий статическое и динамическое равновесие с использованием Ebbinghaus Illusion, теста замены цифр символами на общую когнитивную функцию, теста Фланкера для определения зрительного внимания, эффекта Струпа, определяющего время реакции, Trails A&B, измеряющего зрительное внимание и тестов переключения задач и воспроизведения для определения немедленной и отложенной памяти. Все алгоритмы оценки сравнивают результаты тестов с нормативным соответствующим возрасту набором данных.

[0047] В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок более чем приблизительно на 10%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок более чем приблизительно на 15%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок более чем приблизительно на 20%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок более чем приблизительно на 25%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок более чем приблизительно на 30%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 35%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 40%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 45%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 50%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 60%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 70%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет

улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 80%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой или нескольких из оценок более чем приблизительно на 90%. В одном варианте осуществления индивидуум имеет улучшение любой одной или нескольких из оценок на вплоть до приблизительно 100%. Улучшение может происходить между любыми двумя моментами времени, например, до, в ходе и/или после введения грелина или варианта.

Фармацевтические композиции

[0048] Грелин или его вариант можно вводить в терапевтически эффективном количестве посредством любого из принятых способов введения, пригодных для доставки пептида. Фактическое количество грелина или его варианта зависит от многочисленных факторов, таких как тяжесть симптомов, подвергаемых лечению, возраст и относительное состояние здоровья индивидуума, путь и форма введения и другие факторы, хорошо известные специалисту в данной области.

[0049] Эффективное количество или терапевтически эффективное количество или доза грелина или его варианта относятся к количеству, которое приводит к уменьшению инвалидизирующих симптомов у пациента. Конкретные дозировки могут варьироваться в некотором диапазоне в зависимости от используемой дозированной формы и/или используемого пути введения. Точный состав, путь введения, дозировка и интервал между дозированиями должны выбираться в соответствии со способами, известными в данной области, с учетом специфики состояния индивидуума.

[0050] В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 10 нг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 10 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 20 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 30 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 40 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 50 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 60 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 70 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в

сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 80 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 90 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 100 мкг/кг до приблизительно 1 мг/кг в сутки. В одном варианте осуществления эффективное количество грелина или его варианта находится в диапазоне от приблизительно 10 мкг/кг до приблизительно 0,1 мг/кг в сутки. Эффективное количество может представлять собой любую величину или поддиапазон в пределах указанных диапазонов, включая конечные значения.

[0051] Настоящее изобретение не ограничивается какой-либо конкретной композицией или фармацевтическим носителем, поскольку они могут варьироваться. Как правило, грелин или его вариант вводят в качестве фармацевтических композиций посредством любого одного из следующих путей: пероральное, системное (например, трансдермальное, интраназальное или посредством суппозитория) или парентеральное (например, внутримышечное, внутривенное или подкожное) введение. В некоторых вариантах осуществления введение является парентеральным с использованием режима дозирования, который может быть скорректирован, как описано выше. Другие фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, капсул, полутвердых веществ, порошков, составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей или любых других подходящих композиций.

[0052] Фармацевтические дозированные формы соединения по настоящему изобретению могут быть произведены любым из способов, хорошо известных в данной области, например, таким как общепринятые процессы смешения, просеивания, растворения, плавления, гранулирования, дражирования, таблетирования, суспендирования, экструзии, распылительной сушки, растирания, эмульгирования, (нано-/микро-) инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Как отмечалось выше, композиции по настоящему изобретению могут включать один или несколько физиологически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают переработку активных молекул в препараты для фармацевтического применения.

[0053] Как отмечалось ранее, одна фармацевтическая композиция для применения в способах, описанных в настоящем описании, представляет собой стерильную водную композицию, такую как композиции, пригодные для внутривенной или внутримышечной инъекции. В одном варианте осуществления такие композиции предварительно загружены в шприцы для применения врачом или пациентом. Предпочтительно, шприцы помещают в контейнер и обозначают, маркируют или иным образом идентифицируют как предназначенные для применения в конкретный день. Например, в режиме лечения из 7 суток идентификационная информация для каждого шприца указывает, что он предназначен для 1 суток или 2 суток и т.д.

[0054] Альтернативно фармацевтическая композиция может иметь форму

трансдермального пластыря, который обеспечивает непрерывное высвобождение грелина или его варианта в количествах, так чтобы содержимое, доставляемое в конкретный день, представляло собой эффективное количество, как описано выше. Учитывая, что грелин имеет время полужизни в сыворотке приблизительно 30 минут, непрерывное высвобождение обеспечивает непрерывное присутствие в сыворотке, а также в головном мозге.

[0055] Когда введение грелина проводят посредством трансдермального пластыря, может использоваться один или несколько пластырей. В предпочтительном варианте осуществления использует несколько пластырей, где каждый пластырь идентифицирован как предназначенный для применения в конкретный день лечения. Каждый пластырь может содержать одну и ту же дозировку грелина или его варианта или дозировку можно снижать, как описано ранее.

[0056] Когда используют один пластырь, пластырь может быть изготовлен так, чтобы обеспечить одинаковую дозу в сутки грелина или его варианта. Альтернативно пластырь может быть изготовлен так, чтобы обеспечивать снижение дозировки грелина или его варианта на протяжении периода лечения.

[0057] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к набору, содержащему множество композиций грелина в однократных дозах, причем каждая композиция маркирована, обозначена или иным образом идентифицирована как предназначенная для введения по схеме лечения. В одном варианте осуществления концентрация каждой композиции грелина в однократной дозе снижается от первоначальной первой дозы до конечной дозы на протяжении периода, составляющего по меньшей мере 3 суток, предпочтительно по меньшей мере 5 суток и более предпочтительно по меньшей мере 7 суток. В предпочтительном варианте осуществления концентрация грелина снижается от первой дозы до последней дозы, так что последняя доза имеет концентрацию грелина, которая составляет не более 50% от первой дозы.

Пример

[0058] Приведенный ниже пример иллюстрирует, как может использоваться настоящее изобретение.

Пример 1 - Лечение продолжительного mTBI

[0059] Лекарственный продукт предоставляют в 5-мл прозрачном флаконе из борсиликатного стекла с пробкой из бутилкаучука (покрытой пленкой из фторсодержащей смолы), в качестве стерильного лиофилизированного порошка или лепешки, эквивалентных 14 мг ОХЕ-103 в качестве активного ингредиента, с сахарозой (неактивный ингредиент). Используют соответствие плацебо и разбавителя.

[0060] Лекарственный продукт ОХЕ-103, плацебо и разбавитель хранят охлажденными при от 2°C до 8°C (от 35,6°F до 46,4°F). Восстановленный ОХЕ-103 для п/к введения 14 мг (в 5-мл флаконах для многократного применения) является стабильным в течение вплоть до 14 суток при 10°C или в течение вплоть до 3 суток при хранении при 25°C/1000 Люкс. Восстановленный лекарственный продукт (и плацебо) хранят

охлажденным при от 2°C до 8°C (от 35,6°F до 46,4°F).

[0061] Проводят пилотное испытание для лечения подострого сотрясения мозга грелином (ОХЕ-103). Группу лечения (ОХЕ-103) сравнивают с группой плацебо рандомизированным двойным слепым образом, и сравнение проводят с использованием оценки симптомов на основе собственного сообщения, опросников о качестве жизни, компьютеризованного тестирования когнитивной функции для оценки исполнительных функций, памяти и скорости обработки информации, и оценки равновесия с помощью акселерометра. Поисковая природа этого испытания не является достаточной мощной для обеспечения статистически значимых исходов, однако позволяет обнаружить тенденции у индивидуумов и между группами, предусматривает сравнение со стандартными тестами нейрокогнитивных функций и обеспечивает оценку размера выборки для последующих испытаний на людях с персистирующими связанными с сотрясением мозга симптомами.

[0062] Настоящее испытание имеет высокое клиническое значение и является первым испытанием для тестирования грелина в качестве способа терапии подострого сотрясения мозга.

Конкретные цели:

[0063] Описание изменения степени тяжести симптомов при подостром сотрясении мозга в двух группах. Включают максимум 50 индивидуумов, однако включение останавливают, если каждая из групп имеет 20 участников, у которых диагностированы длительные симптомы сотрясения мозга ≤ 28 суток после травмы, которые завершили испытание. Пациентов рандомизируют 1:1 в группу плацебо против ОХЕ-103. Для определения степени тяжести симптомов в качестве общего показателя используют опросник для оценки симптомов после сотрясения мозга (PCSS). Количество симптомов и их тяжесть в каждый момент времени также являются представляющими интерес показателями. Кроме того, индивидуумов просят идентифицировать и ранжировать 4 вызывающих наибольшее беспокойство симптомов. Без связи с теорией, полагают, что изменения этих вызывающих наибольшее беспокойство симптомов имеет более высокую корреляцию с улучшением качества жизни. Проводят визуальное сравнение изменения в двух группах. Клинически значимым считается изменение 20%. Эта основная цель предназначена для установления изменения симптомов между 1 сутками и 14 сутками.

[0064] Описание изменения качества жизни между двумя группами. Эта цель определяет одну из вторичных задач. Для этого проводят оценку показателя качества жизни после травмы головного мозга (QOLIBRI) и показателя общей оценки состояния пациента (PGAS). Изменение 20% считают клинически значимым. Основной задачей в рамках этой цели является оценка изменения между сутками 1 и сутками 14.

[0065] Описание корреляции между изменением степени тяжести симптомов и качеством жизни. Эта цель является поисковой целью. Без связи с теорией, полагают, что улучшение степени тяжести симптомов коррелирует с улучшением показателей качества жизни. Это может быть более очевидным при сопоставлении между изменением 4

вызывающих наибольшее беспокойство симптомов и показателями качества жизни. Эта цель предназначена для установления данной корреляции между сутками 1 и 14.

[0066] Описание изменений между степенью тяжести симптомов и качеством жизни в различные моменты времени. Эта цель является поисковой целью. Данные получают на 21 и 45 сутки для обеспечения сравнений в более поздние моменты времени. Их можно использовать для описания изменений этих показателей в разные моменты времени после введения ОХЕ-103. Полагают, что эффекты ОХЕ-103 являются длительными и, таким образом, ухудшения после введения не должно произойти. Данные сравнивают сутки 14 с сутками 21 и 45.

[0067] Описание изменений когнитивной функции между двумя группами. Эта цель определяет вторичную задачу. Улучшение когнитивной функции может коррелировать с лежащим в основе этого улучшением нейрональной функции. Когнитивную функцию оценивают с использованием BrainCheck, цифрового инструмента оценки, с определенными интервалами. Этот инструмент применяют с использованием iPad, и он может применяться в клинике под наблюдением проводящего испытание персонала, а также дома индивидуумом.

Польза/риск в испытании

[0068] Польза: в настоящее время покой является основным способом лечения сотрясения мозга. Способы терапии, которые могут быть назначены позднее (отсутствует согласованность в отношении того, когда их начинать - имеют тенденцию к варьированию от пары недель после травмы до пары месяцев) включают физическую/вестибулярную терапию (однако это отнимает время и первоначально может спровоцировать симптомы), и симптоматическое лечение симптомов лекарственными средствами. Эффективность этих лекарственных средств в отношении обеспечения потенциального лечения первичных метаболических изменений против чисто симптоматического облегчения неизвестна. Кроме того, каждое медикаментозное лечение имеет потенциальные неблагоприятные явления. Предоставление безопасного лечения, которое является эффективным в отношении снижения симптомов, повышения качества жизни и потенциального обеспечения лечения первичной нейрометаболической дисфункции, может быть инновационным и изменить современную парадигму лечения сотрясения мозга.

[0069] Риски: предшествующие испытания показали, что ОХЕ-103 является довольно безопасным. Это испытание поможет подтвердить профиль безопасности в данной клинической выборке. Длительное применение грелина может привести к повышению аппетита, повышению массы тела и ожирению [16]. Однако авторы снизят этот риск путем применения ОХЕ-103 в течение короткого периода времени, и будут определять показатели массы тела с интервалами раз в неделю в ходе лечения лекарственным средством.

Включение/исключение:

[0070] Индивидуумами являются как мужчины, так и женщины, в возрасте 18-55

лет с сотрясением мозга в результате прямого или непрямого удара, вращения или хлыстовой травмы головы или тела. Их включают в пределах 28 суток после травмы. Индивидуумов подвергают скринингу в течение 7 суток для установления стабильности их симптомов перед лечением. Индивидуумы имеют показатель тяжести симптомов ≥ 20 или выше в момент рандомизации (окончание скрининга) для уменьшения ожидаемой степени (количество и тяжесть) самопроизвольного разрешения симптомов до завершения испытания. Индивидуумов исключают, если в ходе скрининга они демонстрируют 1) повышение тяжести симптомов или количества симптомов при двух последовательных оценках при скрининге или 2) снижение $\geq 20\%$ тяжести симптомов или количества симптомов.

[0071] Индивидуумов с ранее существующими неврологическими состояниями, отличными от mTBI (включая когнитивную дисфункцию) исключают. Индивидуумов, которых лечили донепезилом (Арицепт) и/или мемантином (Наменда) после TBI, исключают.

[0072] Индивидуумы, которым проводят другую сопутствующую медикаментозную терапию, физическую терапию или другие способы лечения, связанные с их текущим TBI, являются пригодными 1) если они удовлетворяют критериям включения, связанным с отсутствием улучшения в ходе периода скрининга и 2) если такое лечение начали по меньшей мере за 7 суток до включения и скрининга. Индивидуумов, которые неспособны проводить себе инъекцию самостоятельно, исключают. В конечном итоге, участие индивидуума в испытании определяется мнением врача в испытании.

Методики испытания:

Общая схема испытания:

[0073] В настоящем описании описана рандомизированная двойная слепая плацебо-контролируемая схема, где 40 индивидуумов случайным образом распределяют либо в группу плацебо, либо в группу лечения OXE-103. Авторы изобретения проводят рандомизацию с использованием базы данных RedCap. Данная база данных организована так, чтобы информация о распределении в ходе рандомизации была доступна только участвующей в испытании аптеке. От всех индивидуумов получают информированное согласие, и скрининговый период начинается в пределах 28 суток после травмы. Перед рандомизацией и началом лечения в испытании имеется скрининговый период, который составляет 7 суток, для обеспечения оценки стабильности степени тяжести симптомов. Этот период скрининга должен начаться не позднее чем через 28 суток после травмы. Начиная с 1 суток (окончание периода скрининга), в группе лечения вводят OXE-103 40 мкг/кг п/к два раза в сутки посредством самостоятельной инъекции и в группе плацебо проводят инъекцию плацебо п/к два раза в сутки. Исследуемое лекарственное средство и плацебо хранится и распространяется участвующей в испытании аптекой. Индивидуумам предоставляют 8-дневный запас шприцов, в которые предварительно заполнены OXE-103 или плацебо. В каждой группе дают 2-й набор шприцов с OXE-103 или плацебо при посещении на 7 сутки. Не проводят способов терапии, отличных от OXE-103, в ходе

периода испытания в течение 14-суток в какой-либо из групп. После завершения лечения в течение 14 суток либо плацебо, либо ОХЕ-103, начиная с посещения на 14 сутки можно начинать введение других лекарственных средств и проведение других способов терапии в каждой из групп при необходимости.

[0074] Обучение индивидуумов

[0075] Индивидуумам предоставляют инструкции по самостоятельному п/к введению ОХЕ-103 и плацебо. Индивидуумов обучают самостоятельному инъекционному введению, и они должны продемонстрировать способность самостоятельно ввести первую дозу исследуемого лекарственного средства в исследовательском центре. Альтернативно, если индивидуума сопровождает заслуживающий доверия и имеющий желание член семьи, этого индивидуума обучают вводить исследуемое лекарственное средство индивидууму, и требуют, чтобы он продемонстрировал способность к этому в исследовательском центре. Если ни самостоятельное введение, ни введение членом семьи неосуществимо, индивидуум считается непригодным для участия в испытании. Индивидуумов инструктируют хранить лекарственное средство/плацебо в соответствии с параметрами. Член исследовательской команды документирует место хранения для каждого включенного в испытание индивидуума. Индивидуумов просят инъектировать первую дозу утром после приема пищи. Вторую дозу вводят вечером, также после приема пищи.

[0076] Набор пациентов:

[0077] Пациентов, удовлетворяющих критериям включения/исключения из испытания, идентифицируют и приглашают участвовать в испытании. Если они заинтересованы, члены исследовательской команды встречаются с пациентами для более подробного обсуждения испытания. Просят подписать информированное согласие, индивидуумов подвергают скринингу в отношении рисков и других критериев исключения.

[0078] Отсев: это испытание является пилотным, и не существует предшествующих данных в качестве основы для оценки отсева для этого испытания. Любой участник испытания, который отзывает согласие или прекращает испытание в ходе периода испытания, составляющего 28 суток, или который не соблюдает успешно протокол, требующий дозирования в течение 14 суток, может быть заменен для обеспечения 40 индивидуумов, которые завершили протокол.

[0079] Целевая длительность: целевая длительность терапевтического вмешательства с ОХЕ-103 составляет две недели. Общее вовлечение в испытание, включающее оценку при скрининге и в ходе наблюдения, составляет 8 недель.

Результаты и инструменты испытания:

[0080] Уменьшение симптомов (ЦЕЛЬ 1): Основной целью авторов изобретения является описание с использованием PCSS изменения количества и/или тяжести симптомов при подостром сотрясении мозга при лечении ОХЕ-103 на 1 и 15 сутки. Также авторы изобретения получают данные на 21 и 44 сутки для потенциального описания

долговременных изменений и потенциального длительного воздействия (ЦЕЛЬ 4).

[0081] Индивидуумы заполняют PCSS в следующие моменты времени [17]: при подписании согласия (показатель должен быть ≥ 20) (сутки -7), в середине скринингового периода (сутки -3), перед распределением на группы лечения (показатель должен быть ≥ 20) (сутки 1), а также на сутки 4, 8, 11, 15, 21 и 44. Индивидуумов инструктируют записывать их симптомы в одно и то же время дня для каждого момента времени оценки. Может существовать окно, составляющее два часа, в любую сторону (например, 12:00 +/- 2 ч). PCSS регистрируют посредством анкеты RedCap. PCSS представляет собой сообщаемую самостоятельно оценку 22 симптомов с использованием шкалы Лайкерта в диапазоне 0-6, причем 0 указывает на отсутствие затруднений в отношении указанного симптома и оценка 1-6 соответствует затруднению в отношении симптома от легкого до тяжелого. Надежность и достоверность PCSS тщательно документируют [18-20]. Также индивидуумов просят ранжировать их 4 наиболее обременительных симптома (4 MBS) на 1 сутки и анализируют их по отдельности. Как указано в Конкретных целях, целью этого испытания является сбор данных, которые могут дополнительно прояснить клинические конечные показатели, которые могут использоваться для более крупных испытаний фазы 2 и возможно приведут к установлению ключевых конечных показателей для предрегистрационных испытаний фазы 3. Оценка 22 симптомов предназначена для охвата полного спектра связанных с сотрясением мозга симптомов в группах когнитивных, эмоциональных и соматических симптомов. В этом отношении, PCSS является особенно пригодным для диагностики и мониторинга выздоровления пациентов после травмы. Однако, вследствие количества симптомов в группах когнитивных, эмоциональных и соматических симптомов, разрешение нескольких легких симптомов может приводить к изменению общего показателя симптомов с относительно незначительным клиническим влиянием на благополучие пациента. В ответных данных до IND, уже полученных от FDA, отмечается, что эффективная терапия сотрясения мозга должна влиять на то, как пациент себя чувствует или функционирует. Путем включения специфического анализа ощущаемых пациентом 4MBS, вероятно, можно будет сопоставить показатели симптомов с показателями качества жизни, также используемыми в испытании. Время заполнения PCSS оценивается как 5 минут.

[0082] Качество жизни (ЦЕЛЬ 2): Вторичной целью является изучение изменения качества жизни при лечении подострого сотрясения мозга. Без связи с теорией полагают, что OXE-103 будет уменьшать симптомы при сравнении суток 1 и 15 и, таким образом, улучшать качество жизни при оценке по 1) шкале качества жизни после травмы головного мозга (QOLIBRI) и 2) PGAS.

[0083] QOLIBRI представляет собой инструмент из 37 положений, специально разработанный для оценки связанного со здоровьем качества жизни (HRQoL) у индивидуумов после травматического повреждения головного мозга [21]. Он встроен в опросник RedCap Survey, который может быть заполнен онлайн. Поскольку он был разработан для ТБИ в качестве инструмента HRQoL, специфического для заболевания или

состояния, ожидается, что он будет более чувствительным, чем типичные инструменты для оценки качества жизни. QOLIBRI был разработан международной специальной группой в двух многоязычных испытаниях, вовлекающих 2000 индивидуумов после ТБИ. Применение ТБИ-специфической оценки HRQoL может выявить эффекты вмешательств путем определения физических, психологических, повседневных и психологических изменений, типичных для ТБИ. Считается, что повышение/снижение QOLIBRI на 20% соответствует улучшению.

[0084] Кроме того, в этом испытании используют PGAS. В данном инструменте используется визуальная аналоговая шкала (VAS) для проведения простой общей оценки пациентами их симптомов посредством вопроса "Как бы вы оценили эффект ваших симптомов на то, как вы себя чувствуете или на свою деятельность сегодня?". Пациентов инструктируют использовать инструмент-ползунок в RedCap для оценки эффектов их симптомов от 0 до 10 (причем 0 соответствует отсутствию эффекта и 10 соответствует наихудшему эффекту). Считается, что повышение/снижение PGAS на 20% является улучшением.

[0085] Показатели QOL получают на 1, 4, 8, 11, 15, 21 и 44 сутки. Время заполнения оценивают как 15 минут.

[0086] Тестирование когнитивных функций (ЦЕЛЬ 5): Показатель вторичного конечного результата является суммирование изменение когнитивной функции в 2 группах. Без связи с теорией, полагают, что механизм действия OXE-103 позволит улучшить когнитивную функцию.

[0087] Индивидуумы будут проходить компьютеризованное нейрокогнитивное тестирование на iPad с использованием BrainCheck [22]. BrainCheck является валидированным цифровым инструментом оценки, облегчающим диагностику легкого когнитивного нарушения. Инструмент проводит набор из 7 тестов для определения познавательной способности, времени реакции и равновесия. BrainCheck представляет собой медицинское устройство класса II согласно FDA. Оценка BrainCheck включает балансировочный тест на координацию, определяющий статическое и динамическое равновесие с использованием Ebbinghaus Illusion, тест замены цифр символами на общую когнитивную функцию, тест Фланкера, определяющий зрительное внимание, эффект Струпа, определяющего время реакции, Trails A&B, определяющий зрительное внимание и тесты на переключение задач и воспроизведение для определения немедленной и отложенной памяти. Все алгоритмы оценки сравнивают результаты тестов с нормативным соответствующим возрасту набором данных. Все эти тесты представляют собой простые видеоигры, которые не требуют специальных навыков и ожидается, что не они не вызовут дискомфорта. Общее время прохождения этого набора тестов оценивается как 15 минут. BrainCheck будет проводиться в клинике на 1, 7, 14 и 45 сутки; и его будет проходить индивидуум дома на 3, 10 и 21 сутки. После завершения всех процедур исследования индивидуумам будут вручены iPad для компенсации затрат их времени. Если индивидуум отказывается от участия в испытании, его попросят вернуть iPad исследовательской

команде.

[0088] Электронные данные PHI хранятся на совместимых с HIPAA серверах. Все компьютеры защищены паролями. Доступ на сервер ограничен исследовательской командой и представителями ИТ. Доступ к специфическим данным испытания и информационному взаимодействию, касающемуся испытания, ограничен PI и персоналом PI, персоналом испытания, ответственными лицами спонсора испытания и соответствующими регулирующими учреждениями. Данные исследований добавляются в медицинские карты индивидуумов.

[0089] Amazon work servers (AWS) имеют налаженную организацию по информационной безопасности, управляемую командой AWS и возглавляемую руководителем по информационной безопасности AWS (CISO).

[0090] AWS удовлетворяет критериям безопасности, доступности и конфиденциальности American Institute of Certified Public Accountants (AICPA) TSP Section 100, Trust Services Principles and Criteria for security, availability, processing, integrity, confidentiality, and privacy.

[0091] BrainCheck использует совместимые с AWS HIPAA службы и включает подтверждение третьей стороной, что:

- AWS соответствует руководству по применению контроля безопасности облачно-ориентированной информации ISO 27017, которое дополняет руководство ISO 27002 и стандарт ISO 27001.

- AWS соответствует международно признанному стандарту методического руководства по контролю безопасности и всеобъемлющему контролю безопасности ISO 27001 в соответствии с методическим руководством ISO 27002

- AWS соответствует руководству по применению для контроля, применимого для защиты общественных облачных идентифицирующих персональных данных (PII) ISO 27018, которое дополняет руководство ISO 27002 и стандарт ISO 27001.

[0092] Информация, которая будет передаваться из приложения, ограничивается кодом индивидуума, ответами на опросник и временными метками ответов на опросник. Никакие данные о положении передаваться не будут. Поставщику не будет позволено пытаться реидентифицировать индивидуумов.

Статистический анализ:

[0093] Данное пилотное испытание описывает изменения, наблюдаемые в двух группах: плацебо против OXE-103. Поскольку испытание является поисковым, анализ фокусируется на описательной сравнительной статистике, но не на заранее заданных статистически значимых первичных показателях. Данные используют для применения в вычислении мощности и определения подходящих клинических конечных показателей для дальнейших клинических испытаний. Будут проводить анализ данных исходного уровня и в дни испытания 1, 4, 8, 11, 15, 21 и 44.

[0094] Основной задачей является определение доли индивидуумов (отвечающих), которые имеют клинически значимую пользу при определении по снижению на 20% как

количества, так и тяжести связанных с сотрясением мозга симптомов. Связанные с сотрясением мозга симптомы определяют с использованием PCSS из 22 симптомов. Тяжесть каждого из 22 симптомов оценивается пациентом по 7-бальной шкале Лайкерта. Эту шкалу широко применяют для оценки пациентов с сотрясением мозга/mTBI [18, 19].

[0095] Кроме того, для контроля эффекта изменений клинически незначительных симптомов на общее количество и тяжесть согласно PCSS, данные анализируют на основе изменения 4MBS для каждого индивидуума. Этот типа анализа используется для оценки сообщаемых пациентом конечных показателей в отношении мигрени, и обсуждается методическом документе FDA (Dodick et al. 2018, Migraine 2018 FDA).

[0096] В руководстве FDA до IND в отношении клинических испытаний OXE-103 рекомендуется, чтобы *"конечный результат был истолкован таким образом, чтобы удостовериться, что изменение результата указывает на значительное улучшение того, как пациент себя чувствует или осуществляет деятельность, которое является эффектом лечения, специфического для легкого ТВИ"*. Для сопоставления изменений количества/тяжести симптомов с эффектом на качество жизни используется для инструмента оценки качества, включая QOLIBRI и PGAS. Улучшение этих оценок сравнивают с определением респондента для оценки значимых клинических улучшений в ответ на лечение OXE-103.

[0097] Кроме того, сообщенные пациентом конечные результаты по шкале PCSS сопоставляют с объективными числовыми показателями когнитивной функции и равновесия/стабильности с использованием одобренного FDA устройства класса II BrainCheck.

[0098] Медицинский анамнез и результаты тестов хранятся в REDCap.

Планы по обеспечению неприкосновенности и конфиденциальности личной информации индивидуумов

[0099] Формы подписанного информированного согласия и формы с данными хранятся в специализированном архивном шкафу, принадлежащем исследовательской команде, с ограниченным доступом. Данные о результатах вводятся в вышеупомянутую базу данных REDCap и доступ ограничивается персоналом с одобрением. Все проанализированные данные деидентифицируют перед предоставлением спонсору или в научные журналы и т.д., в соответствии с руководством HIPAA. Каждому участнику будет присвоен уникальный номер в испытании для возможности отследить информацию с течением времени. Идентифицирующая личность информация удаляется из первоначальных данных после присвоения номера в испытании, и из последующих данных после сопоставления новых данных с существующим номером в испытании. Идентичность участников и ассоциированные с ними номера содержатся в системе Velos, которая доступна только членами исследовательской команды, которые имеют разрешение на доступ.

Наблюдение

Пациенты продолжают их стандартное лечение после завершения или исключения из

испытания.

Схема испытания - расписание событий**Группы 1 и 2**

Оценка	Скрининг (Сутки)		Сутки						
	-7 (≤ 28 суток после травмы)	-3	1	4	8	11	15	21 +/- 1	44 +/- 3
Посещение клиники	1		2		3		4		5
Информированное согласие	X								
Критерии включения/исключения	X								
Демографические данные	X								
Масса тела	X		X		X		X		X
Медицинский анамнез, включая текущее повреждение ТВИ, диагнозы, связанные с психическим здоровьем, неврологические состояния (включая любую когнитивную дисфункцию), и предшествующее лечение донепезилом (Арицепт) и мемантином (Наменда)	X								
Неблагоприятные явления			X		X		X	X	X
Предшествующие лекарственные средства/терапия Nx	X								
Физикальное	X		X		X		X		X

обследование									
Сопутствующие лекарственные средства	X		X		X		X	X	X
Обучающая подкожная инъекция *			X						
PCSS	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нейрокогнитивная оценка и оценка равновесия на Ipad (BrainCheck)			X	X	X	X	X	X	X
QOL - QOLIBRI			X	X	X	X	X	X	X
QOL - PGAS VAS			X	X	X	X	X	X	X
Введение OXE-103 40 мкг/кг SC BID **			X Сутки испытания 1-14						
Наблюдение по телефону								X	
* Обучение технике п/к инъекции и введению OXE-103 только в группе 1									
**Оценка и заполнение опросников, проведенные и собранные на 7 сутки, будут завершены до введения OXE-103.									

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения одного или нескольких симптомов легкого травматического повреждения головного мозга (mTBI) у пациента, у которого диагностировано продолжительное mTBI, который включает введение пациенту эффективного количества грелина или его варианта на протяжении нескольких дней подряд после постановки диагноза.

2. Способ по п.1, где введение грелина продолжают до тех пор, пока симптомы у пациента не перестанут определяться.

3. Способ по п.1 или 2, где грелин или его вариант вводят в качестве фармацевтической композиции.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где фармацевтическая композиция представляет собой стерильный водный раствор, пригодный для инъекции.

5. Способ по п.4, где фармацевтическая композиция представляет собой трансдермальный пластырь.

6. Способ по любому из пп.1-5, где введение грелина или его варианта продолжают в течение периода, составляющего по меньшей мере 3 суток, после постановки диагноза продолжительного mTBI.

7. Способ по любому из пп.1-6, где введение грелина или его варианта продолжают в течение периода, составляющего по меньшей мере 5 суток, после постановки диагноза продолжительного mTBI.

8. Способ по любому из пп.1-6, где введение грелина или его варианта продолжают в течение периода, составляющего по меньшей мере 7 суток, после постановки диагноза продолжительного mTBI.

9. Способ по любому из пп.1-8, где вводят только одну дозу грелина или его варианта в сутки.

10. Способ по любому из пп.1-9, где грелин или вариант вводят посредством подкожной инъекции.

11. Способ по любому из предшествующих пп., где введение грелина продолжают до тех пор, пока пациент не будет способен возобновить нормальную активность.

12. Набор из частей, содержащий множество однодозовых композиций грелина, причем каждая композиция маркирована, имеет этикетку или иным образом идентифицирована как предназначенная для введения по схеме лечения.

13. Набор из частей по п.12, где происходит снижение каждой единичной дозы грелина или его варианта от изначальной первой дозы до последней дозы.

14. Набор из частей по п.13, где концентрация грелина или его варианта снижается от первой дозы до последней дозы так, что последняя доза имеет концентрацию грелина, которая составляет не более 50% от первой дозы.

15. Способ уменьшения одного или нескольких симптомов легкого травматического повреждения головного мозга (mTBI), включающий:

а. выбор пациента, имеющего mTBI вследствие травмы и один или несколько

симптомов mTBI по меньшей мере через 7 суток после травмы;

в. введение грелина или его варианта пациенту в течение некоторого периода времени, где грелин или его вариант вводят в дозе приблизительно 80 мкг/кг в сутки.

16. Способ по п.15, где грелин или его вариант вводят в дозе приблизительно 40 мкг/кг два раза в сутки.

17. Способ по п.15 или 16, где период времени составляет вплоть до приблизительно 14 суток.

18. Способ по п.17, где период времени составляет приблизительно 14 суток.

19. Способ по любому из пп.15-18, где пациента оценивают в отношении одного или нескольких симптомов mTBI на основе расписания.

20. Способ по любому из пп.15-19, где пациента оценивают в отношении одного или нескольких симптомов mTBI перед введением грелина или его варианта.

21. Способ по любому из пп.15-20, где пациента оценивают в отношении одного или нескольких симптомов mTBI в ходе периода времени введения грелина или его варианта.

22. Способ по любому из пп.15-21, где пациента оценивают в отношении одного или нескольких симптомов mTBI приблизительно через 3 суток, 7 суток, 10 суток, 14 суток, 20 суток и/или 43 суток после начала введения грелина или его варианта.

23. Способ по любому из пп.19-22, где пациента оценивают с использованием одного или нескольких из PCSS, QOLIBRI, PGAS и/или BrainCheck.