

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390542 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.05

(51) Int. Cl. A61K 31/42 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.11

(54) ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

(31) 20190925.6

(32) 2020.08.13

(33) EP

(86) PCT/EP2021/072404

(87) WO 2022/034146 2022.02.17

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:

Подгорна Яна, Розенброк Хольгер,
Юм Сунён (DE), Чжао Ихуа (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к лечению когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS) с помощью специфического ингибитора GlyT1 ([5-(метилсульфонил)-2-{{(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}окси}фенил}{{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанола). 12-недельное лечение в исследовании фазы 2 показало улучшение когнитивных функций, определяемое по общему суммарному баллу МССВ.

A1

202390542

202390542

A1

ЛЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к конкретному соединению, являющемуся ингибитором GlyT1, и его применению для лечения шизофрении и когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS).

10 ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Шизофрения представляет собой хроническое разрушительное расстройство, начинающееся в раннем возрасте и накладывающее большое бремя на здравоохранение с точки зрения госпитализации, хронического лечения и снижения производительности труда, при этом на лечение и уход за больными шизофренией приходится от 1,5% до 3% общих расходов на здравоохранение в 15 большинстве развитых стран [Altamura C, Galderisi P, Rocca A, и др. *Ital J Psychopathol* 2014; 20:223–43], [Knapp M, Mangalore R, Simon J. *Schizophr Bull* 2004; 30:279–93].

Глобальное и социальное бремя шизофрении велико: Всемирная 20 организация здравоохранения ставит ее на 12-е место среди наиболее инвалидизирующих расстройств в мире. Пациенты с шизофренией имеют значительно более низкую ожидаемую продолжительность жизни, а поскольку самоубийства составляют примерно 15% смертей, уровень самоубийств в этой популяции пациентов в 5 раз выше. Люди с этим расстройством также имеют 25 высокий уровень сопутствующих заболеваний, таких как болезни сердца, инсульт, диабет и респираторные заболевания [Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF и др. *Schizophr Bull* 2018; 44(6): 1195–1203].

Экономическое бремя шизофрении огромно. Ежегодные расходы, связанные с шизофренией в Соединенных Штатах, оцениваются более чем в 150 30 миллиардов долларов США [Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, и др. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(6):764-771].

Распространенность шизофрении в течение жизни остается стабильной на протяжении десятилетий и составляет примерно 1%. По оценкам, во всем мире около 21 миллиона человек живут с шизофренией. Начало шизофрении, как

правило, приходится на поздний подростковый или ранний взрослый возраст, при этом пик заболевания у мужчин приходится на период от 21 до 25 лет, а у женщин – на два пика: между 25 и 30 годами и после 45 лет.

Шизофрения представляет собой гетерогенный клинический синдром. У человека одновременно проявляется множество симптомов. Симптомы можно разделить на три основные категории [McClellan J, Stock S, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52(9); 976-990], [Mueser KT, McGurk SR. *Lancet* 2004; 363; 2063-2072]:

- Позитивные симптомы, такие как галлюцинации, бред, расстройства мышления и двигательные расстройства
 - Негативные симптомы, такие как плоский аффект, ангедония, неспособность начать и поддерживать запланированные действия
 - Когнитивные симптомы, такие как плохое исполнительное функционирование, проблемы с фокусировкой или концентрацией внимания, нарушение рабочей памяти, вербального и визуального обучения и памяти.
- Когнитивные симптомы проявляются на ранних стадиях заболевания.

Шизофрения характеризуется эпизодами острого обострения, когда симптомы особенно выражены, и эпизодами относительной стабильности с преобладающими негативными и когнитивными нарушениями, называемыми резидуальной фазой. Для шизофрении характерна флюктуация между острыми эпизодами и резидуальными фазами, однако продолжительность резидуальных фаз значительно колеблется и меняется в течение болезни.

Было показано, что когнитивные нарушения, основной признак шизофрении [Frangou S. *Child Psychiatr Clin* 2013; 22(4); 715-726], являются основной детерминантой неблагоприятного функционального исхода [Green MF. *Am J Psychiatry* 1996; 153(3); 321-330], [Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. *Schizophr Bull* 2000; 26(1); 119-136]. Пациенты с шизофренией показывают значительно худшие результаты (примерно на 1-2 стандартных отклонения ниже), чем контрольная группа, почти по всем нейропсихологическим тестам [Keefe RSE, Fox KH, Harvey PD, Cucchiaro J, Siu C, Loebel A. *Schizophr Res* 2011; 125(2/3); 161-168], [Heinrichs RW. *Am Psychol* 2005; 60(3); 229-242]. В то время как многие нервно-психические расстройства связаны с некоторой степенью когнитивной дисфункции, нарушения, наблюдаемые при шизофрении, имеют

тенденцию быть более тяжелыми и в большей степени независимыми от степени тяжести других симптомов.

Нейрокогнитивный дефицит может быть выявлен на ранних стадиях заболевания. Уже при первом эпизоде психоза, нейрокогнитивное тестирование выявляет нарушение примерно на 1 стандартное отклонение (СО) ниже нормы, что в значительной степени не связано с положительными симптомами.

Когнитивный дефицит, по-видимому, относительно стабилен в течение первых лет психотического заболевания и затрагивает те же когнитивные домены, что и у взрослых со стабильной шизофренией [Barder HE, Sundet K, Rund BR, и др.

Schizophr Res 2013; 149; 63-69.-1771].

Когнитивный дефицит можно рассматривать как индикатор неблагоприятного прогноза психоза, поскольку плохие нейрокогнитивные функции у этих пациентов связаны с плохим психосоциальным функционированием, особенно в области межличностного функционирования и образовательной / профессиональной деятельности. В интервью с пациентами о бремени шизофрении пациенты сообщали, что наиболее обременительные симптомы связаны с когнитивными и функциональными трудностями, такими как плохая память, трудности в общении, плохое внимание, чувство умственной блокировки и забывание имен или вещей в разговорах.

Клинические исследования тестирования соединений на когнитивные свойства, требуют включения клинически стабильных пациентов, и поэтому в первую очередь набирают пациентов в возрасте от 30 до 40 лет. Учитывая, что они страдают от расстройства в течение десяти лет или дольше, многие пациенты страдают от явных функциональных нарушений.

Шизофрению лечат с помощью фармакологических и психосоциальных методов лечения. Антипсихотики являются основным лекарственным средством для лечения шизофрении, оказывая значительное влияние на уменьшение «психотических» симптомов и предотвращение рецидивов (поддерживающее лечение), но практически не оказывая положительного влияния на когнитивные функции при шизофрении [Nielsen RE, Levander S, Telleus GK, Jensen SOW, Christensen TO, Leucht S. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131; 185-196].

Доступное и эффективное лечение когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS), остается крайне неудовлетворенной медицинской

потребностью. На сегодняшний день не существует утвержденного фармакологического лечения CIAS. соединение I представляет собой новый потенциальный способ лечения этого серьезного состояния и может привести к улучшению результатов и улучшению качества жизни. Исходя из высокой неудовлетворенной потребности в лечении когнитивного дефицита, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Национальный институт психического здоровья (NIMH) совместно разработали руководства по развитию терапии CIAS в рамках инициативы MATRICS (Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении) [Buchanan RW, Davis M, Goff D, и др. *Schizophr Bull* 2005; 31(1); 5-19.], [Buchanan RW, Keefe RSE, Umbricht D, Green MF, Laughren T, Marder SR. *Schizophr Bull* 2011; 37(6); 1209-1217]. Требования этих руководств также отражены в *Руководстве по клиническим исследованиям лекарственных средств, в том числе депо-препаратов, при лечении шизофрении* (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1) Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

Соединения для лечения когнитивных нарушений следует тестировать во время стабильной фазы в соответствии с рекомендациями MATRICS и руководством EMA, в то время как эффективность соединений для лечения психоза (например, антипсихотиков) в первую очередь оценивают во время острой/психотической фазы. Действительно, средний возраст пациентов, участвовавших во взрослых исследованиях CIAS и негативных симптомов, составляет около 40 лет и старше.

Среднее когнитивное нарушение у пациентов шизофренией тяжелое, примерно на 1-2 СО ниже среднего значения здоровых контролей, хотя распределения имеют существенное перекрытие [Keefe RS. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(Доп. 2); 8-13]. Считается, что все пациенты с шизофренией имеют ту или иную степень когнитивных нарушений по сравнению с их преморбидным уровнем. Поэтому NIMH инициировал MATRICS в партнерстве с FDA, промышленностью и академическими кругами, чтобы повысить вероятность выявления успешных методов лечения CIAS [Buchanan RW, Davis M, Goff D, и др. *Schizophr Bull* 2005; 31(1); 5-19]. Одной из центральных целей инициативы MATRICS было определение ключевых когнитивных доменов, подлежащих

оценке в исследованиях лечения CIAS, и создание когнитивной батареи, которую можно было бы использовать для оценки лечения. MATRICS определил семь когнитивных доменов, которые демонстрируют значительные нарушения при шизофрении, и рекомендовал использовать когнитивные батареи, которые оценивают эти 7 доменов: скорость обработки информации, вербальное обучение, рабочая память, рассуждение и решение проблем, визуальное обучение, внимание/бдительность и социальное познание [Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. *Schizophr Res* 2004; 72; 29-39.].

Для оценки этих доменов был разработан ряд батарей [Keefe RSE, Naig GM, Marder SR, и др. *Schizophr Bull* 2016; 42(1); 19-33], которые использовались в клинических исследованиях препаратов, улучшающих когнитивные функции [Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, и др. *Schizophr Bull* 2013; 39(2); 417-435].

Для проверки когнитивных функций у пациентов с шизофренией были разработаны Согласованная когнитивная батарея MATRICS (MCCB), Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS), а также компьютеризированные когнитивные батареи, такие как CANTAB и CogState, и использовались в клинических исследованиях в прошлом. Чаще всего в клинических исследованиях CIAS использовалась MCCB. Более высокие значения балла MCCB указывают на лучшую когнитивную функцию.

Предыдущие исследования в области шизофрении или когнитивных функций изучали эффективность ряда соединений для лечения CIAS, включая антагонисты $\alpha 7$ -никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (такие как энцениклин, браданиклин [ABT-126] и нелониклин [ТС-5619]), антагонисты рецепторов гистамина-3 (такие как ABT-288) и ингибиторы фосфодиэстеразы-9 (такие как BI409306). Из этих потенциальных препаратов для лечения CIAS, единственным соединением, доказавшим свою эффективность, был энцениклин; исследование фазы 2 показало улучшение когнитивных функций по сравнению с плацебо, хотя это преимущество не сохранялось в последующих исследованиях фазы 3.

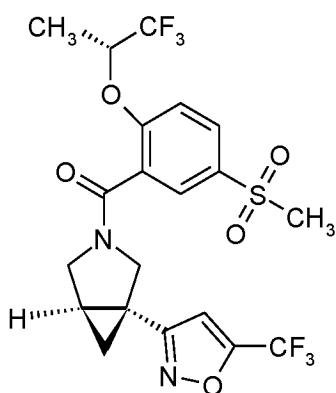
Нарушение глутаматергической нейротрансмиссии, опосредованной рецепторами *N*-метил-D-аспартата (NMDA), связано с этиологией CIAS. [Lakhan SE, Caro M, Hadzimichalis N. *Front Psychiatry*. 2013;4:52], [Lin CH, Lane HY, Tsai

GE. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;100(4):665-677] Различные стратегии усиления глутаматергической трансмиссии были исследованы у пациентов с шизофренией; один подход включает повышение синаптических уровней глицина, коагониста, необходимого для передачи сигналов, опосредованной рецептором NMDA. [Hashimoto K. *Open Med Chem J.* 2010;4:10–19. [Javitt DC. *Current Opinion in Drug Discovery & Development.* 2009;12:468–478.] Считается, что ингибиторы переносчика глицина-1 (GlyT1) повышают синаптический уровень глицина и, следовательно, усиливают глутаматергическую нейротрансмиссию и последующие процессы нейропластичности, и, следовательно, представляют собой многообещающую стратегию лечения для устранения когнитивных нарушений в целом и, в частности, когда они проявляются как легкие когнитивные нарушения, амнестические легкие когнитивные нарушения, возрастные нарушения обучения и памяти, возрастные потери памяти, сосудистая деменция, черепно-мозговая травма, инсульт, деменция, возникающая после инсультов (постинсультная деменция), посттравматическая деменция, общие нарушения концентрации внимания, нарушения концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, болезнь Альцгеймера, продромальная болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, деменция с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезнь Паркинсона, прогрессирующий ядерный паралич, деменция с кортикобазальной дегенерацией, боковой амиотрофный склероз (БАС), болезнь Гентингтона, рассеянный склероз, таламическая дегенерация, деменция Крейтцфельда-Якоба, ВИЧ-деменция, эпилепсия, височная эпилепсия, психоз Корсакова или когнитивные нарушения, связанные с шизофренией (CIAS), депрессия, эпилепсия, шизо-аффективное расстройство или биполярное расстройство.

Ингибиторы GlyT1 ранее исследовались как потенциальные средства лечения пациентов с когнитивными нарушениями. Однако предыдущие исследования, изучающие когнитивные преимущества саркозина, ингибитора GlyT1, которые, как правило, были небольшими и использовали различные меры улучшения когнитивных функций, дали противоречивые результаты. [Chang CH, Lin CH, Liu CY, Chen SJ, Lane HY. *J Psychopharmacol.* 2020;34(5):495-505], [Lin CY, Liang SY, Chang YC, и др. *World J Biol Psychiatry.* 2017;18(5):357-368] Исследования битопертина, другого ингибитора GlyT1, были нацелены на

положительные и негативные симптомы, а не на CIAS, и в большинстве случаев не показали статистически значимых улучшений по сравнению с плацебо [Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C, и др. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):8-16], [Bugarski-Kirola D, Iwata N, Sameljak S, и др. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(12):1115-1128]. Таким образом, необходимы методы и процедуры для эффективного применения ингибиторов GlyT1 в качестве потенциального лечения CIAS.

В публикации WO 2013/017657 описаны замещенные бицикло[3.1.0]гекс-3-илметаноны в качестве ингибиторов GlyT1, включая пример 50, структура которого показана ниже (далее «Соединение I»):



Соединение I

([5-(метилсульфонил)-2-{[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]окси}фенил]{(1R,5R)-1-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ил}метанон)

Однако в WO 2013/017657 не дается конкретных указаний по введению соединения I, например, пути или частоте введения или эффективные дозы и т. д. для лечения различных заболеваний, упомянутых в нем. В настоящее время обнаружено, что определенная доза или диапазон доз эффективны для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих CIAS. Однако такой же режим дозирования оказался неэффективным для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В фазе 2 клинических исследований было обнаружено, что соединение I, вводимое в определенных дозах пациентам с шизофренией, улучшает когнитивные функции по сравнению с плацебо.

Первый вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении шизофрении, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS), характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

Еще один вариант осуществления относится к применению соединения I для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией, характеризующемуся тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

В дополнительных вариантах осуществления соединение I вводят в дозе от 10 мг до 25 мг.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

На ФИГ. 1 показана скорректированная средняя разница между каждой дозой и плацебо в изменении по сравнению с исходным уровнем общего суммарного балла МССВ при каждом визите – MMRM, FAS (-полный набор анализов) (исследование CIAS).

На ФИГ. 2 показано скорректированное среднее изменение общего балла ADAS-Cog11 по сравнению с исходным уровнем для каждой дозы и визита (MMRM) – FAS (OC) (исследование БА). «СМР I» относится к соединению I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Доказательство клинической концепции (PoCC) и исследование по подбору дозы оценивали эффективность, безопасность и фармакокинетику (ФК) соединения I по сравнению с плацебо в качестве дополнения к стандартному лечению у взрослых пациентов с шизофренией. Наблюдения в предыдущих исследованиях позволяют предположить, что зависимость доза-реакция для ингибиторов GlyT1 может быть сложной, а выбор эффективных доз затруднен, при этом наблюдается потеря эффекта при более высоких дозах. [Javitt DC. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. 2009;12:468–478.6,16], [Umbricht D. *Biol Psychiatry*. 2018;84(6):394-395]

Это исследование у стабильных пациентов с шизофренией продемонстрировало неплоскую модель зависимости доза-реакция для изменения по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе общего

суммарного Т-показателя МССВ при применении соединения I в дозах от 2 до 25 мг, что позволяет предположить об улучшении когнитивных функций у этой популяции пациентов. Наибольшие улучшения по сравнению с исходным уровнем относительно плацебо наблюдались в группах доз 10 и 25 мг; доза 25 мг, по-видимому, не обеспечивала дополнительных преимуществ по сравнению с дозой 10 мг, хотя формального сравнения между группами дозировки не проводилось. Последовательные результаты были замечены, когда когнитивные функции оценивались с использованием нейрокогнитивного суммарного Т-показателя МССВ.

Эти положительные результаты контрастируют с результатами предыдущих исследований новых методов лечения CIAS, которые в целом были отрицательными. [Haig GM, Bain EE, Robieson WZ, Baker JD, Othman AA. *Am J Psychiatry*. 2016;173(8):827–835], [Walling D, Marder SR, Kane J, и др. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):335-343], [Brown D, Nakagome K, Cordes J, и др. *Schizophr Bull*. 2019;45(2):350-359] Примечательно, что исходные когнитивные профили групп пациентов, включенных в эти предыдущие исследования, оцениваемые по средним исходным баллам МССВ, были сопоставимы с таковыми у популяции в настоящем исследовании. Исходные баллы МССВ в этом исследовании были примерно на 1-2 СО ниже среднего для здоровых людей, что соответствует средним баллам, ранее сообщавшимся для хронически больных, клинически стабильных пациентов с шизофренией. Поэтому маловероятно, что положительные результаты настоящего исследования были связаны с различиями в среднем исходном уровне когнитивных нарушений.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

БА	Болезнь Альцгеймера
ADAS-Cog11	Шкала оценки болезни Альцгеймера – когнитивная подшкала, 11 пунктов
BACS	Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией
CANTAB	Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов
CIAS	Когнитивные нарушения, связанные с шизофренией
CSB	Батарея CogState для шизофрении
C-SSRS	Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений
DSM-5	Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание

ЭКГ	Электрокардиограмма
FAS	Полный набор для анализа
LOCF	Последнее наблюдение переносится вперед
MATRICES	Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении
MCCB	Согласованная когнитивная батарея MATRICS
MCPMod	Процедуры множественного сравнения и моделирование
MMRM	Смешанная модель для повторных измерений
MMSE	Краткая шкала оценки психического статуса
OC	Наблюдаемые случаи
PANSS	Шкала оценки позитивных и негативных синдромов
PT	Предпочтительный срок
SCoRS	Шкала оценки когнитивных функций при шизофрении
SOC	Стандартное лечение

ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Первый вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении шизофрении, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

Еще один вариант осуществления относится к применению соединения I для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией, характеризующемуся тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

Еще один вариант осуществления относится к применению соединения I для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией, характеризующегося тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла одной из когнитивных батарей, которая оценивает все 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS), характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла одной из когнитивных батарей, которая оценивает все 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла одной из когнитивных батарей, выбранных из MCCB, BACS, CANTAB и батареи CogState для шизофрении (CSB).

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как было оценено в MCCB.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки и что когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла MCCB.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций, оцениваемых по общему суммарному баллу одной из когнитивных батарей, которая оценивает все 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций, оцениваемых с помощью общего суммарного балла по одной из когнитивных батарей, выбранных из MCCB, BACS, CANTAB и CogState.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I

вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций по оценке с помощью общего суммарного балла МССВ.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций по оценке с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций по оценке с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как было оценено в МССВ.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций по оценке с помощью по крайней мере 4 из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как было оценено в МССВ.

Еще один вариант осуществления относится к соединению I для применения при лечении CIAS, характеризующегося тем, что соединение I вводят в дозе от 3 до 30 мг в сутки для улучшения когнитивных функций по оценке с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как было оценено в МССВ, где домен выбран из группы, включающей Тест прокладывания пути (скорость обработки информации), Батарею нейропсихологического обследования, Субтест лабиринты (рассуждение и решение проблем) и Шкалу памяти Векслера, 3-е издание, субтест пространственного охвата (рабочая память).

В дополнительных вариантах осуществления соединение I вводят в дозе от 9 мг до 26 в сутки.

В дополнительных вариантах осуществления соединение I вводят в дозе от 5 мг до 25 в сутки.

В дополнительных вариантах осуществления соединение I вводят в дозе от 10 мг до 25 в сутки.

В дополнительных вариантах осуществления соединения I вводят в дозе 10 мг в сутки.

В дополнительных вариантах осуществления суточную дозу вводят перорально, например в виде разовой пероральной дозы.

5 В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты в возрасте 50 лет или моложе.

В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты имеют оценку не выше «средней тяжести» по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) позитивные
10 пункты P1, P3-P7 (оценка пункта ≤ 5) и не выше «средней» оценки по PANSS позитивный пункт P2 (оценка пункта ≤ 4).

В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты находятся на одновременном лечении антипсихотиками.

15 В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты находятся на одновременном лечении с одним или двумя антипсихотиками.

В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты находятся на одновременном лечении с
20 одним или двумя антипсихотиками при условии, что антипсихотик не является клозапином.

В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты не страдают гемоглобинопатией, например большой талассемией или серповидноклеточной анемией.

25 В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты имеют уровень гемоглобина 110 г/л или выше.

В дополнительных вариантах осуществления изобретение дополнительно характеризуется тем, что пациенты имеют уровень гемоглобина 120 г/л у
30 мужчин или 115 г/л у женщин или выше.

Изобретение также относится к применению соединения I для лечения шизофрении, CIAS или для улучшения когнитивных функций у пациентов,

страдающих шизофренией согласно любому из признаков вышеприведенных вариантов осуществления.

Изобретение также относится к способу лечения шизофрении или CIAS согласно любому из признаков вышеприведенных вариантов осуществления.

5 Изобретение также относится к применению соединения I для изготовления лекарственного средства для лечения шизофрении или CIAS согласно любому из признаков вышеприведенных вариантов осуществления.

В еще одном аспекте изобретение относится к применению соединения I для лечения шизофрении или CIAS согласно любому из признаков
10 вышеприведенных вариантов осуществления, при этом соединение I содержится в первичной упаковке, например в блистере, флаконе, полосовой упаковке, контейнере или саше.

В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении шизофрении или CIAS согласно любому
15 из признаков вышеприведенных вариантов осуществления, при этом композиция содержит от 3 до 30 мг соединения I, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей от 3 до 30 мг соединения I, необязательно вместе с
20 одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В варианте осуществления фармацевтической композиции композиция содержит от 3 до 30 мг соединения I и по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы, лактозы, кроскармеллозы и стеарата магния.

25 В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, содержащую от 3 до 30 мг соединения I и по меньшей мере один эксципиент, выбранный из группы, состоящей из целлюлозы, лактозы, кроскармеллозы и стеарата магния.

В дополнительном варианте осуществления фармацевтическая композиция
30 содержит от 3 до 30 мг соединения I, микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и стеарат магния.

В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит от 10 до 25 мг соединения I и дополнительно определяется как в любом из вышеприведенных вариантов осуществления.

В дополнительных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит 10 мг соединения I и дополнительно определяется как в любом из вышеприведенных вариантов осуществления.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ - CIAS

Улучшение когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS): план клинического исследования, критерии включения исследуемой популяции и статистические методы

Когнитивные нарушения являются основным признаком шизофрении и, как было показано, являются основной детерминантой плохого функционального исхода, включая отсев из школы и потерю работы. Антипсихотики, являющиеся стандартом лечения, оказывают минимальное благотворное влияние на когнитивные функции у пациентов с шизофренией или не оказывают его вовсе. На данный момент ни один препарат не одобрен для лечения когнитивных нарушений при шизофрении.

Это исследование было разработано для изучения того, может ли соединение I в качестве дополнительной терапии к антипсихотикам (за исключением клозапина) улучшать когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией.

Это было 12-недельное, многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами у пациентов с клинически стабильной шизофренией.

Были проверены эффективность и безопасность 4 пероральных доз соединения I (2, 5, 10 и 25 мг) и плацебо один раз в день в течение 12-недельного периода лечения.

Первичной конечной точкой была оценка когнитивных функций с использованием согласованной когнитивной батареи (MCCB) «Исследования по измерению и лечению для улучшения когнитивных функций при шизофрении» (MATRICS).

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИЦИНЫ

Соединение I и соответствующее плацебо поставлялись в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 1, 5 и 25 мг.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИИ

5 В общей сложности 509 пациентов были рандомизированы и получали лечение исследуемыми препаратами, из них 480 пациентов (94,3%) завершили запланированный период наблюдения, а 444 пациента (87,2%) завершили запланированное лечение.

Основные критерии включения в исследование

10 1) Мужчины или женщины в возрасте от 18 до 50 лет (включительно) на момент согласия с установленной шизофренией (согласно DSM-5) со следующими клиническими признаками:

- Амбулаторно, без госпитализации по поводу обострения шизофрении в течение 3 месяцев (допустима госпитализация по программам социального управления и/или дневного стационара в течение этого времени) до
15 рандомизации

- Стабильны с медицинской точки зрения в течение предыдущих 4 недель и психически стабильны без обострения симптомов в течение 3 месяцев до рандомизации

- 20 • Пациенты, у которых оценка не выше «средней тяжести» по Шкале оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS) позитивные пункты P1, P3-P7 (оценка пункта ≤ 5) и не выше «средней» оценки по PANSS позитивный пункт P2 (оценка пункта ≤ 4)

2) Текущие антипсихотики и сопутствующие психотропные препараты,
25 оцененные при визите 1, должны соответствовать критериям, указанным ниже:

- a. пациенты могут иметь до 2-х антипсихотиков (типичных и/или атипичных)

- b. пациенты должны получать текущие типичные и/или атипичные антипсихотики, отличные от клозапина, и при текущей дозе в течение не менее 4
30 недель до рандомизации и/или получать текущие инъекционные антипсихотики длительного действия и при текущей дозе в течение не менее 3 месяцев до рандомизации

с. пациенты должны получать текущие сопутствующие психотропные препараты, антихолинергические средства, противоэпилептические средства и/или литий в течение не менее 3 месяцев до рандомизации и при текущей дозе в течение не менее 4 недель до рандомизации.

Основные критерии исключения из исследования

1) Пациенты, у которых есть категорический диагноз другого текущего серьезного психического расстройства

2) Заболевания центральной нервной системы, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на оценку когнитивных тестов

3) Двигательное расстройство, вызванное лечением антипсихотиками, которое в настоящее время не контролируется лечением экстрапирамидальных симптомов или другого двигательного расстройства (например, болезнь Паркинсона)

4) Пациенты, участвующие в какой-либо формальной программе когнитивной реабилитации не менее 4 сеансов в течение последних 4 недель до рандомизации

5) Пациенты, которые принимали ВІ 409306, энцениклин или другие исследуемые препараты, тестирующие влияние на когнитивные функции при шизофрении в течение последних 6 месяцев до рандомизации, или которые ранее принимали битопертин

6) Пациенты, которые участвовали в клиническом исследовании с повторными оценками МССВ в течение последних 6 месяцев до рандомизации

7) Пациенты, которым в течение последних 4 недель до рандомизации требовалось изменение в режиме постоянного стабильного приема бензодиазепина или снотворного

8) Пациенты, получавшие лечение клозапином в течение 6 месяцев до рандомизации

9) Пациенты, принимавшие сильные или умеренные ингибиторы или индукторы CYP3A4 в течение последних 30 дней до рандомизации

10) Любое суицидальное поведение за последние 2 года (т. е. фактическая попытка, прерванная попытка, остановленная попытка или подготовительные действия или поведение) до рандомизации

11) Любое суицидальное мышление типа 4 или 5 по Колумбийской шкале серьезности суицидальных намерений (C-SSRS) за последние 3 месяца (т. е. активное суицидальное мышление с намерением, но без конкретного плана, или активное суицидальное мышление с планом и намерением) до рандомизации

12) Любые клинически значимые результаты физического обследования (включая артериальное давление, частоту пульса и ЭКГ) или лабораторные показатели (измеренные в центральной лаборатории при визите 1), которые по мнению исследователя могут поставить под угрозу безопасность пациента во время участия в исследовании и его возможность участвовать

13) Любое симптоматическое/нестабильное/неконтролируемое или клинически значимое сопутствующее заболевание или любое другое клиническое состояние, которое по мнению исследователя может поставить под угрозу безопасность пациента во время участия в исследовании и его возможность участвовать в исследовании

14) Уровень гемоглобин менее 120 г/л (12 г/дл) у мужчин или менее 115 г/л (11,5 г/дл) у женщин ИЛИ гемоглобинопатия в анамнезе, например большая талассемия или серповидноклеточная анемия

РАНДОМИЗАЦИЯ

Пациенты, подходящие для участия в исследовании, распределялись случайным образом в соотношении 1:1:1:1:2 в отношении к любой из групп

- 2 мг соединения I
- 5 мг соединения I
- 10 мг соединения I
- 25 мг соединения I
- Плацебо

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В этом исследовании для проверки концепции был использован подход MСРМод в сочетании с MMRM.

Нулевая гипотеза заключалась в том, что для плацебо и любой дозы соединения I существует плоская модель зависимости доза-реакция в пределах тестируемого диапазона доз на среднее изменение общего суммарного балла МССВ по сравнению с исходным уровнем до 12-й недели. Альтернативная гипотеза заключалась в том, что существует не плоская модель зависимости

доза-реакция, указывающая на преимущество соединения I по сравнению с плацебо.

Процедура MСRMod позволяла одновременно оценивать различные правдоподобные модели зависимости доза-реакция, защищая при этом общую
 5 вероятность ошибки I рода (односторонняя альфа 0,05). Предварительно заданные модели зависимости доза-реакция были:

Линейная

- Никаких предположений не требуется

Лог-линейная

- Никаких предположений не требуется

E_{max}

- 20% максимального эффекта достигается при 2 мг

Сигмоидальная E_{max}

- 25% максимального эффекта достигается при 5 мг
- 75% максимального эффекта достигается при 10 мг

Логистическая

- 10% максимального эффекта достигается при 5 мг
- 50% максимального эффекта достигается при 10 мг

Бета-модель

- 75% максимального эффекта достигается при 2 мг
- 87,5% максимального эффекта достигается при 5 мг
- 25% максимального эффекта достигается при 25 мг
- Максимальный эффект достигается при 10 мг
- Скалярный параметр= 26

При расчете размера выборки предполагалось, что максимальный стандартизованный размер эффекта составляет 0,35.

Статистический анализ был основан на следующих популяциях пациентов:

Рандомизированный набор (RS)

В RS были включены все пациенты, прошедшие скрининг для исследования
 30 и рандомизированные для получения пробного лечения, независимо от того, применялось ли какое-либо пробное лечение.

Набор для лечения (TS)

В TS были включены все пациенты, которые были рандомизированы и получали лечение ≥ 1 дозой исследуемого препарата. Пациентов в TS анализировали в соответствии с фактическим исследуемым лекарственным средством, которое они получали при рандомизации. TS использовался для анализа безопасности, демографических данных и исходных характеристик.

Полный набор для анализа (FAS)

В FAS были включены все пациенты в TS, у которых не было пропущенных исходных измерений и ≥ 1 не пропущенных измерений после исходного уровня и во время лечения для первичной или вторичной конечной точки эффективности. Пациентов в FAS анализировали по принципу ITT, т.е. в соответствии с их рандомизированным исследуемым лекарственным средством. FAS использовался для анализа эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические данные и исходные характеристики:

Группы лечения были хорошо сбалансированы по демографическим характеристикам, исходным характеристикам и исходным переменным эффективности. Популяция пациентов составила 64,6% мужчин со средним возрастом 37,1 года (СО 7,7). Примерно половина пациентов были белыми (46,6%), и примерно по четверти были выходцами из Азии (28,5%) или чернокожими (23,4%). Испаноязычные пациенты составили 8,1% исследуемой популяции. Большинство пациентов находились в Северной Америке (43,4%), затем следовали Европа (29,9%), а затем Азия (26,7%).

Среднее время с момента постановки диагноза в исследуемой популяции составило 12,14 года (СО 7,81). Исходные показатели эффективности соответствовали ожидаемым значениям для этой популяции пациентов: средний общий суммарный балл МССВ составил 31,5 (СО 13,2), средний нейрокогнитивный суммарный балл МССВ составил 33,3 (СО 12,9), а средний суммарный балл PANSS составил 60,8 (СО 15,1).

Первичная конечная точка эффективности:

Первичной конечной точкой этого исследования было изменение когнитивной функции по сравнению с исходным уровнем, измеренное по

общему суммарному баллу МССВ после 12 недель лечения. Первичный анализ эффективности был основан на полном наборе для анализа (FAS).

Исследование продемонстрировало доказательство клинической концепции, поскольку нулевая гипотеза плоской зависимости доза-реакция была отвергнута в отношении первичной конечной точки, изменения по сравнению с исходным уровнем общего суммарного балла МССВ после 12 недель лечения (Таблица 1). Скорректированное среднее изменение общего суммарного балла МССВ по сравнению с исходным уровнем на неделе 12 имело номинальное значение $p < 0,05$ для групп лечения 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо (Таблица 2).

Таблица 1: Тест MCPMod для неплоской кривой доза-реакция изменения по сравнению с исходным уровнем общего суммарного балла МССВ на 12-й неделе – FAS

	Сигмоидальная E _{max}	Логистическая	E _{max}	Линейная	Лог- линейная	Бета-Мод
t-Стат	2,9827	2,7658	2,7531	2,5522	2,5571	1,2420
Скорректированное p-значение	0,0038*	0,0085*	0,0089*	0,0145*	0,0148*	0,2280

Критическое значение для t-Стат: 2,062, альфа = 0,050, одностороннее, * значимая форма

Таблица 2: Сравнение изменения общего суммарного балла МССВ по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе по группам лечения – MMRM, FAS

	Соединение I				Плацебо
	2 мг	5 мг	10 мг	25 мг	
Количество пациентов, N	79	80	82	83	163
Изменение по сравнению с исходным уровнем					
Скорректированное среднее (SE)	1,784 (0,681)	1,641 (0,666)	3,486 (0,641)	3,234 (0,641)	1,504 (0,458)
– (Стандартная ошибка)					
95% CI (Доверительный интервал)	(0,447, 3,121)	(0,333, 2,949)	(2,226, 4,746)	(1,975, 4,494)	(0,604, 2,404)
Сравнение с Плацебо					
Скорректированное	0,280 (0,821)	0,137	1,982	1,730	

анное среднее (SE)		(0,807)	(0,788)	(0,788)
95% CI	(-1,332, 1,892)	(-1,450, 1,724)	(0,434, 3,530)	(0,181, 3,280)
p-значение	0,733	0,866	0,012	0,029

Модель включает фиксированные категориальные факторы запланированного лечения, анализа визита и анализа взаимодействия с эффектом фактора запланированного лечения в зависимости от визита, а также непрерывную фиксированную ковариацию исходного уровня и исходного уровня по анализу взаимодействия с эффектом фактора в зависимости от визита. Субъект рассматривается как случайное воздействие. Для подбора смешанной модели использовалась неструктурированная ковариационная структура. Для моделирования степеней свободы использовался метод Кенварда-Роджера.

См. Фигуру 1.

Дополнительные конечные точки, имеющие отношение к когнитивной функции:

1) Изменение по сравнению с исходным уровнем нейрокогнитивного суммарного балла МССВ на 12-й неделе: нейрокогнитивный суммарный балл рассчитывается без домена социальных когнитивных функций, т. е. получен только из 6 из 7 доменов когнитивных функций в МССВ.

Его анализировали так же, как и первичную конечную точку, и результаты в целом соответствовали первичной конечной точке. Скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе нейрокогнитивного суммарного балла МССВ также соответствовало первичной конечной точке. Большее изменение по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в группах лечения 10 мг и 25 мг по сравнению с группой плацебо.

2) Изменение по сравнению с исходным уровнем в тесте МССВ и t-показателей домена на 12 неделе

Большинство тестов МССВ внесли свой вклад в общий суммарный балл. Наибольший отрыв от плацебо наблюдался в Тесте прокладывания пути (скорость обработки информации), Батарее нейропсихологического обследования, Субтесте лабиринты (рассуждение и решение проблем), и Шкале памяти Векслера, 3-е издание, субтест пространственного охвата (рабочая память).

Конечные точки безопасности:

Безопасность оценивали на основании частоты нежелательных явлений (НЯ), записей основных показателей жизнедеятельности, измерений ЭКГ, стандартных лабораторных тестов, физикального осмотра, неврологического обследования, а также опросников PANSS и C-SSRS.

Приблизительно 50% пациентов в любой из групп лечения сообщили о НЯ во время лечения, при этом аналогичные пропорции сообщили о НЯ в каждой группе лечения. Не наблюдалось зависимости от дозы для общих НЯ или НЯ, связанных с лекарственным средством. НЯ тяжелой степени, НЯ, приводящие к преждевременному прекращению лечения, НЯОИ и СНЯ, указанные в протоколе, были зарегистрированы с низкой частотой во всех группах лечения. Смертельных случаев не было. Наиболее частым НЯ была головная боль. О головной боли сообщалось чаще во всех группах, получавших соединение I, по сравнению с плацебо. Сонливость чаще встречалась в группах доз 5 мг и 10 мг по сравнению с группами доз 2 мг и 25 мг, и плацебо. В целом желудочно-кишечные расстройства (включая запор, тошноту, рвоту, боль в верхней части живота и диарею) чаще регистрировались при применении соединения I, чем при применении плацебо. Примерно 10% пациентов сообщили о психических расстройствах; они были сбалансированы во всех группах лечения. Никаких существенных различий в суицидальном мышлении и поведении, оцененных с помощью C-SSRS, между соединением I и плацебо не наблюдалось. Ухудшения течения шизофрении не было (оценивалось по суммарному баллу PANSS).

Небольшое дозозависимое снижение гемоглобина по сравнению с исходным уровнем наблюдалось при последнем значении в процессе время лечения (среднее изменение по сравнению с исходным уровнем [CO]; 2 мг: -0,2 г/л [7,3]; 5 мг: -0,7 г/л [8,3]; 10 мг: 3,3 г/л [7,8]; 25 мг: 4,5 г/л [7,7]; плацебо: -0,5 г/л [8,2]; относительное изменение по сравнению с исходным уровнем; 2 мг: -0,1%; 5 мг: -0,5%; 10 мг: -2,3%; 25 мг: -3,2%; плацебо: -0,4%). Снижение уровня гемоглобина является известным эффектом класса ингибиторов GlyT1. Никаких клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем или различий между группами лечения не наблюдалось для других лабораторных параметров, показателей жизнедеятельности, параметров глаз или электрокардиограммы.

Оценка режима дозирования

Шизофрения характеризуется аномалиями глутаматергических путей, связанными с гипофункцией рецепторов NMDA. Вместе с глутаматом глицин действует как коагонист на рецепторе NMDA, связываясь с его сайтом связывания глицина. Поскольку уровни глицина в когнитивных областях головного мозга регулируются GlyT1, ингибирование GlyT1 приводит к увеличению уровня глицина в синаптической щели. Это должно привести к нормализации функции рецепторов NMDA у пациентов и, таким образом, к улучшению когнитивных функций. Как известно для других модуляторов глутаматергической системы, чрезмерная активация рецептора NMDA может привести к контррегуляции нейронной сети. Таким образом, для лечения гипофункции рецептора NMDA, связанной с когнитивным дефицитом, активация рецептора NMDA коагонистом глицином должна находиться в оптимальном диапазоне. Эта гипотеза подтверждается другими клиническими исследованиями и исследованиями на животных, которые показали колоколообразную дозозависимую реакцию в тестах на когнитивные функции у животных [Javitt DC. *Curr Opin Drug Discov Dev* 2009; 12(4); 468-478], [D'Souza DC, Carson RE, Driesen B, и др. *Biol Psychiatry* 2018; 84(6); 413-421], [Umbricht D. *Biol Psychiatry* 2018; 84; 394-395].

В исследованиях когнитивных функций на животных эффективность соединения I была достигнута при дозах, которые повышали уровень глицина в спинномозговой жидкости примерно на 50%, при этом требовалось, чтобы уровни соединения I в спинномозговой жидкости находились в диапазоне 1 - 2х GlyT1 IC₅₀. При проверке клинического механизма на здоровых добровольцах этим критериям соответствовала доза 10 мг.

В исследовании фазы II доза 10 мг лучше всего отличалась от плацебо с точки зрения первичной конечной точки и включала большую долю ответивших на лечение по сравнению с плацебо или другими активными группами лечения (Таблица 3).

- Доза 2 мг была неэффективной, например, влияние на когнитивные функции было в диапазоне ответа плацебо

- Доза 5 мг численно улучшила когнитивные функции у азиатской субпопуляции (статистически не подтверждена или не контролируется множественностью), но не в других анализах
- Доза 25 мг продемонстрировала менее постоянную эффективность в разных анализах по сравнению с дозой 10 мг.

Можно сделать вывод, что доза 2 мг является неэффективной, и что есть признаки того, что доза 10 мг с большей вероятностью обеспечивает клинически значимое улучшение когнитивных функций, чем дозы выше 25 мг.

Таблица 3. Доля респондеров, определенная по изменению общего суммарного балла МССВ по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе – логистическая регрессия, FAS

	N	n	Респондеры [%]	Сравнение с плацебо	
				Отношение шансов	95% CI - Доверительный интервал
≥3					
Плацебо	152	64	42,1		
2 мг соединения I	67	31	46,3	1,184	(0,664, 2,111)
5 мг соединения I	71	30	42,3	1,006	(0,569, 1,780)
10 мг соединения I	78	48	61,5	2,200	(1,259, 3,845)
25 мг соединения I	78	37	47,4	1,241	(0,717, 2,148)
≥4					
Плацебо	152	52	34,2		
2 мг соединения I	67	27	40,3	1,298	(0,718, 2,347)
5 мг соединения I	71	27	38,0	1,180	(0,658, 2,118)
10 мг соединения I	78	41	52,6	2,131	(1,221, 3,718)
25 мг соединения I	78	32	41,0	1,338	(0,763, 2,347)
≥5					
Плацебо	152	44	28,9		
2 мг соединения I	67	24	35,8	1,370	(0,744, 2,522)
5 мг соединения I	71	23	32,4	1,176	(0,640, 2,161)
10 мг соединения I	78	35	44,9	1,998	(1,133, 3,524)
25 мг соединения I	78	31	39,7	1,619	(0,913, 2,872)

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – БА

Улучшение когнитивных нарушений, вызванных болезнью Альцгеймера: план клинического исследования, критерии включения исследуемой популяции and статистические методы

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной деменции и составляет от 50 до 70 % всех случаев деменции. Когнитивные

нарушения являются основным признаком БА. На ранней стадии клинической манифестации заболевания кардинальные симптомы характеризуются нарушением эпизодической памяти и других когнитивных доменов, таких как исполнительная функция, ориентация и суждение. За этим следует прогрессирующее снижение способности выполнять повседневные действия и появление поведенческих изменений и/или психических симптомов (расстройства настроения, галлюцинации, изменения личности). Одобренные в настоящее время препараты для лечения БА (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, мемантин) применяются для лечения нарушений памяти и функций.

Это исследование было разработано для изучения того, может ли соединение I в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ацетилхолинэстеразы улучшить когнитивные симптомы у пациентов с БА.

Это было 12-недельное, многоцентровое, многонациональное, рандомизированное, двойное слепое, с двойной имитацией, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах у пациентов с деменцией легкой и средней степени тяжести вследствие БА.

Были проверены эффективность и безопасность 4 пероральных доз соединения I (2, 5, 10 и 25 мг) и плацебо один раз в день в течение 12-недельного периода лечения.

Первичной конечной точкой было изменение общего балла ADAS-Cog11 (когнитивная подшкала шкалы оценки болезни Альцгеймера) по сравнению с исходным уровнем после 12-недельного лечения. (Более низкие значения в баллах ADAS-Cog11 указывают на лучшую когнитивную функцию.)

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕДИЦИНЫ

Соединение I и соответствующее плацебо поставлялись в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 1, 5 и 25 мг.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОПУЛЯЦИИ

В общей сложности 610 пациентов были рандомизированы и получали лечение исследуемыми препаратами, из них 574 пациента (94,1%) завершили запланированный период лечения.

Основные критерии включения в исследование

1) Диагностика деменции при болезни Альцгеймера от легкой и средней степени тяжести в соответствии с рекомендациями рабочих групп Национального института старения и Ассоциации Альцгеймера по
5 диагностическим рекомендациям для болезни Альцгеймера.

2) Пациенты мужского или женского пола в возрасте не менее 55 лет. Пациенты старше 85 лет могут быть включены на основании приемлемого общего состояния здоровья (например, сопутствующие заболевания, физическая
10 способность выполнять необходимые процедуры исследования (визиты и т. д.)) по усмотрению исследователя

3) Балл MMSE 15–26 при скрининге (визит 1).

4) Одновременное применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI) допускается, но не требуется.

Основные критерии исключения из исследования

15 1) Деменция, вторичная по отношению к заболеваниям, отличным от деменции при болезни Альцгеймера.

2) Любое заболевание центральной нервной системы, отличное от БА, которое, по мнению исследователя, может быть связано с ухудшением когнитивных функций.

20 3) Любое суицидальное поведение за последние 2 года (т. е. фактическая попытка, прерванная попытка, остановленная попытка или подготовительные действия или поведение).

4) Любое суицидальное мышление типа 4 или 5 по шкале C-SSRS за последние 3 месяца (т. е. активное суицидальное мышление с намерением, но
25 без конкретного плана, или активное суицидальное мышление с планом и намерением).

5) Предыдущее участие в экспериментальных исследованиях лекарственных препаратов при деменции типа болезни Альцгеймера в течение трех месяцев до скрининга. Пациенты, получавшие какое-либо активное лечение
30 в исследованиях, направленных на модификацию БА, исключаются.

РАНДОМИЗАЦИЯ

Пациенты, подходящие для участия в исследовании, распределялись случайным образом в соотношении 1:1:1:1:1 в отношении к любой из групп

- 2 мг соединения I
- 5 мг соединения I
- 10 мг соединения I
- 25 мг соединения I
- Плацебо

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В этом исследовании для проверки концепции был использован подход MСPМod в сочетании с MMRM.

Нулевая гипотеза заключалась в том, что в отношении первичной конечной точки наблюдалась плоская модель зависимости доза-реакция для плацебо и любой дозы соединения I в пределах тестируемого диапазона доз.

Альтернативная гипотеза заключалась в том, что существует не плоская модель зависимости доза-реакция, указывающая на преимущество соединения I по сравнению с плацебо.

Процедура MСPМod позволяла одновременно оценивать различные правдоподобные модели зависимости доза-реакция, защищая при этом общую вероятность ошибки I рода (односторонняя альфа 0,05). Предварительно заданные модели зависимости доза-реакция были:

Линейная

- Никаких предположений не требуется

Лог-линейная

- Никаких предположений не требуется

E_{max}

- 20% максимального эффекта достигается при 2 мг

Сигмоидальная E_{max}

- 25% максимального эффекта достигается при 5 мг
- 75% максимального эффекта достигается при 10 мг

Логистическая

- 10% максимального эффекта достигается при 5 мг
- 50% максимального эффекта достигается при 10 мг

Бета-модель

- 75% максимального эффекта достигается при 2 мг
- 87.5% максимального эффекта достигается при 5 мг

- 25% максимального эффекта достигается при 25 мг
- Максимальный эффект достигается при 10 мг
- Скалярный параметр= 26

При расчете размера выборки предполагалось, что максимальный
 5 стандартизованный размер эффекта составляет 0,35.

Статистический анализ был основан на следующих популяциях пациентов:

Рандомизированный набор (RS)

В RS были включены все пациенты, прошедшие скрининг для исследования
 и рандомизированные для получения пробного лечения, независимо от того,
 10 применялось ли какое-либо пробное лечение.

Набор для лечения (TS)

В TS были включены все пациенты, которые были рандомизированы и
 получали лечение ≥ 1 дозой исследуемого препарата. Пациентов в TS
 анализировали в соответствии с фактическим исследуемым лекарственным
 15 средством, которое они получали при рандомизации. TS использовался для
 анализа безопасности, демографических данных и исходных характеристик.

Полный набор для анализа (FAS)

В FAS были включены все пациенты в TS, у которых не было пропущенных
 исходных измерений и ≥ 1 не пропущенных измерений после исходного уровня и
 20 во время лечения для первичной или вторичной конечной точки эффективности.
 Пациентов в FAS анализировали по принципу ITT, т.е. в соответствии с их
 рандомизированным исследуемым лекарственным средством. FAS
 использовался для анализа эффективности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

25 Демографические данные и исходные характеристики:

Демографические данные в исследовании в целом были сбалансированы по
 группам лечения. Средний возраст пациентов составил 72,9 года (СО 7,7,
 минимальный возраст 55 лет, максимальный 89 лет). В этом исследовании
 приняло участие несколько больше женщин, чем мужчин (46,9% мужчин и
 30 53,1% женщин).

Пациенты были преимущественно белыми (81,1%), 9,5% пациентов были
 азиатами, 4,9% чернокожими или афроамериканцами и 1,0% коренными

жителями Гавайев или других островов Тихого океана. Большинство пациентов были из Европы (60,7%) или Северной Америки (30,5%), 8,9% были из Азии.

Среднее время с момента появления первых симптомов или постановки диагноза составило 2,32 года (СО 2,50). В целом 34,9% пациентов имели семейный анамнез БА у родственников первой степени родства.

В исследовании 72,0% пациентов имели БА легкой степени (MMSE 20-26) и 28,0% - средней степени тяжести (MMSE 15-19). Медианный балл по шкале MMSE составлял 22, 52,8% пациентов имели балл по шкале MMSE ≥ 22 и 47,0% пациентов < 22 . В начале исследования ингибиторы ацетилхолинэстеразы применяли 62,5% пациентов. В целом 49,7% пациентов были носителями аллеля APOE $\epsilon 4$ (Аполипопротеина E $\epsilon 4$).

Первичная конечная точка эффективности:

Первичной конечной точкой этого исследования было изменение общего балла ADAS-Cog11 по сравнению с исходным уровнем после 12 недель лечения. В этом исследовании для проверки концепции (PoC) и определение дозы был использован подход MCPMod для MMRM.

Ни одна из протестированных 6 моделей кривых зависимости доза-реакция не была статистически значимой, зависимости доза-реакция не наблюдалось (Таблица 4). Следовательно, последующее предсказание оптимальной дозы не могло быть выполнено. Оценки изменения MMRM по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе показаны в Таблице 5. Пациенты в группах лечения соединением I, а также в группе плацебо показали подобные результаты ADAS-Cog11 на 12-й неделе и в начале исследования. Скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем составляло от -0,08 до 0,69 (SE 0,41) для всех групп лечения.

Анализ чувствительности с использованием ANCOVA на основе FAS с LOCF или OC согласуются с основными анализами.

Таблица 4: Тест MCPMod для неплоской кривой доза-реакция изменения по сравнению с исходным уровнем суммарного балла ADAS-Cog11 на 12-й неделе – FAS (OC)

	Линейная	Логистическая	E _{max}	Сигмоидальн ая E _{max}	Лог- линейная	Бета- Мод
t-Стат	0,0501	-0,1024	-0,4898	-0,5233	-0,5504	-1,2587
Скорректиро- ванное p-	0,7646	0,8199	0,9225	0,9287	0,9335	0,9931

значение

Критическое значение для t-Стат: 2,084, альфа = 0,05, одностороннее

Таблица 5: Сравнение изменения суммарного балла ADAS-Cog11 по сравнению с исходным уровнем на 12-й неделе по группам лечения – анализ MMRM– FAS (OC)

	Соединение I				Плацебо
	2 мг	5 мг	10 мг	25 мг	
Пациенты с данными на 12-й неделе, N	114	114	113	115	116
Изменение по сравнению с исходным уровнем					
Скорректированное среднее (SE)	-0,02 (0,41)	0,23 (0,41)	0,69 (0,41)	-0,08 (0,41)	-0,07 (0,41)
95% CI	(-0,82, 0,79)	(-0,57, 1,04)	(-0,12, 1,50)	(-0,89, 0,72)	(-0,87, 0,74)
Сравнение с Плацебо					
Скорректированное среднее (SE)	0,05 (0,58)	0,30 (0,58)	0,76 (0,58)	-0,02 (0,58)	
95% CI	(-1,09, 1,18)	(-0,84, 1,44)	(-0,38, 1,90)	(-1,16, 1,12)	
p-значение	0,934	0,604	0,193	0,974	

Модель включает фиксированные категориальные факторы запланированного лечения (p-значение = 0,3425), анализа визита (p-значение = 0,7890), фактор стратификации исходного уровня MMSE (≥ 20 , < 20) (p-значение $\leq 0,0001$), анализ взаимодействия с эффектом фактора запланированного лечения в зависимости от визита (p-значение = 0,7534), а также непрерывную фиксированную ковариацию исходного уровня (p-значение $\leq 0,0001$) и исходного уровня по анализу взаимодействия с эффектом фактора в зависимости от визита (p-значение = 0,1185).

Для подбора смешанной модели использовалась следующая ковариационная структура: для моделирования степеней свободы использовался неструктурированный метод Кенварда-Роджера.

См. Фигуру 2.

Дополнительные конечные точки, имеющие отношение к когнитивной функции:

Для вторичных конечных точек эффективности изменения по сравнению с исходным уровнем в повседневной жизни (ADCS-ADL) и впечатлении об

изменении на основе интервью клинициста (CIBIC+), а также дальнейших конечных точек изменения по сравнению с исходным уровнем на производном когнитивном композите, COWAT (тесте на контролируемую устную ассоциацию), VFT (тесте на беглость речи), кодировании и запоминании цифр в обратном порядке, не было обнаружено никаких различий в лечении, указывающих на пользу.

Конечные точки безопасности:

Оценки безопасности включали частоту нежелательных явлений, записи основных показателей жизнедеятельности, измерения ЭКГ, стандартные лабораторные тесты, физикальный осмотр и опросники C-SSRS.

В целом, 47,9% пациентов сообщили как минимум об 1 НЯ во время исследования. Общая частота НЯ не показала каких-либо значимых различий между группами лечения. Наиболее частыми НЯ с общей частотой $\geq 10\%$ на уровне SOC были «расстройства нервной системы» (12,8%), «инфекции и инвазии» (12,3%) и «желудочно-кишечные расстройства» (11,0%). На уровне РТ, НЯ с общей частотой $\geq 3\%$ включали головную боль (5,4%), диарею (3,9%), головокружение (3,9%), назофарингит (3,1%) и тошноту (3,1%). Большинство зарегистрированных НЯ были легкой или средней степени тяжести. Всего у 15 пациентов (2,5%) были НЯ тяжелой степени тяжести. В целом, НЯ, связанные с приемом лекарств, были зарегистрированы у 104 пациентов (17,0%). Частота была подобной в разных группах лечения. Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения, были зарегистрированы всего у 20 пациентов (3,3%). Наиболее часто сообщаемым SOC были «психиатрические расстройства» (4 пациента, 0,7%), за которыми следовали «желудочно-кишечные расстройства» (3 пациента, 0,5%). Все РТ были зарегистрированы только у отдельных пациентов.

Был 1 пациент с заранее установленным протоколом НЯОИ. Сообщалось об одном пациенте в группе плацебо с лекарственным поражением печени, событие соответствовало критерию НЯОИ уровнем АЛТ $>10 \times \text{ULN}$ (верхняя граница нормы).

Всего у 22 пациентов (3,6%) было зарегистрировано по крайней мере одно СНЯ. Ни один пациент не умер из-за НЯ. Частота СНЯ была подобной в разных группах лечения. Единственным СНЯ, зарегистрированным у $\geq 0,5\%$ пациентов в целом, было «падение» (4 пациента, 0,7%).

Всего 15 пациентов (2,5%) сообщили о суицидальном мышлении 1-3 степени, т.е. без намерения действовать. Ни один пациент не сообщил о суицидальном мышлении 4 или 5 степени, т.е. об активном мышлении.

Наблюдалось дозозависимое снижение уровня гемоглобина. Максимальным эффектом было снижение на 5,7%, наблюдаемое в группе лечения 25 мг соединения I (плацебо: незначительное снижение на 0,5%). В частности, в группе, принимавшей 25 мг соединения I, частота пациентов со сдвигом от нормального исходного уровня гемоглобина к низкому уровню при лечении была выше, чем в других группах лечения.

Других клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем каких-либо лабораторных параметров безопасности или основных показателей жизнедеятельности не наблюдалось.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СОСТАВ – ТАБЛЕТКИ

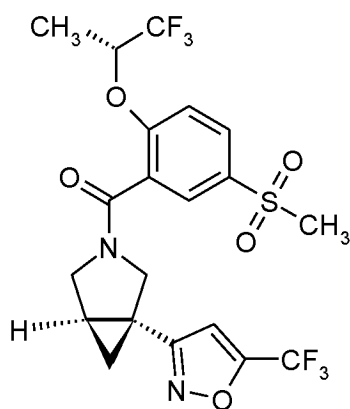
Примеры композиций таблеток представлены в Таблице 6:

Таблица 6: Качественный и количественный состав композиций таблеток, содержащих соединение I

Ингредиент	Количество [%]			Функция
	Доза 1 мг	Доза 5 мг	Доза 25 мг	
Соединение I	1,25	6,25	6,25	АФИ
Целлюлоза, микрокристаллическая	62,00	59,30	59,30	Наполнитель
Моногидрат лактозы	32,75	30,45	30,45	Наполнитель
Кроскармеллоза натрия	3,00	3,00	3,00	Разрыхлитель
Стеарат магния (внутригранулярный)	0,5	0,5	0,5	Смазывающее
Стеарат магния (внегранулярный)	0,5	0,5	0,5	Смазывающее
Всего (%)	100,00	100,00	100,00	--
Общая масса таблетки	80,00 мг	80,00 мг	400,00 мг	--

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение



(Соединение I)

для применения в лечении шизофрении, в котором соединение вводят в дозе от 3 мг до 30 мг в сутки.

2. Соединение I для применения по п. 1, где применение для улучшения когнитивных функций у пациентов, страдающих шизофренией.

3. Соединение I для применения по п. 1 или 2, где соединение для применения в лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS).

4. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

5. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла одной из когнитивных батарей, которая оценивает все 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией.

6. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла по одной из когнитивных

батарей, выбранных из MCCB, BACS, CANTAB и батареи CogState для шизофрении (CSB).

7. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как оценивается в MCCB.

8. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере 4 из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как оценивается в MCCB.

9. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью общего суммарного балла MCCB.

10. Соединение I для применения по п. 2 или 3, где когнитивные функции оцениваются с помощью по крайней мере одного из 7 доменов когнитивных функций, имеющих отношение к пациентам с шизофренией как оценивается в MCCB, где домен выбран из группы, состоящей из Теста прокладывания пути (скорость обработки информации), Батарей нейропсихологического обследования, Субтеста лабиринты (рассуждение и решение проблем), и Шкалы памяти Векслера, 3-е издание, субтест пространственного охвата (рабочая память).

11. Соединение I для применения по любому из п.п. 2 - 9 для улучшения когнитивных функций.

12. Соединение I для применения по любому из п.п. 1 - 11, где пациенты имеют возраст 50 лет или моложе.

13. Соединение I для применения по любому из п.п. 1 - 12, где пациенты находятся на одновременном лечении антипсихотиками.

14. Соединение I для применения по любому из п.п. 1 - 13, где соединение вводят в дозе от 10 мг до 25 в сутки.

15. Соединение I для применения по любому из п.п. 1 - 13, где соединение вводят в дозе 10 мг в сутки.

16. Применение соединения I для лечения пациента, страдающего шизофренией или CIAS, при этом соединение вводят в дозе от 3 мг до 30 мг в сутки.

17. Применение по п. 16 и как дополнительно определено в любом из пунктов с 4 по 15.

18. Способ лечения шизофрении или CIAS, включающий введение соединения I в дозе от 3 мг до 30 мг в сутки человеку, нуждающемуся в этом.

19. Способ по п. 18 и как дополнительно определено в любом из пунктов с 4 по 15.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая от 3 до 30 мг соединения I, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где композиция содержит от 10 до 25 мг соединения I.

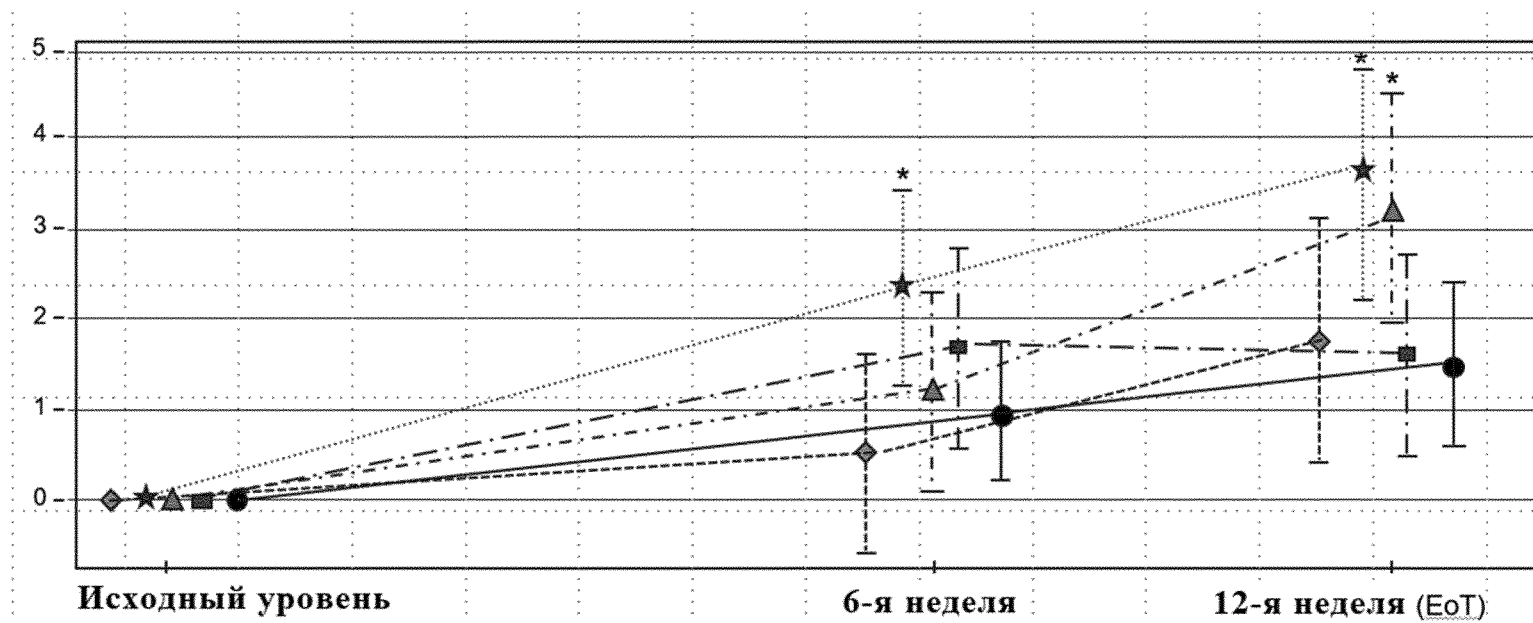
22. Фармацевтическая композиция по п. 20, где композиция содержит 10 мг соединения I.

23. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 20 - 23 для применения при лечении шизофрении или CIAS.

24. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 20 - 23 для применения как определено в любом из пунктов с 2 по 15.

Скорректированное среднее изменение общего суммарного
Т-показателя МССВ по сравнению с исходным уровнем с 95% ДИ

Скорректированные средние изменения по сравнению с исходным уровнем общего суммарного балла
МССВ по MMRM для каждой дозы при каждом визите (FAS)

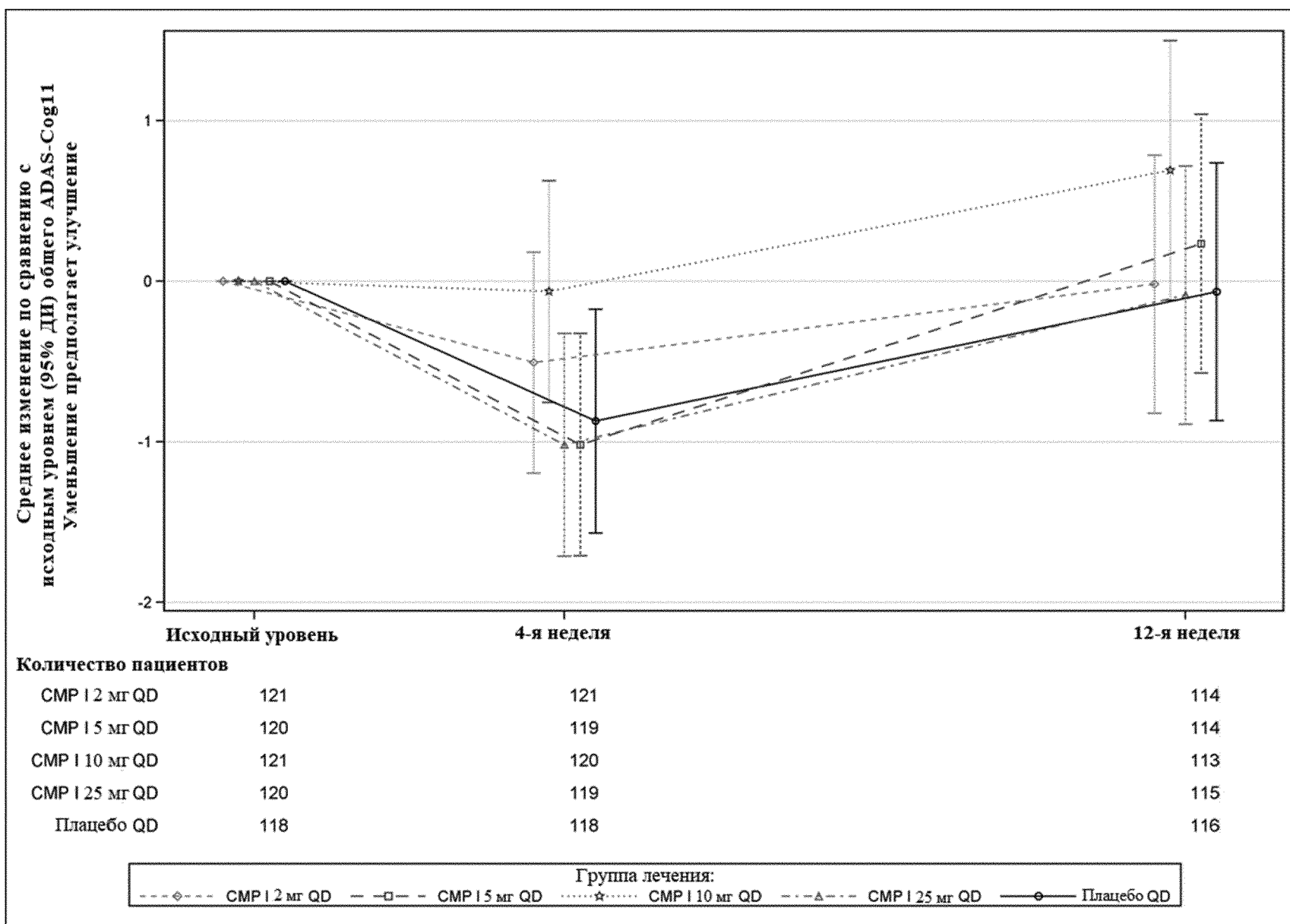


Группа лечения: ● Плацебо ◆ Соединение I: 2 мг QD ■ Соединение I: 5 мг QD ★ Соединение I: 10 мг QD ▲ Соединение I: 25 мг QD

* = $p < 0,05$

ДИ, доверительный интервал; EoT, конец исследования; QD, один раз в сутки

ФИГУРА 1



ФИГУРА 2