

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390032** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.05

(51) Int. Cl. **A61K 31/428** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.24

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

(31) **63/043,681**

(32) **2020.06.24**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/038789**

(87) **WO 2021/262914 2021.12.30**

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

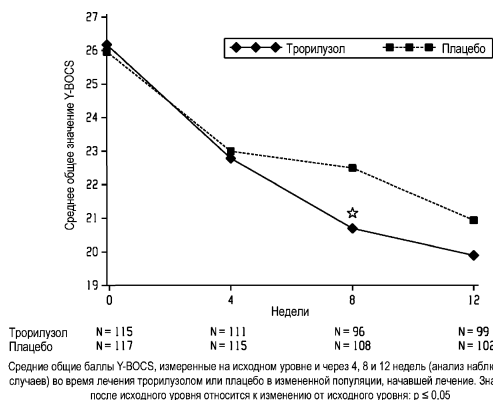
(72) Изобретатель:

Корик Владимир, Берман Роберт,
Агуиар Лорен (US)

(74) Представитель:

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

(57) В изобретении раскрыт способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, путем введения пациенту лекарственной формы, включающей эффективное количество тропилузола.



A1

202390032

202390032

A1

КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 63/043,681, поданной 24 июня 2020 г., которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки, и в соответствии с §119 раздела 35 Кодекса США (35 U.S.C.).

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное изобретение относится к фармацевтическим композициям для лечения обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) пролекарствами рилузола. Конкретнее, данное изобретение относится к способам лечения ОКР фармацевтическими композициями, содержащими трорилузол.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Обсессивно-компульсивное расстройство («ОКР») представляет собой изнурительное психическое состояние, которое характеризуется повторяющимися навязчивыми мыслями (навязчивыми идеями) и/или повторяющимся стереотипным поведением (навязчивые действия), которые длятся не менее одного часа в день и значительно мешают нормальному уровню функционирования индивида. Хотя когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются эффективными методами лечения для некоторых пациентов, у значительной части пациентов эти стандартные методы лечения вызывают минимальное облегчение симптомов. В тяжелых случаях ОКР полностью выводит из строя с разрушительными последствиями для пациентов и их семей. Стратегии аугментации нейролептическими препаратами могут повысить эффективность терапии СИОЗС, но не устраняют симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (Saxena et al., *J. Clin. Psychiatry*, **1996**, 57, 303-306, 1996; McDougle et al., *J. Clin. Psychiatry*, **1995**, 56, 526-528) и связаны с побочными эффектами при хроническом использовании. Клиническое наблюдение, что у немногих пациентов наблюдается полный ответ на СИОЗС или антагонисты дофамина, предполагает, что в патофизиологию ОКР вовлечены другие нейрохимические системы.

[0003] Обсессивно-компульсивное расстройство поражает одного человека из 40 и более 2 миллионов человек в Соединенных Штатах, что значительно влияет на качество жизни.

Треть пациентов не реагируют на современные методы лечения. Приблизительно от 40% до 60% пациентов с ОКР продолжают испытывать значительные остаточные симптомы, несмотря на одобренные методы лечения. Некоторые рефрактерные пациенты подвергаются психирургическому вмешательству (цингулотомия или глубокая стимуляция мозга), чтобы облегчить симптомы инвалидности.

[0004] За более чем 20 лет не было одобрено ни одного нового с точки зрения механики лекарства от ОКР. Поэтому срочно необходимы новые методы лечения для облегчения страданий и инвалидности пациентов с ОКР.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Данное изобретение направлено на фармацевтическую композицию, включающую трорилузол, и способы лечения обсессивно-компульсивного расстройства с использованием композиции.

[0006] В варианте реализации изобретения предложен способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента. Способ включает введение пациенту лекарственной формы, включающей эффективное количество трорилузола.

[0007] В другом варианте реализации изобретения предоставлена лекарственная форма, включающая трорилузол в количестве, эффективном для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у пациента, нуждающегося в этом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0008] Эти и/или другие аспекты станут очевидными и более понятными из следующего описания вариантов реализации изобретения, взятых в сочетании с сопроводительными фигурами, в которых:

[0009] На Фиг. 1 проиллюстрирован дизайн исследования обсессивно-компульсивного расстройства трорилузола фазы 2/3; а также

[0010] На Фиг. 2 проиллюстрированы средние баллы Y-BOCS исследования трорилузола на исходном уровне и через 4, 8 и 12 недель.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0011] Следующее подробное описание приведено для того, чтобы помочь специалистам в данной области техники в осуществлении данного изобретения. Далее будут подробно описаны примерные варианты реализации. Однако эти варианты реализации являются только

примерными, и данное раскрытие не ограничивается ими, а скорее определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Специалисты в данной области техники могут вносить изменения и вариации в описанные в данном документе варианты реализации изобретения, не отклоняясь от духа или объема данного изобретения.

[0012] Соответственно, варианты осуществления просто описаны ниже со ссылками на структуры и схемы для пояснения аспектов данного описания. Используемый в данном документе термин «и/или» включает любые и все комбинации одного или нескольких связанных перечисленных элементов. Термин «или» означает «и/или». Такие выражения, как "по меньшей мере один из", когда они предшествуют списку элементов, изменяют весь список элементов и не изменяют отдельные элементы списка.

[0013] Следует понимать, что когда элемент упоминается как находящийся «на» другом элементе, он может находиться в непосредственном контакте с другим элементом или между ними могут находиться промежуточные элементы. Напротив, когда элемент упоминается как находящийся «непосредственно на» другом элементе, промежуточные элементы отсутствуют.

[0014] Следует понимать, что хотя термины «первый», «второй», «третий» и т. д. могут использоваться в данном документе для описания различных элементов, компонентов, областей, слоев и/или секций, эти элементы, компоненты, области, слои и/или секции должны не ограничиваться этими условиями. Эти термины используются только для того, чтобы отличить один элемент, компонент, область, слой или секцию от другого элемента, компонента, области, слоя или секции. Таким образом, первый элемент, компонент, область, слой или секция, обсуждаемые ниже, могут быть названы вторым элементом, компонентом, областью, слоем или секцией, не выходя за рамки принципов настоящих вариантов осуществления.

[0015] Далее следует понимать, что термины «содержит» и/или «содержащий», или «включает» и/или «включающий» при использовании в данной спецификации указывают на присутствие заявленных признаков, областей, целых чисел, этапов, операций, элементов и/или компонентов, но не исключают присутствия или добавления одного или нескольких других признаков, областей, целых чисел, этапов, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

[0016] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимает специалист в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Терминология, используемая в

описании, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации изобретения и не является ограничивающей. Термины, такие как термины, определенные в общепринятых словарях, должны толковаться как имеющие значение, соответствующее их значению в контексте соответствующего уровня техники и данного изобретения, и не будут толковаться в идеализированном или чрезмерно формальном смысле, если это явно не определено в данном документе.

[0017] Как используется в данной заявке, если иное прямо не предусмотрено в данном документе, каждый из следующих терминов имеет значение, указанное ниже. Дополнительные определения приведены по всей заявке. В тех случаях, когда термин не имеет конкретного определения в данном документе, этому термину придается значение, признанное специалистами в данной области техники, применяющими этот термин в контексте его использования при описании данного изобретения.

[0018] Слова в единственном числе означают также и множественное число, если контекст явно не указывает на иное. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент.

[0019] Дополнительные аспекты будут изложены частично в нижеследующем описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены при практическом использовании аспектов, описанных в данном документе.

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

[0020] Способы и композиции согласно варианту осуществления данного изобретения полезны при лечении обсессивно-компульсивного расстройства («ОКР»). В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуума, пролеченного по заявленному способу, оценивают с использованием обсессивно-компульсивной шкалы Йеля Брауна («Y-BOCS»). Смотрите Goodman et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **1989**, 46, 1006-1011. Согласно этой системе, человек оценивается с помощью контрольного списка симптомов, когда его спрашивают о конкретных навязчивых идеях и навязчивых действиях. Такие симптомы широко классифицируются как агрессивные навязчивые идеи, навязчивые идеи загрязнения, сексуальные навязчивые идеи, навязчивые идеи накопления/сбережения, религиозные навязчивые идеи, навязчивые идеи с потребностью в симметрии или точности, различные навязчивые идеи, соматические навязчивые идеи, навязчивые идеи по уборке/мытью, навязчивые проверки, повторение ритуалов, навязчивые действия по счету, заказ/организация компульсий и различные компульсии. Каждая из этих категорий далее делится на

подкатегории более конкретных симптомов. Индивидуумы оцениваются в соответствии с предоставленными ответами. Баллы варьируются от 0 до 7 для субклинического, от 8 до 15 для легкого, от 16 до 23 для умеренного, от 24 до 31 для тяжелого и от 32 до 40 для крайней степени тяжести. В некоторых вариантах осуществления изобретения у индивидуума до начала лечения показатель по обсессивно-компульсивной шкале Йельского университета Брауна составляет по меньшей мере 20. В других вариантах реализации, до лечения индивидуум имеет балл по меньшей мере 24, по меньшей мере 26, по меньшей мере 28, по меньшей мере 30, по меньшей мере 32, по меньшей мере 34 или по меньшей мере 36.

[0021] Согласно системе Y-BOCS, широкие категории симптомов могут быть дополнительно подразделены. Подкатегории агрессивных навязчивых идей включают: страх причинить себе вред; страх причинить вред другим; жестокие или ужасающие изображения; боязнь выпалить нецензурную брань или оскорбления; боязнь сделать что-то смущающее; страх реагировать на нежелательные импульсы (*например*, заколоть друга); страх украсть вещи; страх причинить вред другим, потому что недостаточно осторожен; (*например*, дорожно-транспортное происшествие; и страх быть ответственным за что-то еще ужасное (*например*, пожар, ограбление). Подкатегории навязчивых идей заражения включают: озабоченность или отвращение к телесным отходам или выделениям (*например*, моча, фекалии, слюна), озабоченность грязью или микробами; чрезмерная озабоченность загрязнителями окружающей среды (*например*, асбестом, радиационно-токсичными отходами); чрезмерная забота о предметах домашнего обихода (*например*, моющих средствах-растворителях); чрезмерная озабоченность животными (*например*, насекомыми); беспокоят липкие вещества или остатки; обеспокоенный заболеет из-за загрязнения; обеспокоенный заразит других, распространяя загрязняющее вещество (агрессивный); и не беспокоиться о последствиях заражения, кроме того, как это может ощущаться. Подкатегории сексуальных навязчивых идей включают: запрещенные или извращенные сексуальные мысли, образы или побуждения; контент связан с детьми или инцестом; контент связан с гомосексуализмом; и сексуальное поведение по отношению к другим (агрессивное). Подкатегории религиозных навязчивых идей включают: связанные со святотатством и богохульством; и чрезмерная забота о правильном/неправильном, морали. Подкатегории навязчивой идеи с потребностью в симметрии и точности включают: сопровождающееся магическим мышлением (*например*, обеспокоенность тем, что у другого будет случайная вмятина, если все не будет в нужном месте); и не сопровождается магическим мышлением. Подкатегории различных навязчивых идей включают: потребность знать или помнить;

боязнь говорить определенные вещи; боязнь сказать не то, что нужно; боязнь потерять вещи; навязчивые (ненасильственные) образы; навязчивые бессмысленные звуки, слова или музыка; беспокоят определенные звуки/шумы; счастливые/несчастливые числа; цвета с особым значением; и 3 суеверных страха.

[0022] Подкатегории соматических навязчивых идей включают: озабоченность болезнью или болезнью; и чрезмерная озабоченность частью тела или аспектом внешности (*например*, дисморфофобия). Подкатегории принуждения к уборке/мытью включают: чрезмерное или ритуальное мытье рук; чрезмерное или ритуальное принятие душа, купание, чистка зубов щеткой или уход за туалетом включают чистку предметов домашнего обихода или других неодушевленных предметов; и другие меры по предотвращению или устранению контакта с загрязняющими веществами. Подкатегории принуждения к проверке включают: проверку замков, плиты, приборов и т. д.; проверка того, что не сгнило/не навредит другим; проверка того, что не причинил/не причинит себе вреда; проверка того, что ничего страшного не произошло/не произойдет; проверка того, что не ошиблись; и проверка, связанная с соматическими навязчивыми идеями. Подкатегории повторяющихся ритуалов включают: перечитывание или переписывание; и необходимость повторять рутинные действия (бег трусцой, вход/выход в дверь, подъем/спуск со стула). Подкатегории различных компульсий включают: умственные ритуалы (кроме проверки/счета); чрезмерное составление списков; нужно сказать, спросить или признаться; нужно дотронуться, постучать или потереть; ритуалы, связанные с морганием или взглядом; меры (не проверяющие) по предотвращению: причинения вреда самому себе, причинения вреда другим людям, тяжких последствий; ритуализированное пищевое поведение; суеверное поведение; трихотилломания; другие виды самоповреждающего или самокалечащего поведения.

ТРОРИЛУЗОЛ

[0023] Трорилузол (BNV-4157) представляет собой пролекарство третьего поколения и новое химическое соединение, которое модулирует глутамат, наиболее распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в организме человека. Основным механизмом действия трорилузола является снижение синаптических уровней глутамата. Трорилузол увеличивает поглощение глутамата из синапса за счет увеличения экспрессии и функции переносчиков возбуждающих аминокислот (*например*, EAAT2), расположенных на глиальных клетках, которые играют ключевую роль в выведении глутамата из синапса. Глутаматергическая дисфункция вовлечена в патофизиологию широкого спектра расстройств, включая боковой

амиотрофический склероз (БАС), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), болезнь Альцгеймера (БА), генерализованное тревожное расстройство, депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), посттравматический стресс. расстройство (ПТСР), хроническая боль и различные виды рака. Терапевтический потенциал трорилузола подтверждается клиническими и трансляционными исследованиями, проведенными с рилузолем по целому ряду показаний. Трорилузол описан, например, в патенте США № 10,485,791.

ВВЕДЕНИЕ И ДОЗИРОВКА

[0024] Способы и композиции в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения применяют для лечения пациента, страдающего обсессивно-компульсивным расстройством. Используемый в данном документе термин «лечение» относится к уменьшению или облегчению симптомов конкретного расстройства у индивидуума или улучшению поддающегося оценке измерения, связанного с конкретным расстройством, например, ОКР.

[0025] В одном аспекте варианты осуществления изобретения обеспечивают фармацевтическую композицию в форме лекарственной формы, которая включает трорилузол в количестве, эффективном для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента. Количество трорилузола в лекарственной форме может составлять 200 мг или больше, например, 250 мг или больше, 300 мг или больше, 350 мг или больше, 400 мг или больше, 450 мг или больше или 500 мг или больше.

[0026] Лекарственная форма может дополнительно включать фармацевтически приемлемый эксципиент. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к эксципиенту, который можно вводить пациенту вместе с трорилузолом, который не разрушает фармакологическую активность трорилузола и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества трорилузола.

[0027] Фармацевтически приемлемые эксципиенты, которые можно использовать в фармацевтических композициях согласно вариантам осуществления данного изобретения, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарств (SEDDS), такие как α -токоферол, полиэтиленгликоль 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических лекарственных формах, таких как твины или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий

сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенные растительные жирные кислоты, вода, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный кремнезем, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, полиэтилен гликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрины, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также могут быть успешно использованы для усиления доставки тропилузола.

[0028] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально, парентерально, ингаляцией спрея, локально, ректально, назально, буккально, вагинально или *через* имплантированный резервуар. Фармацевтические композиции согласно вариантам осуществления данного изобретения могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители. В некоторых случаях pH препарата можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности препарата тропилузола или его формы доставки. Термин «парентеральный» в данном контексте включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, интрасиновиальный, интрастернальный, интратекальный, внутрипеченочный, внутриочаговый и внутричерепной способ введения инъекций или инфузий.

[0029] Раскрытые в данном документе фармацевтические композиции могут быть в форме стерильного препарата для инъекций, например, в виде стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Такие суспензии можно составлять в соответствии с технологиями, известными в данной области техники, с использованием пригодных диспергирующих или смачивающих агентов (таких, например, как Твин 80) и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, входят маннит, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные

нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, пригодны для приготовления инъекционных препаратов, как и натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных версиях. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать разбавитель или диспергатор с длинноцепочечным спиртом, такие как те, которые описаны в *Pharmacopeia Helvetica*, или аналогичный спирт, или карбоксиметилцеллюлозу, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используются в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, таких как эмульсии и/или подвески. Другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Tweens или Span, и/или другие подобные эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм, также могут быть использованы для целей составления рецептуры.

[0030] Фармацевтические композиции согласно варианту осуществления данного изобретения можно вводить перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки и водные суспензии и растворы. В случае таблеток для перорального применения обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул полезные разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. При пероральном введении водных суспензий активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

[0031] Раскрытые в данном документе фармацевтические композиции можно также вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания тропирузола с подходящим нераздражающим эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением активных компонентов. Такие материалы включают, но не ограничиваются ими, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[0032] Местное введение фармацевтических композиций в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения особенно полезно, когда желаемое лечение затрагивает

области или органы, легко доступные для местного применения. Для местного нанесения на кожу фармацевтическая композиция должна быть составлена с подходящей мазью, содержащей активные компоненты, суспендированные или растворенные в носителе. Носители для местного введения трорилузола включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин, вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленполиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть составлена с подходящим лосьоном или кремом, содержащим трорилузол, суспендированный или растворенный в носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, цетилэфирный воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Фармацевтические композиции согласно варианту осуществления данного изобретения также можно наносить местно на нижний отдел кишечника в виде ректальных суппозиторий или в подходящей форме для клизмы. В данное изобретение также включены трансдермальные пластыри для местного применения.

[0033] Фармацевтические композиции согласно вариантам осуществления изобретения можно вводить в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят в соответствии с методами, хорошо известными в области создания фармацевтических препаратов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других известных солюбилизирующих или диспергирующих агентов в области техники.

[0034] Фармацевтические композиции в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения могут быть представлены в стандартной дозированной форме и могут быть приготовлены любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалом носителя для получения разовой лекарственной формы, обычно будет таким количеством трорилузола, которое вызывает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет варьироваться в некоторых вариантах реализации от около 1 процента до около девяноста девяти процентов активного ингредиента, в некоторых вариантах реализации от около 5 процентов до около 70

процентов и в некоторых вариантах реализации от около 10 процентов до около 30 процентов.

[0035] Выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность трорилузола или его сложного эфира, соли или амида, способ введения, время введения, скорость выведения трорилузола, продолжительность лечения, другие факторы. лекарства, соединения и/или материалы, используемые в сочетании с конкретным используемым соединением, возраст, пол, вес, состояние, общее состояние здоровья и предшествующая история болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

[0036] Врач, обладающий обычными знаниями в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач может начинать с доз трорилузола, используемых в фармацевтической композиции, с более низких уровней, чем те, которые требуются для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

[0037] Как правило, подходящей суточной дозой трорилузола будет такое количество, которое представляет собой наименьшую дозу, эффективную для получения терапевтического эффекта. Такая эффективная доза обычно будет зависеть от факторов, описанных выше.

[0038] При желании эффективную суточную дозу трорилузола можно вводить в виде одной, двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. В некоторых вариантах реализации изобретения трорилузол можно вводить два или три раза в день. В некоторых вариантах реализации трорилузол вводят один раз в сутки.

[0039] В другом аспекте изобретения трорилузол вводят отдельно или совместно с другим терапевтическим средством. Используемая в данном документе фраза «совместное введение» относится к любой форме введения двух или более различных терапевтических соединений, при которой достигается желаемый эффект. Например, второе соединение вводят, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще эффективно в организме (*например*, два соединения одновременно эффективны для пациента, что может включать синергетическое действие двух соединений). Различные терапевтические соединения можно вводить либо в одном и том же составе, либо в виде отдельного состава либо одновременно, либо

последовательно. Таким образом, индивидуум, получающий такое лечение, может получить пользу от комбинированного действия различных терапевтических соединений. Совместное введение включает одновременное или последовательное введение двух или более соединений.

[0040] В некоторых вариантах реализации изобретения, трорилузол вводят совместно с ингибитором обратного захвата серотонина. Ингибитор обратного захвата серотонина представляет собой, например, циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, тразодон, венлафаксин, мirtазепин, кломипрамин или комбинации с другими психотропными препаратами, включая нейрорептики, противосудорожные средства, трициклические антидепрессанты, ингибитор моноаминоксидазы, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, ингибитор обратного захвата антагониста серотонина-2, бензодиазепин, средство, способствующее бодрствованию, антиманиакальное средство или комбинация один или несколько из вышеперечисленных.

[0041] В другом варианте реализации предложен способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента. Способ включает введение пациенту лекарственной формы, включающей эффективное количество трорилузола.

[0042] Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение четырех недель или дольше, и у пациента на 4 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -3,4 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение четырех недель или дольше, и пациент на 4 неделе может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 0,5 балла по сравнению с плацебо.

[0043] Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение восьми недель или дольше, и на 8 неделе пациент может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -5,1 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение восьми недель или дольше, и у пациента на 8 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 1,5 балла по сравнению с плацебо.

[0044] Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и у пациента на 12 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -5,9 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную

форму можно вводить ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и пациент на 12 неделе может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 1,0 балла по сравнению с плацебо.

[0045] У пациента средний балл Y-BOCS 26 или выше. Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение четырех недель или дольше, и у пациента на 4 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -4,1 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение четырех недель или дольше, и пациент на 4 неделе может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 0,6 балла по сравнению с плацебо.

[0046] Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение восьми недель или дольше, и на 8 неделе пациент может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -6,0 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение восьми недель или дольше, и у пациента на 8 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 2,9 балла по сравнению с плацебо.

[0047] Лекарственную форму можно вводить ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и у пациента на 12 неделе может наблюдаться среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на -7,0 балла по сравнению с исходным уровнем. Лекарственную форму вводилась ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и пациент на 12 неделе может иметь среднее изменение общей шкалы Y-BOCS по меньшей мере на 2,4 балла по сравнению с плацебо.

[0048] Изобретение далее иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕР: ТРОРИЛУЗОЛ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО КОНЦЕПЦИИ ИЗУЧЕНИЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Дизайн исследования

[0049] Дизайн исследования схематически показан на Фиг. 1. Субъекты принимают максимально переносимую дозу селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) или кломипрамина в течение не менее 10 недель на исходном уровне*. Субъекты получают дозу 140 мг QD в течение первых четырех (4) недель, а затем дозу увеличивают до 200 мг QD на время исследования. Понижающее титрование допускается только для устранения проблем с переносимостью**. Подходящие субъекты включают тех, кто

почувствовал пользу на более ранних этапах или для которых, по мнению главного исследователя (PI), расширенное лечение BHV-4157 обеспечит приемлемый профиль риска и пользы^{***}. Субъекты начинают фазу продления с дозы, которая была принята в конце фазы рандомизации. Субъектов, получавших плацебо на этапе рандомизации, вслепую переводили на дозу 140 мг QD в течение первых 4 недель, а затем дозу увеличивали до 200 мг QD (при посещениях на 4-й неделе). Понижающее титрование допускается только для решения проблем переносимости. Все визиты после 4-й недели являются открытыми^{****}.

[0050] Субъекты со стабильным состоянием при приеме стандартного лечения (SOC) и имеющие неадекватный ответ на SOC, рандомизируются для дополнительного приема плацебо (QD) или тропилузола в течение 12 недель (200 мг QD, через четыре недели по 140 мг QD). Субъектам, завершающим фазу рандомизации, предлагается около 48 недель открытого лечения. Исследование проводится с декабря 2017 года по июнь 2020 года с участием 242 субъектов, рандомизированных в более чем 56 местах. Полная информация об исследовании доступна в Интернете по адресу <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03299166?term=biohaven&cond=Obsessive-Compulsive+Disorder&draw=2&rank=1>.

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ ВОВЛЕЧЕНИЯ

[0051] В исследовании участвуют субъекты с первичным диагнозом ОКР в соответствии с Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам, пятое издание, подтвержденным MINI при скрининге.

[0052] Продолжительность болезни субъекта должна быть равна или больше 1 года.

[0053] Субъекты должны в настоящее время испытывать отсутствие ответа или неадекватную реакцию на их текущий стандарт лечения (SOC), определяемый как: (1) общий балл Y-BOCS субъектов должен быть равен или выше 19 при скрининге и исходном уровне, отражая умеренные или тяжелые симптомы ОКР; и (2) субъекты должны в настоящее время получать монотерапию селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) или кломипрамином, венлафоксином или десвенлафоксином в течение адекватной продолжительности (не менее 8 недель при скрининге и 10 недель при исходном уровне) и в адекватной дозе.

[0054] Клиническая общая оценка впечатления (CGI-S) должна быть равна или выше 4 при скрининге и исходном уровне.

КЛЮЧЕВЫЕ КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

[0055] Субъекты исключаются с историей более чем двух (2) предыдущих неудачных испытаний лечения СИОЗС, кломипрамина, венлафаксина или десвенлафаксина (не включая текущее исследование СИОЗС), которые вводились в течение адекватной продолжительности в адекватной дозе, как определено MGH-TRQ-ОКД.

[0056] Субъекты исключаются, если они демонстрируют острые суицидальные наклонности или попытки самоубийства или самоповреждающее поведение в течение последних 12 месяцев.

[0057] Субъекты исключаются, если они имеют оценку убеждений Брауна (BABS) выше 17 при скрининге и исходном уровне.

[0058] Использование стимуляторов, нейролептиков (нейролептиков), стабилизаторов настроения и глутаматных препаратов (*например*, топирамата, ламотриджина, N-ацетилцистеина, кетамина, мемантина, вальпроата натрия) запрещено в течение 4 недель до скрининга и во время исследования.

[0059] Текущее ежедневное использование анксиолитиков или бензодиазепинов запрещено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

[0060] Результаты анализа первичной конечной точки перечислены в таблицах с 1 по 5 ниже:

Таблица 1

BHV4157-202 Финальный Расслепленный Анализ YBOCS <u>Общее изменение</u> по сравнению с исходным уровнем по неделям LSMeans и SE из модели MMRM Набор данных MITT							
	Плацебо		Трорилузол		Трорилузол против плацебо		
					Отличие		
Неделя	N	среднее значение наименьших квадратов	N	среднее значение наименьших квадратов	Оценка	95%CI	p- значение

4	115	-2,9	111	-3,4	-0,5	(-1,67, 0,75)	0,451
8	108	-3,6	96	-5,1	-1,5	(-3,02, -0,06)	0,041
12	102	-4,9	99	-5,9	-1,0	(-2,59, 0,60)	0,220

[0061] В таблице 1 показано среднее изменение общего балла по обсессивно-компульсивной шкале Йеля-Брауна (Y-BOCS) с течением времени. Субъекты, получавшие тропирузол, имели среднее улучшение Y-BOCS на -5,1 балла по сравнению с исходным уровнем по сравнению с -3,6 у субъектов, получавших плацебо [разница -1,5, значение $p = 0,041$, 95% CI: -3,02, -0,06] на 8 неделе и -5,9 балла по сравнению с -4,9 для испытуемых, принимавших плацебо [разница -1,0, значение $p = 0,220$, 95% CI: -2,59, 0,60] на 12 неделе. Хотя p -значение в этом исследовании для подтверждения концепции не достигло статистической значимости в первичной конечной точке Y-BOCS на 12-й неделе, результаты показывают устойчивую терапевтическую пользу тропирузола с течением времени и предоставляют соответствующие данные для обоснования будущих исследований. Результаты представлены на Фиг. 1.

Таблица 2

BHV4157-202 Финальный Расслепленный Анализ YBOCS Изменение субшкалы навязчивых идей по сравнению с исходным уровнем по неделям LSMeans и SE из модели MMRM Набор данных MITT							
	Плацебо		Тропирузол		Тропирузол против плацебо		
Неделя	N	среднее значение наименьших квадратов	N	среднее значение наименьших квадратов	Оценка	95%CI	p - значение
4	115	-1,65	111	-1,67	-0,02	(-0,70, 0,66)	0,952
8	108	-2,15	96	-2,50	-0,36	(-1,23, 0,51)	0,419
12	102	-2,55	99	-2,91	-0,36	(-1,24, 0,52)	0,422

Таблица 3

BHV4157-202 Финальный Расслепленный Анализ YBOCS <u>Изменение субшкалы компульсий</u> по сравнению с исходным уровнем по неделям LSMeans и SE из модели MMRM Набор данных MITT							
	Плацебо		Трорилузол		Трорилузол против плацебо		
Неделя	N	среднее значение наименьших квадратов	N	среднее значение наименьших квадратов	Оценка	95%CI	p-значение
4	115	-1,28	111	-1,72	-0,44	(-1,09, 0,22)	0,194
8	108	-1,41	96	-2,61	-1,20	(-1,98, -0,43)	0,003
12	102	-2,37	99	-3,01	-0,64	(-1,50, 0,22)	0,143

Таблица 4

BHV4157-202 Финальный Расслепленный Анализ YBOCS <u>Общее изменение</u> по сравнению с исходным уровнем по неделям LSMeans и SE из модели MMRM Набор данных MITT Только субъекты > Исходный уровень YBOCS =26 (Медиана)							
	Плацебо		Трорилузол		Трорилузол против плацебо		
Неделя	N	среднее значение наименьших квадратов	N	среднее значение наименьших квадратов	Оценка	95%CI	p-значение
4	47	-3,5	49	-4,1	-0,6	(-2,80, 1,58)	0,584

8	45	-3,1	42	-6,0	-2,9	(-5,49, -0,21)	0,035
12	43	-4,6	44	-7,0	-2,4	(-5,18, 0,33)	0,084

[0062] Различия в лечении трорилузолом по сравнению с плацебо были больше у пациентов с более тяжелым заболеванием на исходном уровне (*т. е.* общие баллы Y-BOC превышали средний балл 26, что соответствует тяжелым симптомам ОКР), см. Таблицу 2. Субъекты, получавшие трорилузол (n=42), имели среднее улучшение Y-BOCS на -6,0 баллов по сравнению с исходным уровнем по сравнению с -3,1 у субъектов, получавших плацебо (n=45) [разница -2,9, значение $p = 0,035$, 95% CI: -5,49, -0,21] на 8 неделе и -7,0 балла (n=44) по сравнению с -4,6 для испытуемых (n=43), принимавших плацебо [разница в лечении -2,4, $p = 0,084$, 95% CI: -5,18, 0,33] на 12 неделе.

Таблица 5

BHV4157-202 Финальный Расслепленный Анализ(Невалидированный) YBOCS <u>Общее изменение баллов</u> по сравнению с исходным уровнем по неделям LSMeans и SE из модели MMRM Набор данных MITT Только субъекты <= Медиана Исходного уровня YBOCS Общий =26					
	Плацебо		Трорилузол		
Неделя	N	среднее значение наименьших квадратов	N	среднее значение наименьших квадратов	p-значение
4	68	-2,6	62	-2,8	0,783
8	63	-4,0	54	-4,4	0,617
12	59	-5,2	55	-5,0	0,877

СВОДКА ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

[0063] Трорилузол в дозе 200 мг один раз в день в качестве дополнительной терапии у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством с неадекватным ответом на стандартное лечение показал последовательное численное улучшение по сравнению с плацебо по шкале обсессивно-компульсивных расстройств Йеля-Брауна (Y-BOCS) во всех

временных точках исследования (с 4 по 12 недели), но не соответствовал первичному показателю исхода на 12-й неделе, $p < 0,05$ на 8-й неделе и $p = 0,22$ на 12 неделе. Сильный сигнал наблюдается при компульсивном поведении и у пациентов с тяжелым заболеванием, о чем свидетельствуют изменения подшкалы компульсии Y-BOCS. Профиль безопасности трорилузола безопасен и хорошо переносится и, по-видимому, согласуется с данными других исследований трорилузола. Это исследование считается доказательством концепции применения трорилузола в качестве дополнительной терапии у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством с неадекватным ответом на стандартное лечение.

[0064] В данной заявке ссылки на различные публикации даются по имени автора и дате, а также по номеру патента или номеру патентной публикации. Изобретения, раскрытые в этих публикациях, включены в данную заявку в полном объеме путем ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, известный специалистам в данной области на дату создания изобретения, описанного и заявленного в данной заявке. Однако, приведение ссылки в данном документе не должно быть истолковано как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники данного изобретения.

[0065] Специалисты в данной области признают или смогут установить, используя не более чем обычные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем данного изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Например, могут быть использованы фармацевтически приемлемые соли, отличные от тех, которые конкретно раскрыты в описании и примерах в данном документе. Кроме того, предполагается, что конкретные элементы в списках элементов или подгруппы элементов в более крупных группах элементов могут быть объединены с другими конкретными элементами, подгруппами элементов или более крупными группами элементов независимо от того, имеется ли в данном документе конкретное раскрытие, идентифицирующее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения обсессивно-компульсивного расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту лекарственной формы, содержащей эффективное количество тропилузола.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение четырех недель или дольше, и при этом у пациента на 4-й неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере -3,4 балла от исходного уровня.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение четырех недель или дольше, и при этом у пациента на 4 неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере 0,5 балла по сравнению с плацебо.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение восьми недель или дольше, и при этом на 8 неделе у пациента среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере на -5,1 балла по сравнению с исходным уровнем.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение восьми недель или дольше, и при этом на 8 неделе у пациента среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере 1,5 балла по сравнению с плацебо.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и при этом на 12-й неделе у пациента среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет -5,9 балла от исходного уровня.

7. Способ по п. 1, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и при этом на 12 неделе у пациента

среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере 1,0 балла по сравнению с плацебо.

8. Способ по п. 1, отличающийся тем, что средний балл Y-BOCS у пациента составляет 26 или выше.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение четырех недель или дольше, и при этом у пациента на 4-й неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере -4,1 балла от исходного уровня.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение четырех недель или дольше, и при этом у пациента на 4 неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере 0,6 балла по сравнению с плацебо.

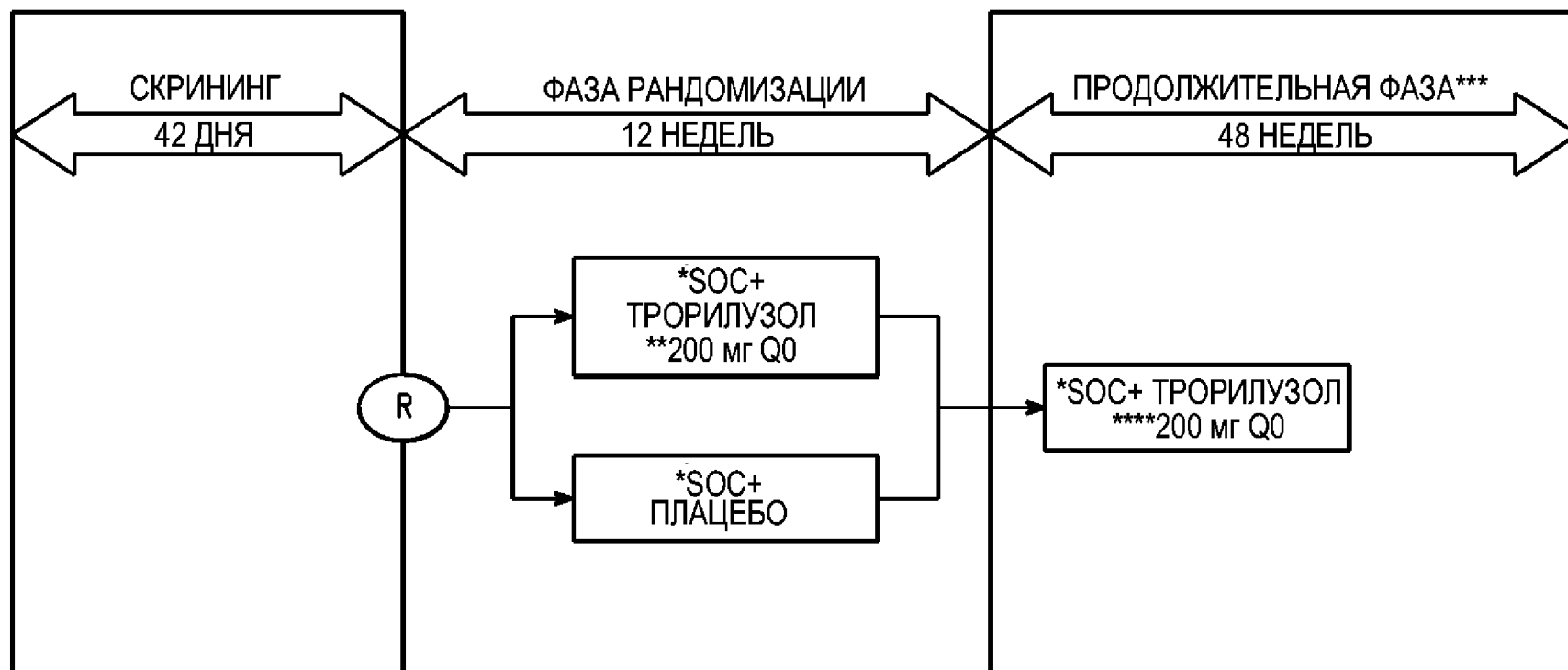
11. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение восьми недель или дольше, и при этом на 8 неделе у пациента среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере на -6,0 балла от исходного уровня.

12. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение восьми недель или дольше, и при этом у пациента на 8 неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет по меньшей мере 2,9 балла по сравнению с плацебо.

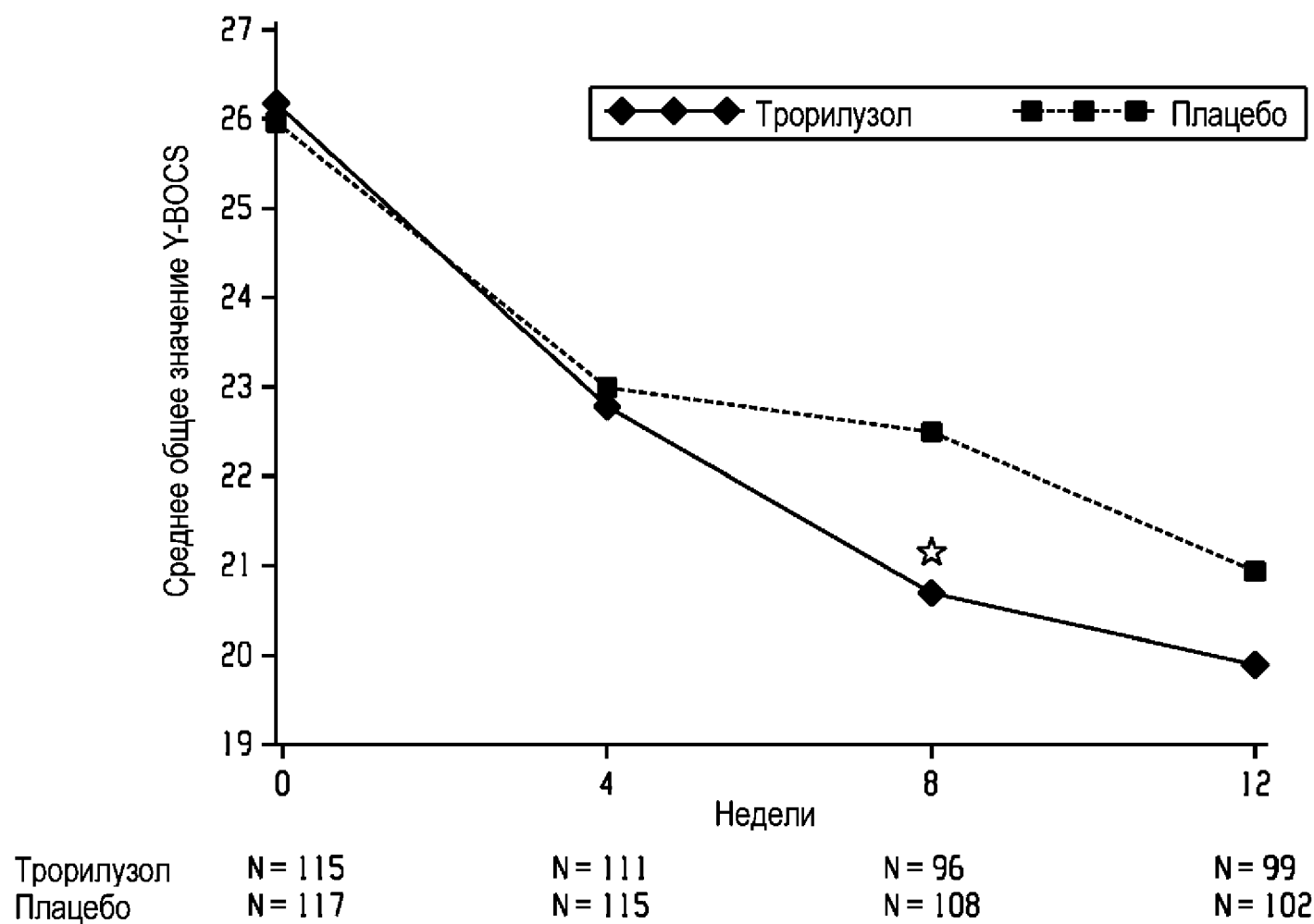
13. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и при этом на 12-й неделе у пациента среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет -7,0 балла от исходного уровня.

14. Способ по п. 8, отличающийся тем, что лекарственную форму вводят ежедневно в течение двенадцати недель или дольше, и при этом у пациента на 12 неделе среднее изменение общей шкалы Y-BOCS составляет 2,4 балла по сравнению с плацебо.

15. Лекарственная форма, содержащая трорилизол в количестве, эффективном для лечения обсессивно-компульсивного расстройства у пациента, нуждающегося в этом.
16. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 200 мг или более.
17. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 250 мг или более.
18. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 300 мг или более.
19. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 350 мг или более.
20. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 400 мг или более.
21. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 450 мг или более.
22. Лекарственная форма по п. 15, содержащая трорилизол в количестве 500 мг или более.



Фиг. 1



Средние общие баллы Y-BOCS, измеренные на исходном уровне и через 4, 8 и 12 недель (анализ наблюдаемых случаев) во время лечения трорилузолом или плацебо в измененной популяции, начавшей лечение. Значение p после исходного уровня относится к изменению от исходного уровня: $p \leq 0,05$

Фиг. 2