

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292437 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.17

(51) Int. Cl. A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.03.05

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА
ИНГИБИТОРОМ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ

(31) 62/985,802

(32) 2020.03.05

(33) US

(86) PCT/US2021/020979

(87) WO 2021/178734 2021.09.10

(71) Заявитель:
БИОХАВЕН ТСЭРЭПЫЮТИКС ЛТД.
(US)

(72) Изобретатель:

Куреши Ифран, Фрост Марианне,
Донахью Мари К. (US)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Костюшенкова
М.Ю., Парамонова К.В. (RU)

(57) Предлагается способ лечения бокового амиотрофического склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ингибитора миелопероксидазы или его фармацевтически приемлемой соли.

202292437

A1

A1

202292437

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА ИНИБИТОРОМ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по отношению к предварительной заявке США № 62/985,802, поданной 5 марта 2020 г., и всем вытекающим из нее преимуществам в соответствии с 35 U.S.C. § 119, содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам лечения бокового амиотрофического склероза (ALS) терапевтически активными композициями. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения ALS путем введения фармацевтической композиции, содержащей ингибитор миелопероксидазы (МПО).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Боковой амиотрофический склероз (ALS) представляет собой парализующее заболевание, приводящее к смерти пациента в течение нескольких лет после начала заболевания. Клинические симптомы в первую очередь являются результатом прогрессирующей дегенерации мотонейронов в спинном мозге и стволе головного мозга, что приводит к снижению когнитивных функций. Болезнь поражает здоровых людей в разгар их жизни, во многих случаях без семейного анамнеза. Хотя, по-видимому, в возрасте до 60 лет болеют чаще мужчины, чем женщины, но в более старшем возрасте заболеваемость в обоих полов одинаковая. По мере старения населения все больше людей страдают ALS, что делает его третьим наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием. Многие пациенты с ALS сначала замечают мышечную слабость в конечностях (ALS с «дебютом в конечностях»). Примерно у 25% пациентов с ALS мотонейроны сначала дегенерируют в двигательных ядрах ствола головного мозга (ALS с «бульбарным дебютом»), вызывая дизартрию, дисфагию и проблемы с дыханием. У пациентов с бульбарным дебютом ALS обычно наблюдается более быстрое и агрессивное прогрессирование заболевания, чем у пациентов с поражением конечностей, но у последних в конечном итоге также развиваются бульбарные симптомы.

Точная причина дегенерации мотонейронов в большинстве случаев остается неизвестной. Было установлено, что мутации SOD-1 вызывают дегенерацию

мотонейронов у людей, а при сверхэкспрессии – также у трансгенных мышей. Мыши SOD-1^{G93A} стали стандартной животной моделью для оценки терапевтического потенциала новых кандидатов в лекарственные средства.

Утвержденного эффективного лекарственного средства от ALS пока не существует. Рилузол и эдаравон являются единственными низкомолекулярными препаратами, одобренными в некоторых, но не во всех странах. Однако рилузол имеет незначительное преимущество в отношении выживаемости, является дорогостоящим, не лишен побочных эффектов и, что важно, неэффективен при бульбарных симптомах. Помимо низкомолекулярных соединений, еще предстоит установить клиническую применимость генной терапии для ALS, и еще предстоит преодолеть опасения по поводу ее необратимого характера, риска неблагоприятных хромосомных эффектов, слабого контроля экспрессии трансгенов и сложности из-за необходимости производства в больших масштабах.

Поэтому существует большая неудовлетворенная потребность в лекарственных средствах, которые можно применять для лечения ALS.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на лечение бокового амиотрофического склероза (ALS) путем введения фармацевтической композиции, содержащей ингибитор миелопероксидазы (MPO).

В одном варианте осуществления предлагается способ лечения бокового амиотрофического склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидро-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

Указанное лечение может включать замедление прогрессирования бокового амиотрофического склероза, снижение интенсивности симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, снижение начальных проявлений симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, снижение потери веса, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, обращение вспять потери веса, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, отсрочку смертности, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, или их комбинации.

Симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, могут быть выбраны из группы, состоящей из нарушений мелкой моторики, крупной моторики, бульбарной функции, дыхательной функции, когнитивной функции и их комбинаций.

Симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, могут быть выбраны из группы, состоящей из нарушений ходьбы, речи, приема пищи, глотания, письма, подъема по лестнице, нарезания продуктов, поворачивания в постели, слюноотделения, одевания, поддержания гигиены, дыхания, а также одышки, ортопноэ, дыхательной недостаточности, и их комбинаций.

В одном варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может составлять около 150 мг или более в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может составлять около 300 мг или более в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество составляет около 600 мг или более в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может составлять около 900 мг в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может составлять около 1200 мг в сутки.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение дозы, равной примерно половине суточной дозы, два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение дозы, равной примерно половине суточной дозы, каждые 12 часов. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение дозы, равной примерно одной четверти суточной дозы, четыре раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение включает введение около 600 мг два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение включает введение около 300 мг четыре раза в день.

В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ можно осуществлять в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 1 года, по меньшей мере около 2 лет, по меньшей мере около 3 лет, по меньшей мере около 4 лет, по меньшей мере около 5 лет, по меньшей мере около 10 лет, и до момента смерти пациента. В другом варианте способ данного изобретения указанный способ можно осуществлять по меньшей мере ежедневно в течение неопределенного периода времени.

Указанный способ может дополнительно включать введение одного или большего количества других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза одновременно или параллельно с введением 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления данного изобретения один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать рилузол. Например, один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать сублингвальный состав рилузола. В другом варианте осуществления данного изобретения один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать пролекарство рилузола. Например, пролекарством рилузола может быть трорилузол.

В одном варианте осуществления данного изобретения у пациента могут начать проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза менее чем за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления данного изобретения у пациента могут начать проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза по меньшей мере за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления данного изобретения у пациента может наблюдаться более чем 20 % улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления данного изобретения у пациента может наблюдаться более чем 30 % улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем.

Улучшение может проявляться в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из менее чем около 9 месяцев, менее чем около 6 месяцев, менее чем около 3 месяцев и менее чем около 1 месяца.

Введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли может способствовать замедлению скорости нарушения мелкой моторики у пациента.

Указанный способ может дополнительно включать введение суточной дозы, превышающей эффективное количество, в течение определенного периода времени перед введением эффективного количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-

тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может превышать 600 мг. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может превышать 900 мг. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество превышает 1200 мг.

В одном варианте осуществления данного изобретения период времени до введения количества, превышающего эффективное, может составлять от около 1 недели до около 12 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения период времени до введения количества, превышающего эффективное, может составлять от около 2 недель до около 6 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения введение большего, чем эффективное, количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли может осуществляться неограниченное время.

Эффективное количество 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить в начальной дозе и при каждом последующем введении.

Эффективное количество может включать стабильную суточную дозу. В одном варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может включать около 1200 мг 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может включать от 1 до 5 стандартных доз в день. Каждая стандартная доза может представлять собой твердую стандартную дозу.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы два раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы один раз каждые 12 часов, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы четыре раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно одной четверти стабильной суточной дозы.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение двух стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 600 мг два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение

может включать введение четырех стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 300 мг четыре раза в день.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно осуществлять в течение по меньшей мере около 12 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно осуществлять в течение неопределенного периода времени.

В одном варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может быть неизменной на протяжении всей схемы лечения. В другом варианте осуществления данного изобретения начальная суточная доза может быть равна каждой последующей суточной дозе. В одном варианте осуществления данного изобретения титрование перед введением стабильной суточной дозы не проводят.

В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг состояния пациента. Например, указанный способ может включать мониторинг состояния пациента на предмет нейтропении. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг состояния пациента по шкале ALSFRS-R. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг мелкой моторики пациента, крупной моторики, бульбарной функции, функции дыхания пациента или их комбинаций. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг поведения, выбранного из группы, состоящей из глотания, письма от руки, речи, способности ходить, способности подниматься по лестнице, способности одеваться, способности поддерживать гигиену и их комбинаций. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать планирование визитов к врачу каждые 6 месяцев в течение по меньшей мере 12 месяцев.

В одном варианте осуществления данного изобретения пациент может быть предрасположен к боковому амиотрофическому склерозу и не проявлять симптомов бокового амиотрофического склероза.

Указанный способ может дополнительно включать введение членам семьи пациента 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

Лечение может включать введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого не проявляются симптомы бокового амиотрофического склероза.

Лечение может включать введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, предрасположенному к развитию бокового амиотрофического склероза.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующее подробное описание предназначено для помощи специалистам в данной области техники при практическом применении настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить модификации и изменения в варианты осуществления, описанные в настоящем документе, без отступления от сущности или объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все употребляемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не подразумевает ограничения настоящего изобретения.

Каждый из следующих терминов, используемых в настоящей заявке, если иное прямо не предусмотрено в данном документе, имеет значение, изложенное ниже. Дополнительные определения приведены в тексте заявки. В тех случаях, когда какой-либо термин конкретно не определен в данном документе, этот термин получает признанное в данной области техники значение специалистами с обычной квалификацией, употребляющими этот термин в контексте его использования при описании настоящего изобретения.

В контексте данного документа форма единственного числа применяется для обозначения одного или более чем одного (*т. е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта, если не указано иное или иное не следует из контекста. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Термин «около» относится к значению или составу, которые находятся в пределах допустимого диапазона ошибки для конкретного значения или состава, как определено специалистом в данной области техники, что будет частично зависеть от того, как значение или состав измеряется или определяется, *т. е.*, ограничений системы измерения. Например, термин «около» может означать в пределах 1 или более 1 стандартного

отклонения в соответствии с практикой в данной области техники. В альтернативном варианте термин «около» может означать диапазон до 1%, 5%, 10% или 20% (*m.e.* $\pm 10\%$ или $\pm 20\%$) в зависимости от контекста применения. Например, около 3 мг может включать любое число 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, эти термины могут означать в пределах порядка величины или в пределах 5-кратного значения. Если в заявке и формуле изобретения представлены конкретные значения или композиции, если не указано иное, следует предполагать, что значение «около» находится в пределах допустимого диапазона ошибок для этого конкретного значения или композиции.

Термин «введение» относится к физическому введению композиции, содержащей терапевтический агент, субъекту с помощью любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области техники. Введение также можно осуществлять, например, однократно, множество раз и/или в течение одного или большего количества продолжительных периодов, и оно может включать терапевтически эффективную дозу или субтерапевтическую дозу.

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

Термин «интервал между дозами» относится к количеству времени, которое проходит между многократными введениями доз состава, описанного в настоящем документе, которые вводят субъекту. Таким образом, интервал между дозами может быть указан в виде диапазонов.

Термин «частота введения дозы» относится к частоте введения доз состава, описанного в настоящем документе, в данный момент времени. Частота введения дозы может быть указана как количество доз за заданное время, например, один раз в неделю или один раз в две недели.

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 большего количества соединений, описанных в данном документе, которые обычно

представлены для повышения растворимости соединения в желудочном или желудочно-кишечном соке желудочно-кишечного тракта пациента, чтобы способствовать растворению и биодоступности соединений. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований и кислот, где это применимо. Подходящие соли включают, например, 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 области фармацевтики.

Термины «субъект» и «пациент» относятся к любому человеку или животному, отличному от человека. Термин «животное, отличное от человека» включает, помимо прочего, позвоночных, таких как приматы, отличные от человека, овцы, собаки и грызуны, такие как мыши, крысы и морские свинки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения субъект представляет собой человека. Термины «субъект» и «пациент» применяют в данном документе взаимозаменяемо.

Термины «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество», «терапевтически эффективное введение» и «терапевтически эффективная доза» агента (также иногда называемого в данном документе «лекарственным средством») относятся к любому количеству агента, которое при применении отдельно или в комбинации с другим агентом защищает субъекта от начала заболевания или способствует регрессии заболевания, о чем свидетельствует уменьшение тяжести симптомов заболевания, увеличение частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или облегчение нарушений или инвалидности из-за поражения заболеванием. Терапевтически эффективное количество агента может быть оценено с помощью множества способов, известных квалифицированному практикующему врачу, например, у субъектов-людей во время клинических исследований, в системах животных моделей, прогнозирующих эффективность применения у людей, или путем анализа активности агента в анализах *in vitro*.

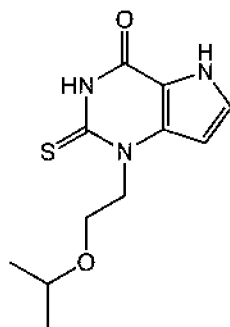
Термин «лечение» относится к любому лечению патологического состояния или заболевания у субъекта и может включать: (i) предотвращение возникновения заболевания или патологического состояния у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не имеющий его; (ii) подавление заболевания или патологического состояния, *т.е.* остановку его развития; облегчение заболевания или патологического состояния, *т.е.* индуцирование регрессии патологического состояния; или (iii) улучшение или облегчение состояний, вызванных заболеванием, *т.е.* симптомов

заболевания. Лечение можно применять в комбинации с другими стандартными видами терапии или отдельно. Лечение или "терапия" субъекта также относится к любому типу вмешательства или процесса, выполняемого в отношении субъекта, или к введению агента субъекту с целью обратить вспять, облегчить, ослабить, ингибировать, замедлить или предотвратить начало, прогрессирование, развитие, тяжесть или рецидив симптома, осложнения или патологического состояния или биохимических показателей, ассоциированных с заболеванием.

По отношению к заболеванию, термин «лечение» представляет собой подход для получения благоприятных или желаемых клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, одно или большее количество из следующих: улучшение любого аспекта основного симптома, включая уменьшение тяжести, облегчение интенсивности основного симптома и других сопутствующих симптомов, уменьшение частота рецидивов, повышение качества жизни тех, кто страдает от этого симптома, и снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения этого симптома.

Исходные материалы, пригодные для изготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению, легко доступны в продаже или могут быть приготовлены специалистами в данной области техники.

В одном варианте осуществления данного изобретения предлагается способ лечения ALS. Указанный способ включает введение пациенту с ALS эффективного количества ингибитора МРО или его фармацевтически приемлемой соли. Ингибитор МРО может представлять собой 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль.



Вердиперстат

Способ лечения в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения может замедлить прогрессирование бокового амиотрофического склероза, снизить интенсивность симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, снизить начальные проявления симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, уменьшить потерю веса, ассоциированную с боковым

амиотрофическим склерозом, обратить вспять потерю веса, ассоциированную с боковым амиотрофическим склерозом, отсрочить смертность, ассоциированную с боковым амиотрофическим склерозом, или может привести к комбинации вышеуказанных эффектов.

Симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, могут включать нарушения мелкой моторики, крупной моторики, бульбарной функции, дыхательной функции, или их комбинации.

Симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, могут включать нарушения ходьбы, речи, приема пищи, глотания, письма, подъема по лестнице, нарезания продуктов, поворачивания в постели, слюноотделения, одевания, поддержания гигиены, дыхания, а также одышку, ортопноэ, дыхательную недостаточность, и их комбинации.

В одном варианте осуществления данного изобретения эффективное количество вердиперстата может составлять от около 50 мг до около 3000 мг, например, от около 100 мг до около 2000 мг или от около 600 мг до около 1200 мг. Например, эффективное количество вердиперстата может составлять около 100 мг или более в сутки, около 150 мг или более в сутки, около 200 мг или более в сутки, около 250 мг или более в сутки, около 300 мг или более в сутки, около 350 мг или более в сутки, около 400 мг или более в сутки, около 450 мг или более в сутки, около 500 мг или более в сутки, около 550 мг или более в сутки, около 600 мг или более в сутки, около 650 мг или более в сутки, около 700 мг или более в сутки, около 750 мг или более в сутки, около 800 мг или более в сутки, около 850 мг или более в сутки, около 900 мг или более в сутки, около 950 мг или более в сутки, около 1000 мг или более в сутки, около 1100 мг или более в сутки, около 1200 мг или более в сутки, около 1300 мг или более в сутки, около 1400 мг или более в сутки, около 1500 мг или более в сутки, около 1600 мг или более в сутки, около 1700 мг или более в сутки, около 1800 мг или более в сутки, около 1900 мг или более в сутки или около 2000 мг или более в сутки. Например, эффективное количество вердиперстата может составлять около 300 мг или более в сутки, около 400 мг или более в сутки, около 500 мг или более в сутки, около 600 мг или более в сутки, около 700 мг или более в сутки, около 800 мг или более в сутки, около 900 мг или более в сутки, около 1000 мг или более в сутки, около 1100 мг или более в сутки или около 1200 мг или более в сутки.

В одном варианте осуществления данного изобретения эффективное количество вердиперстата может составлять около 600 мг или более в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество вердиперстата может

составлять около 900 мг в сутки. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество вердиперстата может составлять около 1200 мг в сутки.

Эффективное количество вердиперстата можно вводить один раз в день (1 р/д), два раза в день (2 р/д), три раза в день или четыре раза в день.

В одном варианте осуществления данного изобретения дозу, равную примерно половине суточной дозы, можно вводить два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения дозу, равную примерно половине суточной дозы, можно вводить каждые 12 часов. В одном варианте осуществления данного изобретения дозу, равную примерно одной четверти суточной дозы, можно вводить четыре раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения около 600 мг вердиперстата можно вводить два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения около 300 мг вердиперстата можно вводить четыре раза в день.

В одном варианте осуществления данного изобретения указанное лечение можно проводить в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 24 недель, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 1 года, по меньшей мере около 2 лет, по меньшей мере около 3 лет, по меньшей мере около 4 лет, по меньшей мере около 5 лет, по меньшей мере около 10 лет, и до момента смерти пациента. В другом варианте способ данного изобретения указанное лечение можно проводить по меньшей мере ежедневно в течение неопределенного периода времени.

Один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза можно вводить одновременно или параллельно с введением 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидина-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления данного изобретения один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать рилузол. Один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать сублингвальный состав рилузола, который может представлять собой лиофилизированный таблетированный сублингвальный состав рилузола. В другом варианте осуществления данного изобретения один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза могут включать пролекарство рилузола. Указанным пролекарством рилузола может быть трорилузол.

У пациента могут начать проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-

тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления данного изобретения у пациента могут начать проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза менее чем за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления данного изобретения у пациента могут начать проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза по меньшей мере за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

У пациента может наблюдаться более чем 10 % улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем. Например, у пациента может быть более чем 15 %, более чем 20 %, более чем 25 %, более чем 30 %, более чем 35 %, более чем 40 %, более чем 45 %, более чем 50 %, более чем 55 %, более чем 60 %, более чем 65 %, более чем 70 %, более чем 75 %, более чем 80 %, более чем 85 %, более чем 90 %, или более чем 95 % улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем. В одном варианте осуществления данного изобретения у пациента может наблюдаться более чем 20% улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем. В другом варианте осуществления данного изобретения у пациента может наблюдаться более чем 30% улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем.

Улучшение может проявляться в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из менее чем около 9 месяцев, менее чем около 8 месяцев, менее чем около 7 месяцев, менее чем около 6 месяцев, менее чем около 5 месяцев, менее чем около 4 месяцев, менее чем около 3 месяцев, менее чем около 2 месяцев и менее чем около 1 месяца. Например, улучшение может проявляться в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из менее чем около 9 месяцев, менее чем около 6 месяцев, менее чем около 3 месяцев и менее чем около 1 месяца.

Введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли может способствовать замедлению скорости нарушения мелкой моторики у пациента.

Указанный способ может дополнительно включать введение суточной дозы, превышающей эффективное количество, в течение определенного периода времени перед введением эффективного количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-

тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может превышать 600 мг. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество может превышать 900 мг. В другом варианте осуществления данного изобретения эффективное количество превышает 1200 мг.

В одном варианте осуществления данного изобретения период времени до введения количества, превышающего эффективное, может составлять от около 1 недели до около 12 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения период времени до введения количества, превышающего эффективное, может составлять от около 2 недель до около 6 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения введение большего, чем эффективное, количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли может осуществляться неограниченное время.

Эффективное количество 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно вводить в начальной дозе и при каждом последующем введении.

Эффективное количество может включать стабильную суточную дозу. В одном варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может включать около 1200 мг 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может включать от 1 до 5 стандартных доз в день. Каждая стандартная доза может представлять собой твердую стандартную дозу.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы два раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы один раз каждые 12 часов, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение одной стандартной дозы четыре раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно одной четверти стабильной суточной дозы.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение двух стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 600 мг два раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение

может включать введение трех стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 400 мг четыре раза в день. В другом варианте осуществления данного изобретения введение может включать введение четырех стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 300 мг четыре раза в день.

В одном варианте осуществления данного изобретения введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно осуществлять в течение по меньшей мере около 12 недель. В другом варианте осуществления данного изобретения введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли можно осуществлять в течение неопределенного периода времени.

В одном варианте осуществления данного изобретения стабильная суточная доза может быть неизменной на протяжении всей схемы лечения. В другом варианте осуществления данного изобретения начальная суточная доза может быть равна каждой последующей суточной дозе. В одном варианте осуществления данного изобретения титрование перед введением стабильной суточной дозы не проводят.

В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг за пациентом. Например, указанный способ может включать мониторинг пациента на предмет нейтропении. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг пациента по шкале ALSFRS-R. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг мелкой моторики, крупной моторики, бульбарной функции, дыхательной функции пациента или их комбинаций. В другом варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать мониторинг поведения, выбранного из группы, состоящей из глотания, письма от руки, речи, способности ходить, способности подниматься по лестнице, способности одеваться, способности поддерживать гигиену и их комбинаций. В одном варианте осуществления данного изобретения указанный способ может дополнительно включать планирование визитов к врачу каждые 6 месяцев в течение по меньшей мере 12 месяцев.

В одном варианте осуществления данного изобретения пациент может быть предрасположен к боковому амиотрофическому склерозу и не проявлять симптомов бокового амиотрофического склероза.

Указанный способ может дополнительно включать введение членам семьи пациента 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

Лечение может включать введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, у которого не проявляются симптомы бокового амиотрофического склероза.

Лечение может включать введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, предрасположенному к развитию бокового амиотрофического склероза.

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ: ВЕРДИПЕРСТАТ (BNV-3241)

Исходная информация о вердиперстате

Настоящее изобретение относится к способу лечения нейродегенеративных заболеваний путем введения ингибитора МРО, включая боковой амиотрофический склероз (ALS). В одном варианте осуществления данного изобретения ингибитор МРО может представлять собой вердиперстат (известный также как BNV-3241).

Вердиперстат является первым в своем классе сильнодействующим селективным, проникающим в головной мозг, необратимым ингибитором фермента миелопероксидазы (МРО). МРО является одним из наиболее распространенных ферментов в активированных миелиоидных клетках, включая микроглию [0]. Это лизосомальный фермент, который играет важную роль в иммунном надзоре и защите хозяина. При заболевании, активация врожденной иммунной системы приводит к МРО-индуцированному патологическому окислительному стрессу и дальнейшему воспалению, которое способствует повреждению клеток [0]. Все больше данных свидетельствует о том, что МРО вовлечена в патогенез нескольких нейродегенеративных заболеваний [0, 0].

Предлагаемое исследование основано на кумулятивной неклинической, клинической и нейровизуализационной информации, которая указывает на активность МРО в возникновении и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний. Авторы настоящего изобретения полагают, что лечение вердиперстатом может замедлить нейродегенерацию. Высокая неудовлетворенная потребность в эффективном лечении вместе с имеющимися данными обеспечивают убедительное обоснование необходимости разработки вердиперстата для лечения ALS.

Обоснование разработки вердиперстата

Окислительный стресс

Основываясь на обширных подтверждающих данных, полученных на моделях ALS у людей и животных, считается, что окислительный стресс способствует нейродегенерации при ALS и других нарушениях [0]. МРО катализирует образование цитотоксических окисляющих и нитрозилирующих соединений, *например*, хлорноватистой кислоты и пероксинитрита [0, 0], которые играют важную роль в патофизиологии ALS. Это связано с тем, что биологические макромолекулы подвергаются окислительному повреждению активными формами кислорода и азота (ROS/RNS), что приводит к дисфункции органелл и гибели нейронов. Применение поглотителей свободных радикалов и других антиоксидантов являются очевидными подходами к лечению, но клинические исследования показали неутешительные результаты. Достижения в изучении биологических характеристик ROS/RNS объясняют неэффективность таких антиоксидантов и предлагают более механизмические стратегии снижения уровня окислительного стресса. ROS/RNS – это не просто токсичные продукты метаболизма. Скорее, они являются частью сложных клеточных сигнальных сетей, которые включают ферменты, продуцирующие ROS/RNS (МРО, NADPH-оксидазу [NOX], ксантиноксидазу), мишени ROS (воспалительные пути, опосредованные NF-κB, инфламмосомы) и ферменты, метаболизирующие ROS (антиоксидантные пути, регулируемые SOD и NRF2). Нарушение регуляции путей ROS/RNS способствует другим известным механизмам нейродегенеративных заболеваний, *то есть* активации микроглии и нейровоспалению. Таким образом, может быть выгодно ингибировать ферменты, продуцирующие ROS/RNS, такие как МРО, тем самым снижая окислительный стресс и воспаление физиологическим образом. Общая актуальность этой стратегии подтверждается предварительными данными, которые предполагают, что ингибирование NOX снижает активацию микроглии и может иметь другие преимущества в модели ALS [0].

Нейровоспаление

Основываясь на обширных подтверждающих данных, полученных на моделях ALS у людей и животных, нейровоспаление также считается важным медиатором нейродегенерации при ALS и других нарушениях [0, 0]. Микроглия, первичные врожденные иммунные клетки головного мозга, являются центральными игроками, которые вызывают развитие нейровоспаления. При заболевании, покоящаяся микроглия активируется или трансформируется в патологический фенотип «M1», который

характеризуется секрецией провоспалительных цитокинов и ROS/RNS, а также амебонидной морфологией и фагоцитарными свойствами, подобными периферическим макрофагам. Модулирование активации микроглии является многообещающей и распространенной терапевтической стратегией при нейродегенеративных заболеваниях, включая ALS. Однако остается неясным, как определить оптимальную молекулярную мишень для вмешательства в этот динамический процесс *in vivo* на основе исследований на моделях заболеваний.

Позитронно-эмиссионная томография (PET) с визуализацией белка-транслокатора (TSPO) является современным методом оценки патологического нейровоспаления при заболевании человека. Поскольку TSPO сильно экспрессируется в активированной микроглии, сигнал от TSPO-специфических радиолигандов, таких как [^{11}C]-PBR28, интерпретируется как мера активации микроглии. Сигнал [^{11}C]-PBR28 PET является динамичным, чувствительным к лечению и потенциально прогнозирует положительный эффект в отношении показателей клинического исхода. Таким образом, [^{11}C]-PBR28 PET является ценным фармакодинамическим биомаркером для противовоспалительной терапии, который может демонстрировать взаимодействие с центральной мишенью и обеспечивать доказательство механизма действия при нейродегенеративных нарушениях у человека. Кросс-секционные и лонгитюдные [^{11}C]-PBR28 PET -исследования у участников с ALS демонстрируют, что сигнал [^{11}C]-PBR28 увеличивается при ALS, но остается стабильным в течение по меньшей мере 6 месяцев прогрессирования заболевания. Соответствующие расчеты размера выборки и мощности позволяют предположить, что [^{11}C]-PBR28 PET является чувствительным биомаркером, позволяющим эффективно обнаруживать сигналы в небольших исследованиях на ранней стадии. Несколько таких исследований продолжаются для оценки экспериментальных методов лечения ALS, однако ни один из этих методов лечения еще не продемонстрировал способность снижать поглощение [^{11}C]-PBR28. Напротив, ингибирование MPO является единственным подходом, который продемонстрировал способность снижать поглощение [^{11}C]-PBR28 при нейродегенеративных заболеваниях у человека, что подчеркивает терапевтическую значимость этой мишени при ALS.

Дополнительные последствия заболевания

MPO также может играть роль во все более распознаваемых механизмах заболевания, опосредованных периферическими миелоидными клетками, в том числе теми, которые мигрируют в головной мозг, а также теми, которые остаются на периферии [0], что указывает на значимость MPO в качестве терапевтической мишени в обоих

местах. Например, количество циркулирующих иммунных клеток (особенно нейтрофилов), по-видимому, коррелирует с прогрессированием ALS, измеренным с помощью ALSFRS-R. При этом MPO⁺ нейтрофилы, по-видимому, вносят вклад в патологию дистальных двигательных аксонов и мышц, что подтверждается в аутопсийной ткани ALS человека и в модели ALS на животных.

Выбор и обоснование дозы

Доза вердиперстата, выбранная для оценки в этом исследовании, составляет 600 мг два раза в день. Эта доза была выбрана на основе совокупного опыта, включая данные доклинического токсикологического исследования, данные безопасности/переносимости, фармакокинетические, фармакодинамические и предварительные данные об эффективности из исследований фазы 1 и фазы 2.

Доклиническое токсикологическое исследование: Программа для вердиперстата является комплексной и предполагает пероральный прием в клинике для лечения хронических заболеваний. В программу токсикологического анализа были включены следующие исследования: токсичность при однократном и многократном введении у крыс собак, генотоксичность, репродуктивная токсичность, фототоксичность и фармакологическая безопасность. Ожидается, что доза вердиперстата 600 мг два раза в день вызовет фармакокинетическое воздействие ниже пределов, установленных на основе доклинических токсикологических данных.

Клинические исследования: На сегодняшний день около 250 субъектов получили вердиперстат в 4 исследованиях фазы 1 и в 3 исследованиях фазы 2. В исследованиях фазы 1 у здоровых добровольцев лечение многократными дозами до 900 мг два раза в день в целом было безопасным и хорошо переносимым. В исследованиях фазы 2 у участников с болезнью Паркинсона и множественной системной атрофией (MSA) лечение в дозах до 600 мг два раза в день в течение 8-12 недель было в целом безопасным и хорошо переносимым. В исследованиях фазы 2, доза 600 мг два раза в день снижала активность MPO в плазме, что свидетельствует о воздействии на периферические мишени; снижала связывание TSPO на PET-изображениях головного мозга, что свидетельствует о вовлечении центральной мишени и доказательстве механизма (снижение активации микроглии/нейровоспаления); и демонстрировала благоприятные дозозависимые тенденции показателей клинической эффективности через 12 недель у пациентов с MSA.

ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Краткое описание

Клиническое исследование ALS на платформе HEALEY (HEALEY ALS Platform Trial) представляет собой бессрочное многоцентровое клиническое исследование с несколькими схемами лечения, в котором оценивается безопасность и эффективность вердиперстата для лечения ALS.

Подробное описание

Клиническое исследование ALS на платформе HEALEY (HEALEY ALS Platform Trial) представляет собой бессрочное многоцентровое клиническое исследование с несколькими схемами лечения, в котором оценивается безопасность и эффективность исследуемых продуктов для лечения ALS. Это исследование разработано как бессрочное исследование платформы. Это означает, что существует единый Основной протокол, определяющий ход клинического исследования. Основной протокол клинического исследования ALS на платформе HEALEY зарегистрирован как NCT04297683.

После того, как участника регистрируют в Основном протоколе и он будет соответствовать всем критериям приемлемости, участник может быть рандомизирован для получения любой схемы лечения, существующей в настоящее время. Все участники будут иметь равные шансы быть рандомизированными для получения любой из существующих в настоящее время схем лечения.

Если участник рандомизирован для получения схемы В - Вердиперстат, участник завершит визит скрининга для оценки дополнительных критериев приемлемости схемы В. Как только соответствие критериям приемлемости для схемы В будет подтверждено, участники пройдут оценку на исходном уровне и будут рандомизированы в соотношении 3:1 либо для получения активного вердиперстата, либо для получения соответствующего плацебо.

Схема В будет назначаться по приглашению, поскольку участники не смогут выбрать участие в схеме В. Участники должны сначала быть зачислены в Основной протокол и соответствовать критериям участия в Основном протоколе, прежде чем они смогут быть рандомизированы для получения схемы В.

Перечень вовлеченных центров проведения исследования см. в Основном протоколе клинического исследования ALS на платформе HEALEY под номерами NCT04297683 и NCT04436510.

Любые дополнительные сведения и конкретная информация, регулирующая тестирование вердиперстата, а также все показатели исходов для конкретных схем лечения можно найти на веб-сайте ClinicalTrials.gov, при этом вся информация, приведенная на веб-сайте ClinicalTrials.gov, включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Тип исследования:	Интервенционный (клиническое исследование)
Предполагаемое количество участников:	160 участников
Распределение:	рандомизированное
Интервенционная модель:	параллельное назначение
Маскирование:	четырёхстороннее (участник, поставщик медицинских услуг, исследователь, оценщик результатов)
Первичная цель:	лечение
Официальное название:	Клиническое исследование ALS на платформе HEALEY – Схема В Вердиперстат
Фактическая дата начала исследования:	28 июля 2020 г.
Предполагаемая дата завершения основного этапа:	октябрь 2021 г.
Предполагаемая дата завершения исследования:	ноябрь 2022 г.

ГРУППЫ И ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Группа	Вмешательство/лечение
Экспериментальное: Вердиперстат Вердиперстат вводят два раза в день перорально в течение 24 недель.	Лекарственное средство: Вердиперстат Введение: перорально Доза: 600 мг два раза в день
Препарат сравнения плацебо: Соответствующее плацебо	Лекарственное средство: Соответствующее плацебо

Соответствующее плацебо вводят два раза в день перорально в течение 24 недель.	Введение: перорально Доза: две таблетки два раза в день
--	--

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичные критерии эффективности

1. Прогрессирование заболевания [Временные рамки: 24 недели]

Изменение тяжести заболевания с течением времени, измеренное с помощью пересмотренной шкалы функциональной оценки ALS (ALSFRS-R). Каждый тип функции оценивается от 4 (норма) до 0 (отсутствие способности), с максимальной общей суммой баллов 48 и минимальной общей суммой баллов 0. Пациенты с более высокими баллами имеют больше физических функций.

Вторичные критерии эффективности

1. Дыхательная функция [Временные рамки: 24 недели]

Изменение дыхательной функции с течением времени, измеренное с помощью показателя медленной жизненной емкости легких (SVC).

2. Мышечная сила [Временные рамки: 24 недели]

Изменение мышечной силы с течением времени, измеренное изометрически с помощью ручной динамометрии (HND).

3. Выживание [Временные рамки: 24 недели]

Сравнение частоты встречаемости между группами.

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Критерии включения

1. Спорадический или семейный ALS, диагностированный как клинически возможный, вероятный, вероятный и подтвержденный лабораторно или определенный ALS, определяемый пересмотренными критериями El Escorial.
2. Возраст 18 лет и старше;
3. Способность дать информированное согласие и соблюдать процедуры исследования, по мнению SI.

4. Время с момента появления слабости из-за ALS ≤ 36 месяцев на момент скринингового визита в рамках Основного протокола.
5. Жизненная емкость легких $\geq 50\%$ прогнозируемой емкости для возраста, роста и пола на момент скринингового визита в рамках Основного протокола, измеренная с помощью медленной жизненной емкости легких (SVC) или, если это необходимо из-за ограничений, связанных с пандемией, форсированной жизненной емкости легких (FVC) .
6. Участники должны либо не принимать рилузол, либо принимать стабильную дозу рилузола в течение ≥ 30 дней до скринингового визита в рамках Основного протокола. Участники, ранее не получавшие рилузол, допускаются к участию в исследовании.
7. Участники должны либо не принимать эдаравон, либо получить по меньшей мере один цикл эдаравона до скринингового визита в рамках Основного протокола. Участники, ранее не получавшие эдаравон, допускаются к участию в исследовании.
8. Участники должны иметь возможность глотать таблетки и жидкости во время скринингового визита в рамках Основного протокола и, по мнению SI, должны иметь возможность глотать на протяжении всего исследования.
9. Географическая доступность к центру проведения исследования.

Критерии не включения

1. Клинически значимое нестабильное заболевание (кроме ALS, которое, по мнению SI, может представлять риск для участника (например, нестабильность сердечно-сосудистой системы, системная инфекция, некупированная дисфункция щитовидной железы или клинически значимые лабораторные отклонения или изменения ЭКГ).

Лабораторные отклонения включают, помимо прочего: Гемоглобин < 10 г/дл, лейкоциты $< 3,0 \times 10^3/\text{мм}^3$, нейтрофилы, абсолютное значение $\leq 1000/\text{мм}^3$, эозинофилия (абсолютное количество эозинофилов ≥ 500 эозинофилов на микролитр), низкое количество тромбоцитов ($< 150 \times 10^9$ на литр), аланинаминотрансфераза (ALT) или аспартатаминотрансфераза (AST) более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ULN), eGFR < 30 мл/мин/1,73 м², уровень тиреотропного гормона (TSH) > 10 мМЕ/л или $< 0,01$ мМЕ/л.

2. Наличие нестабильного психического заболевания, когнитивных нарушений, деменции или злоупотребления психоактивными веществами, которые, по мнению SI, могут повлиять на способность участника дать информированное согласие.
3. Активный рак или рак в анамнезе, за исключением следующего: базально-клеточная карцинома или успешно пролеченный плоскоклеточный рак кожи, карцинома шейки матки *in situ*, карцинома предстательной железы *in situ* или другие злокачественные новообразования, пролеченные радикально и без признаков рецидива заболевания в течение по меньшей мере 3 лет.
4. Применение исследуемых препаратов для лечения ALS (применение не по прямому назначению или активное участие в клинических испытаниях) в течение 5 периодов полужизни (если известно) или 30 дней (в зависимости от того, что дольше) до скринингового визита в рамках Основного протокола.
5. Воздействие в любое время любой исследуемой генной терапии для лечения ALS (применение не по прямому назначению или экспериментальное).
6. Если пациент – женщина, кормящая грудью, заведомо беременная, планирующая забеременеть во время исследования или способная к деторождению и не желающая использовать эффективные средства контрацепции на время исследования и в течение 3 месяцев или дольше, как указано в каждом RSA, после прекращения исследуемого лечения.
7. Если пациент – мужчина репродуктивного возраста, не желающий использовать эффективные средства контрацепции на время исследования и в течение 3 месяцев или дольше, как указано в каждом RSA, после прекращения исследуемого лечения.
8. Все, что, по мнению SI, подвергает участника повышенному риску или препятствует полному соблюдению участником процедур протокола или завершению исследования.
9. Если участник проходит повторный скрининг, дисквалифицирующий фактор не был устранен или не прошел обязательный период времени, необходимый для вымывания.
10. Для тех, кто участвует в необязательном сборе CSF, противопоказание к люмбальной пункции (LP) по мнению SI. Участники, подвергающиеся LP, не должны в настоящее время принимать антикоагулянты, такие как варфарин, которые были бы противопоказанием для LP; разрешены аспирин и нестероидные противовоспалительные средства.

11. Участники, принимающие сильные ингибиторы CYP1A2 (т. е. ципрофлоксацин, энноксацин, флувоксамин, зафирлукаст) в течение длительного/длительного периода, определяемого как «более двух недель».
12. Участники, принимающие сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кониваптан, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, тролеандомицин, вориконазол, кларитромицин, дилтиазем, идеалалисиб, нефазодон и некоторые противовирусные препараты [кобицистат, данопревир, ритонавир, элвитегравир, индинавир, лопинавир, паритапревир, омбитасавир, дасабувир, саквинавир, типранавир, нелфинавир]) в течение длительного/длительного периода, определяемого как «более двух недель». Примечание: Местное противогрибковое препараты не являются исключением. Участники не должны регулярно употреблять большое количество грейпфрутового сока (более 8 унций в день).

Пол, приемлемый для исследования: все.

Возраст, приемлемый для исследования: 18 лет и старше.

В исследование не принимают здоровых добровольцев.

ССЫЛКИ

- [1] Lefkowitz, D.L., and Lefkowitz, S.S. (2008). Microglia and myeloperoxidase: a deadly partnership in neurodegenerative disease. *Free Radic Biol Med* 45, 726-731.
- [2] Pravalika, K., Sarmah, D., Kaur, H., Wanve, M., Saraf, J., Kalia, K., Borah, A., Yavagal, D.R., Dave, K.R., and Bhattacharya, P. (2018). Myeloperoxidase and Neurological Disorder: A Crosstalk. *ACS Chem Neurosci* 9, 421-430.
- [3] Biohaven Pharmaceuticals Inc. Investigator Brochure BHV-3241, Edition 1.0, January 2019.
- [4] Singh, A., Kukreti, R., Saso, L., and Kukreti, S. (2019). Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 24.
- [5] Casas, A.I., Dao, V.T., Daiber, A., Maghzal, G.J., Di Lisa, F., Kaludercic, N., Leach, S., Cuadrado, A., Jaquet, V., Seredenina, T., *et al.* (2015). Reactive Oxygen-Related Diseases: Therapeutic Targets and Emerging Clinical Indications. *Antioxidants & redox signaling* 23, 1171-1185.

- [6] van der Vliet, A., Eiserich, J.P., Halliwell, B., and Cross, C.E. (1997). Formation of reactive nitrogen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity. *The Journal of biological chemistry* 272, 7617-7625.
- [7] Seredenina, T., Nayernia, Z., Sorce, S., Maghzal, G.J., Filippova, A., Ling, S.C., Basset, O., Plastre, O., Daali, Y., Rushing, E.J., *et al.* (2016). Evaluation of NADPH oxidases as drug targets in a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med* 97, 95-108.
- [8] Beers, D.R., and Appel, S.H. (2019). Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *Lancet Neurol* 18, 211-220.
- [9] Hammond, T.R., Marsh, S.E., and Stevens, B. (2019). Immune Signaling in Neurodegeneration. *Immunity* 50, 955-9.
- [10] Chew, S., and Atassi, N. (2019). Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol* 10, 135.
- [11] Murdock, B.J., Zhou, T., Kashlan, S.R., Little, R.J., Goutman, S.A., and Feldman, E.L. (2017). Correlation of Peripheral Immunity With Rapid Amyotrophic Lateral Sclerosis Progression. *JAMA neurology* 74, 1446-1454.
- [12] Trias, E., King, P.H., Si, Y., Kwon, Y., Varela, V., Ibarburu, S., Kovacs, M., Moura, I.C., Beckman, J.S., Hermine, O., *et al.* (2018). Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS. *JCI Insight* 3.
- [13] D0490C00001. A First Time in Man, Single-Centre, Placebo Controlled, Randomized, Double-blind (within dose panel) Study in Healthy Volunteers to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics after Oral Single Ascending Doses of AZD3241: AstraZeneca; 2007.
- [14] D0490C00012. A Single-Centre, Placebo-Controlled, Randomised, Double-Blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of AZD3241 following Administration of Single Ascending (Part A) and Fractionated Ascending (Part B) Oral Doses to Young Healthy Volunteers: AstraZeneca; 2009.
- [15] D0490C00005. A Phase IIa, 12 Week, Multicentre, Double-Blind, Randomized, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety and Tolerability of Oral AZD3241 in Patients with Parkinson's Disease: AstraZeneca; 2014.
- [16] D0490C00002. A Phase I, Single Centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Extended

Release Tablets of AZD3241 after Administration of Multiple Ascending Doses in Healthy Male and Female Volunteers including the Effect of Food: AstraZeneca; 2010.

В этой заявке на различные публикации ссылаются по имени автора и дате или по номеру патента или номеру публикации патента. Описание этих публикаций полностью включено в данную заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать состояние данной области техники, известное специалистам в ней в на дату изобретения, описанную и заявленную в данном документе. Тем не менее, цитирование ссылки в данном документе не должно рассматриваться как подтверждение того, что такая ссылка является предыдущим уровнем техники для настоящего изобретения.

Специалистам в данной области будет понятно или они смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Все такие эквиваленты считаются входящими в объем изобретения и включены в прилагаемую формулу изобретения. Например, можно применять фармацевтически приемлемые соли, отличные от тех, которые конкретно охарактеризованы в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что определенные элементы в перечнях элементов или подгруппы элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, подмножествами элементов или более крупными группами элементов, независимо от того, имеется ли в настоящем документе конкретное описание, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения бокового амиотрофического склероза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества ингибитора миелопероксидазы.
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор миелопероксидазы представляет собой 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-он или его фармацевтически приемлемую соль.
3. Способ по п. 1 или 2, отличающийся тем, что лечение включает замедление прогрессирования бокового амиотрофического склероза, снижение интенсивности симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, снижение начальных проявлений симптомов, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом, снижение потери веса, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, обращение вспять потери веса, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, отсрочку смертности, ассоциированной с боковым амиотрофическим склерозом, или их комбинации.
4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, выбирают из группы, состоящей из нарушений мелкой моторики, крупной моторики, бульбарной функции, дыхательной функции и их комбинаций.
5. Способ по п. 3 или 4, отличающийся тем, что симптомы, ассоциированные с боковым амиотрофическим склерозом, выбирают из группы, состоящей из нарушений ходьбы, речи, приема пищи, глотания, письма, подъема по лестнице, нарезания продуктов, поворачивания в постели, слюноотделения, одевания, поддержания гигиены, дыхания, а также одышки, ортопноэ, дыхательной недостаточности и их комбинаций.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что эффективное количество составляет около 150 мг или более в сутки.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что эффективное количество составляет около 300 мг или более в сутки.
8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что эффективное количество составляет около 600 мг или более в сутки.
9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что эффективное количество составляет около 1200 мг или более в сутки.
10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что введение включает введение дозы, равной примерно половине суточной дозы, два раза в день.
11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что введение включает введение дозы, равной примерно половине суточной дозы, каждые 12 часов.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что введение включает введение дозы, равной приблизительно одной четверти суточной дозы, четыре раза в день.
13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что введение включает введение дозы около 600 мг два раза в день.
14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что введение включает введение дозы около 300 мг четыре раза в день.
15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что указанный способ осуществляют в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из по меньшей мере около 12 недель, по меньшей мере около 24 недель, по меньшей мере около 6 месяцев, по меньшей мере около 1 года, по меньшей мере около 2 лет, по меньшей мере около 3 лет, по меньшей мере около 4 лет, по меньшей мере около 5 лет, по меньшей мере около 10 лет, и до момента смерти пациента.
16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанный способ осуществляют по меньшей мере ежедневно в течение неопределенного времени.

17. Способ по любому из пп. 1-16, дополнительно включающий введение одного или большего количества других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза одновременно или параллельно с введением 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидина-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза включают рилузол.

19. Способ по п. 17 или 18, отличающийся тем, что один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза включают сублингвальный состав рилузола.

20. Способ по п. 17, отличающийся тем, что один или большее количество других препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза включают пролекарство рилузола.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что пролекарство рилузола представляет собой трорилузол.

22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что у пациента начали проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза менее чем за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидина-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что у пациента начали проявляться симптомы бокового амиотрофического склероза по меньшей мере более чем за два года до начала введения 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидина-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по любому из пп. 1-23, отличающийся тем, что у пациента наблюдается более чем 20% улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что у пациента наблюдается более чем 30% улучшение по пересмотренной шкале функциональной оценки ALS (ALSFRS-R) по сравнению с исходным уровнем.

26. Способ по п. 24 или 25, отличающийся тем, что улучшение проявляется в течение периода времени, выбранного из группы, состоящей из менее чем около 9 месяцев, менее чем около 6 месяцев, менее чем около 3 месяцев и менее чем около 1 месяца.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли приводит к замедлению скорости нарушения мелкой моторики у пациента.

28. Способ по любому из пп. 1-27, дополнительно включающий введение суточной дозы, превышающей эффективное количество, в течение определенного периода времени перед введением эффективного количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что количеством, превышающим эффективное количество, является более 600 мг.

30. Способ по п. 28 или 29, отличающийся тем, что количеством, превышающим эффективное количество, является более 900 мг.

31. Способ по любому из пп. 28-30, отличающийся тем, что количеством, превышающим эффективное количество, является более 1200 мг.

32. Способ по любому из пп. 28-31, отличающийся тем, что период времени до введения количества, превышающего эффективное, составляет от около 1 недели до около 12 недель.

33. Способ по любому из пп. 28-32, отличающийся тем, что период времени до введения количества, превышающего эффективное, составляет от около 2 недель до около 6 недель.

34. Способ по любому из пп. 28-33, отличающийся тем, что введение количества, превышающего эффективное количества 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли может осуществляться неограниченное время.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что эффективное количество 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли вводят в начальной дозе и при каждом последующем введении.

36. Способ по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что эффективное количество представляет собой стабильную суточную дозу.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что стабильная суточная доза составляет около 1200 мг 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

38. Способ по п. 36 или 37, отличающийся тем, что стабильная суточная доза составляет от 1 до 5 стандартных доз в день.

39. Способ по любому из пп. 36-38, отличающийся тем, что каждая стандартная доза представляет собой твердую стандартную дозу.

40. Способ по любому из пп. 36-39, отличающийся тем, что введение включает введение одной стандартной дозы два раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы.

41. Способ по любому из пп. 36-40, отличающийся тем, что введение включает введение одной стандартной дозы один раз каждые 12 часов, при этом каждая стандартная доза равна примерно половине стабильной суточной дозы.

42. Способ по любому из пп. 36-41, отличающийся тем, что введение включает введение одной стандартной дозы четыре раза в день, при этом каждая стандартная доза равна примерно одной четверти стабильной суточной дозы.

43. Способ по любому из пп. 36-42, отличающийся тем, что введение включает введение двух стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 600 мг два раза в день.

44. Способ по любому из пп. 36-43, отличающийся тем, что введение включает введение четырех стандартных доз, при этом каждая стандартная доза составляет около 300 мг четыре раза в день.

45. Способ по любому из пп. 36-44, отличающийся тем, что введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли осуществляют в течение по меньшей мере около 12 недель.

46. Способ по любому из пп. 36-45, отличающийся тем, что введение стабильной суточной дозы 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли осуществляют в течение неопределенного срока.

47. Способ по любому из пп. 36-46, отличающийся тем, что стабильная суточная доза является постоянной на протяжении всей схемы лечения.

48. Способ по любому из пп. 36-47, отличающийся тем, что начальная суточная доза равна каждой последующей суточной дозе.

49. Способ по любому из пп. 36-48, отличающийся тем, что перед введением стабильной суточной дозы не проводят титрование.

50. Способ по любому из пп. 1-49, дополнительно включающий мониторинг состояния пациента.

51. Способ по любому из пп. 1-50, дополнительно включающий мониторинг состояния пациента на предмет нейтропении.

52. Способ по любому из пп. 1-51, дополнительно включающий мониторинг оценки ALSFRS-R у пациента.

53. Способ по любому из пп. 1-52, дополнительно включающий мониторинг функции мелкой моторики, крупной моторики, бульбарной функции, дыхательной функции и их комбинаций у пациента.

54. Способ по любому из пп. 1-53, дополнительно включающий мониторинг поведения, выбранного из группы, состоящей из глотания, письма от руки, речи, способности ходить, способности подниматься по лестнице, способности одеваться, способности поддерживать гигиену и их комбинаций.

55. Способ по любому из пп. 1-54, дополнительно включающий визиты к врачу по расписанию каждые 6 месяцев в течение по меньшей мере 12 месяцев.

56. Способ по любому из пп. 1-55, отличающийся тем, что пациент предрасположен к развитию бокового амиотрофического склероза и не проявляет симптомов бокового амиотрофического склероза.

57. Способ по любому из пп. 1-56, дополнительно включающий введение членам семьи пациента 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

58. Способ по любому из пп. 1-56, отличающийся тем, что лечение включает введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, не проявляющему симптомов бокового амиотрофического склероза.

59. Способ по любому из пп. 1-58, отличающийся тем, что лечение включает введение 1-(2-изопропоксиэтил)-2-тиоксо-1,2,3,5-тетрагидропирроло[3,2-d]пиримидин-4-она или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, предрасположенному к развитию бокового амиотрофического склероза.