

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390452** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.02.15

(22) Дата подачи заявки
2023.02.27

(51) Int. Cl. *A61K 38/05* (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ**

(96) **2023000037 (RU) 2023.02.27**

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Захарова Екатерина Константиновна,
Глобенко Александр Александрович,
Владыкин Александр Львович (RU)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) Изобретение относится к области медицины, фармацевтики и химико-фармацевтической промышленности, а именно к применению амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана во время или после приема пищи для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом. Технический результат: улучшенная биодоступность с сохранением высокой терапевтической эффективности, обеспечение безопасности лечения.

A1

202390452

202390452

A1

ПРИМЕНЕНИЕ АМИДА N-(6-ФЕНИЛГЕКСАНОИЛ)ГЛИЦИЛ-L-ТРИПТОФАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

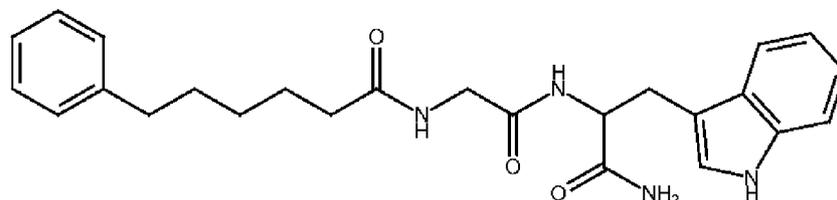
ОПИСАНИЕ

Область техники

Изобретение относится к области медицины, фармацевтики и химико-фармацевтической промышленности, а именно к применению амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана для лечения тревожных состояний.

Уровень техники

Соединение амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (ГБ-115) представляет собой синтетический дипептид, для которого известно применение в качестве антагониста холецистокининового рецептора (L.G.KOLIK et al., Pharmacogenetic study of anxiolytic effects of new cholecystinin receptor antagonists in animals with different levels of emotionality, BULLETIN OF EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, 2003, V.135, N.5, pp.440-444).



Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (ГБ-115)

Далее в экспериментах *in vivo* было показано, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана увеличивает общую двигательную активность у мышей и обладает анксиоселективным действием.

Фармакокинетические исследования ГБ-115 опубликованы в работе S.S.BOYKO et al., Experimental study of the pharmacokinetics of a tryptophan-containing dipeptide GB-115, BULLETIN OF EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE, 2007, V.144, N.3, pp.312-313. Было установлено, что дипептид устойчив к ферментам плазмы крови и ЖКТ и характеризуется высокой биодоступностью в экспериментах *in vivo*. Фармакокинетика трех лекарственных форм дополнительно была исследована в Е.В.ИВАННИКОВА и др., Фармакокинетика трёх лекарственных форм нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 для приема внутрь, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ,

2014, Т.77, 7, с.31-34. Другие композиции были испытаны в работе V.P.ZHERDEV et al., Preclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Pharmaceutical Compositions of the Dipeptide Anxiolytic GB-115, PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, 2016, V.50, N.5, pp.323-327 и патенте RU2602742C2. Лекарственная форма с пленочным покрытием также раскрывается в патенте RU2663691C2.

Отдельно были изучены свойства микронизированной и кристаллической субстанции ГБ-115. Так, в работе Л.Г.КОЛИК и др., Экспериментальная фармакокинетика и фармакодинамика субстанций дипептидного анксиолитика ГБ-115, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ, 2015, Т.78, 11, с.30-34 сообщается, что микронизированная субстанция ГБ-115 обладала лучшими фармакокинетическими параметрами, в том числе биодоступностью.

Техническая проблема, которая не была решена в уровне техники, заключается в недостаточной биодоступности и терапевтической эффективности ГБ-115. Кроме того, ГБ-115 так и не был введен в клиническую практику, а лишь имеются только отдельные доклинические эксперименты, демонстрирующие безопасность, фармакокинетику и возможные области применения амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана.

Целью настоящего изобретения является устранение указанного пробела, а именно исследование условий возможного клинического применения ГБ-115 с максимально возможными терапевтическим эффектом и биодоступностью.

Раскрытие сущности изобретения

Технический результат

Технические результаты, на достижение которых направлено настоящее изобретение, заключаются в достижении улучшенная биодоступность амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана с сохранением высокой терапевтической эффективности в лечении тревожных состояний. С другой стороны, настоящее изобретение направлено на обеспечение безопасности лечения тревожных состояний.

Под терапевтической эффективностью понимается способность лекарственного средства обеспечивать фармакологическое действие. Терапевтическая эффективность любого конкретного лекарственного средства может быть определена путем оценки ответа пациента или животного после введения ему лекарственного средства; при этом лекарственное средство с высокой терапевтической эффективностью будет обеспечивать большее ослабление симптомов и/или их исчезновение, чем лекарственное средство с низкой терапевтической эффективностью.

Биодоступность характеризует, в каком объеме и с какой скоростью активное вещество (исходный лекарственный препарат или его метаболит) попадает в системный кровоток, достигая тем самым места действия.

Безопасность лечения характеризуется вероятностью возникновения нежелательных явлений (НЯ), то есть любых неблагоприятных с медицинской точки зрения событий, возникших у субъекта, после введения препарата.

Применение амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана

Прием пищи является одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на биодоступность лекарственных средств. На этапе всасывания лекарственного препарата в желудочно-кишечном тракте пища может изменять скорость растворения действующего вещества, значение рН в желудке и 12-перстной кишке, удельную площадь всасывания лекарственного средства за счет перераспределения химуса в просвете кишечника и другие физиологические параметры. Также лекарственный препарат может конкурировать с компонентами пищи за белки-переносчики и мембранные рецепторы, которые влияют на абсорбцию препарата. Помимо этого, содержащиеся в пище молекулы белков, жиров и углеводов могут образовывать комплексы с лекарственным средством, что также может изменять фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата. На этапе метаболизма в печени пищевые продукты могут как индуцировать, так и ингибировать ферменты системы цитохрома Р450 и Р-гликопротеина (А.А.КИРИЛЮК и Т.Л.ПЕТРИЦЕ, Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2017, 1, с.51-63). Вышеописанные взаимодействия могут значительным образом изменять биодоступность вводимого препарата, что следует учитывать при разработке новых препаратов и особенно – их пероральных лекарственных форм.

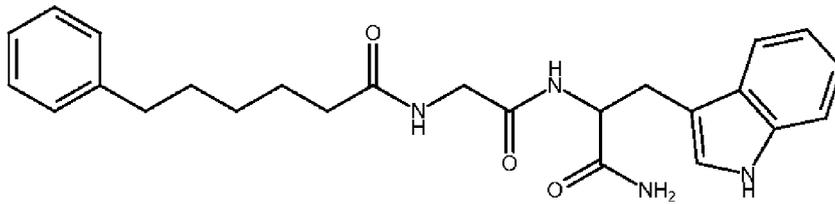
Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана во время или после приема пищи для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в таком лечении, обеспечивает достижение указанного технического результата. Так, амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана проявляет себя как высокоэффективное анксиолитическое средство, обладающее благоприятными профилями биодоступности и безопасности при пероральном применении.

В предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представляет собой амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 3 мг.

В предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представляет собой амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 6 мг.

В другом предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представляет собой амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 9 мг.

Амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представляет собой химическое соединение следующей структурной формулы:



Амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана может применяться в любой пригодной лекарственной форме. В предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана может применяться в пероральной лекарственной форме, например, в виде таблеток, капсул, порошков, саше, леденцов. В еще более предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана применяется в виде таблеток, например, в виде таблеток с дозировкой 1 мг.

Количество амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана 3 мг может быть получено использованием трех таблеток с дозировкой 1 мг. В предпочтительном варианте три таблетки с дозировкой 1 мг принимаются одновременно или последовательно во время или после одного приема пищи.

Количество амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана 6 мг может быть получено использованием шести таблеток с дозировкой 1 мг. В предпочтительном варианте две таблетки с дозировкой 1 мг принимаются одновременно или последовательно во время или после одного приема пищи 3 раза в сутки.

Количество амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана 9 мг может быть получено использованием девяти таблеток с дозировкой 1 мг. В предпочтительном варианте три таблетки с дозировкой 1 мг принимаются одновременно или последовательно во время или после одного приема пищи 3 раза в сутки.

В предпочтительном варианте путь введения амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана согласно настоящему изобретению – пероральный.

Таблетка амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана согласно изобретению содержит амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана, наполнитель, антифрикционное вещество и связывающее.

В качестве наполнителя может быть использовано по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: микрокристаллическая целлюлоза; лактоза, сахароза; мальтоза; фруктоза; сорбит; маннит; поливинилпирролидон; кальция карбонат, кальция фосфат. В предпочтительном варианте в качестве наполнителя используется микрокристаллическая целлюлоза.

В качестве антифрикционного вещества может быть использовано по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы: стеариновая кислота и/или ее соли, коллоидный кремний. В предпочтительном варианте в качестве антифрикционного вещества используется стеарат магния.

В качестве связывающих может быть использовано по меньшей мере одно вещество, выбранное из группы метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, оксиэтилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза; поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрия альгинат, гидроксипропилметилцеллюлоза. В предпочтительном варианте в качестве связывающего используется гидроксипропилметилцеллюлоза.

Примером таблетки амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана может служить таблетка следующего состава

Активное вещество:

амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана (ГБ-115) – 1,0 мг

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,0 мг

целлюлоза микрокристаллическая – 29,0 мг

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,5 мг

магния стеарат – 1,5 мг

Амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана может находиться как в микронизированном, так и в кристаллическом состоянии. В предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана находится в кристаллическом состоянии. В еще более предпочтительном варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представляет собой кристаллическую форму, описанную в I.S.BUSHMARINOV et al.,

Rietveld refinement and structure verification using Morse restraints, JOURNAL OF APPLIED CRYSTALLOGRAPHY, 2012, V.45, N.6, pp.1187-1197.

Способ лечения

Настоящий технический результат также достигается благодаря способу лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана во время или после приема пищи.

В одном из вариантов амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 3 мг. В другом варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 6 мг. В другом варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 9 мг. В третьем варианте амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 2 мг 3 раза в сутки.

В предпочтительном варианте путь введения амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана согласно настоящему изобретению – пероральный. Предпочтительные варианты лекарственной формы амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана изложены в предыдущем разделе настоящего описания.

Термин «тревожное состояние» относится к эмоциональному и/или поведенческому нарушению, отличающемуся постоянными и распространяющимися тревогой или беспокойством, напряженным состоянием или раздражением, например, по поводу состояния здоровья, работы, денег или семьи, по неясным причинам. Тревожное состояние может сопровождаться тахикардией или одышкой. Иллюстративные тревожные состояния включают тревогу, тревожные состояния при неврастении и расстройстве приспособительных реакций (в том числе на фоне эмоционально-стрессовых состояний), генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство (ОСИ).

Краткое описание чертежей

Фиг.1. Усредненные фармакокинетические профили концентрации амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в плазме крови добровольцев после однократного приема препарата ГБ-115, таблетки, 1 мг натощак [fasting] и после приема пищи [fed] в линейных (вверху) и полупологарифмических (внизу) координатах, величина ошибки соответствует 90% доверительному интервалу.

Осуществление изобретения

Для иллюстративных целей далее представлены примеры, которые не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. Исследование фармакокинетики

Из 36 здоровых добровольцев, прошедших скрининг, 26 были рандомизированы для участия в исследовании: 13 добровольцев получали препарат в последовательности Натощак/Натощак/После приема пищи (группа 1) и 13 добровольцев получали препарат в последовательности После приема пищи/После приема пищи/Натощак (группа 2). Все добровольцы завершили исследование по протоколу и были включены в анализ фармакокинетики.

В группу 1 (Натощак/Натощак/После приема пищи) вошли 5 мужчин и 8 женщин, в группу 2 (После приема пищи/После приема пищи/Натощак) вошли 6 мужчин и 7 женщин. Средний возраст добровольцев (среднее \pm стандартное отклонение [СО]) составил 29 ± 7 лет в группе 1 и 28 ± 5 лет в группе 2. Все добровольцы являлись представителями европеоидной расы. Средний ИМТ добровольцев (среднее \pm СО) составлял $23,1 \pm 2,4$ кг/м² в группе 1 и $23,0 \pm 2,4$ кг/м² в группе 2.

В исследовании использовали таблетки ГБ-115, 1 мг. Состав на 1 таблетку (А.В.СОРОКИНА и др, Исследование хронической токсичности готовой лекарственной формы ГБ-115, Фармакокинетика и фармакодинамика, 2019, 4, с.37-44)

Активное вещество:

амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана (ГБ-115) – 1,0 мг

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,0 мг

целлюлоза микрокристаллическая – 29,0 мг

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,5 мг

магния стеарат – 1,5 мг

В каждом периоде исследования фармакокинетики производили отбор 16 проб крови: непосредственно перед приемом исследуемого препарата (00:00) (Проба 0) и через 00:15, 00:30, 00:45, 01:00, 01:15, 01:30, 01:45, 02:00, 02:30, 03:00, 04:00, 05:00, 06:00, 08:00, 10:00 часов:минут после приема препарата. Образцы крови объемом 6 мл забирались в пробирки (вакутейнеры) с антикоагулянтом (К₂ ЭДТА). После отбора крови и до центрифугирования образцы крови хранились на ледяной бане (от 0 до +2 °С). Образцы крови центрифугировали не позднее, чем через 30 минут после взятия крови, в течение 10

минут при 3000 g и температуре $+4 \pm 2$ °C. Все образцы полученной плазмы крови делили на две аликвоты. До отправки в лабораторию все образцы плазмы хранились в морозильной камере в исследовательском центре при контролируемой температуре -70 °C (± 10 °C).

Количественное определение амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в образцах плазмы крови проводили валидированным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Нижний предел количественного определения (НПКО) амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в плазме крови составил 0,2 нг/мл; линейный диапазон 0,2–20 нг/мл. В качестве метода пробоподготовки использовали жидкость-жидкостную экстракцию метил-трет-бутиловым эфиром. Разработанная методика была валидирована по следующим валидационным параметрам: селективность, специфичность, эффект матрицы, калибровочная кривая (линейность), точность, прецизионность, степень извлечения, нижний предел количественного определения, предел обнаружения, перенос пробы, стабильность.

Основными фармакокинетическими параметрами являлись максимальное измеренное значение концентрации действующего вещества в плазме крови добровольца (C_{\max}) и суммарная площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени (момент приема препарата), до времени отбора последнего образца крови с концентрацией выше НПКО ($AUC_{(0-t)}$).

Полученные усредненные фармакокинетические кривые амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана представлены на Фиг. 1.

Средние значения фармакокинетических параметров амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана после однократного применения препарата натощак или после приема пищи представлены далее в таблице 1.

Таблица 1. Фармакокинетические параметры амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана после однократного перорального приема здоровыми добровольцами в дозе 3 мг

Параметр	Натощак	После приема пищи
C_{\max} (нг/мл)	$7,329 \pm 3,708$	$8,482 \pm 4,781$
$AUC_{(0-t)}$ (ч×нг/мл)	$17,502 \pm 8,587$	$21,971 \pm 13,015$

Примечания: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение; * – данные представлены в виде медианы и диапазона (минимум – максимум).

Относительная биодоступность амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана после однократного приема препаратов натощак [fasting] и после приема пищи составила: показатель степени абсорбции $\ln(\text{AUC}_{(0-t)})$ [fasting] / $\ln(\text{AUC}_{(0-t)})$ [fed] (*f'*) составил (среднее \pm CO) $88,042 \pm 42,328$ %, показатель скорости абсорбции $\ln(\text{C}_{\text{max}})$ [fasting] / $\ln(\text{C}_{\text{max}})$ [fed] составил (среднее \pm CO) $95,571 \pm 38,272$ %.

При расчете фармакокинетических параметров препарата ГБ-115 установили, что средние значения показателя $\text{AUC}_{(0-t)}$ после однократного приема здоровыми добровольцами препарата ГБ-115 натощак [fasting] составили (среднее \pm CO) $17,502 \pm 8,587$ нг*ч/мл, а в случае приема препарата после приема пищи [fed] составили (среднее \pm CO) $21,971 \pm 13,015$ нг*ч/мл. Таким образом, при приеме препарата ГБ-115 после приема пищи показатель $\text{AUC}_{(0-t)}$ увеличивается примерно в 1,26 раза по сравнению с приемом препарата натощак. Аналогичное существенное изменение наблюдается и для показателя C_{max} : натощак - $7,329 \pm 3,708$ нг/мл, после приема пищи - $8,482 \pm 4,781$ нг/мл. Таким образом, прием пищи статистически значимо повышает экспозицию препарата (значение $\text{AUC}_{(0-t)}$) и максимальную концентрацию действующего вещества (показатель C_{max}).

Пример 2. Исследование безопасности

Безопасность исследуемого препарата оценивалась по следующим параметрам:

Нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ). Собирали всю информацию по НЯ/СНЯ, а также информацию о сопутствующей терапии, использовавшейся для лечения НЯ/СНЯ.

Изменения данных рутинных лабораторных обследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови); ЭКГ; данных физикальных обследований; показателей жизненно-важных показателей.

Переносимость исследуемого препарата оценивали по доле добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ, и времени до выбывания.

В анализ безопасности и переносимости исследуемого препарата включили данные всех 26 рандомизированных добровольцев. Все добровольцы приняли исследуемый препарат согласно протоколу, в общем количестве 9 мг за все исследование (прием 3 таблеток по 1 мг в каждом периоде, натощак, либо после приема пищи).

Во время исследования зафиксировано 1 НЯ у 1 добровольца – Головная боль. НЯ было легкой степени тяжести, связь с исследуемым препаратом – возможная, завершилось выздоровлением и не потребовало медицинского вмешательства. Нежелательное явление

наблюдалось после приема исследуемого препарата в режиме «После приема пищи». Таким образом, общая частота развития НЯ в данном исследовании составляет 3,8 % (1/26). Клинически значимых отклонений со стороны жизненно важных показателей, результатов физикального обследования в ходе исследования не зарегистрировали. Все параметры ЭКГ и показатели лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) были в пределах нормальных референсных значений при проведении анализов на скрининге и при завершении исследования.

Доля добровольцев, которые досрочно прекратили участие в исследовании из-за возникновения НЯ/СНЯ, была равна нулю в данном исследовании. Единственное зарегистрированное в ходе исследования НЯ не соответствовало критериям досрочного выбывания добровольца из исследования.

Таким образом, препарат показал хороший профиль безопасности - на протяжении всего исследования было зарегистрировано только одно нежелательное явление легкой степени тяжести (головная боль) в группе добровольцев, принимавшими препарат после приема пищи.

Пример 3. Исследование терапевтической эффективности

Пациенты случайным образом распределялись в четыре группы терапии (соотношение пациентов в группах 1:1:1:1):

Группа 1. Исследуемый препарат ГБ-115, таблетки, 1 мг по 1 таблетке активного препарата и 2 таблетки плацебо 3 раза в сутки в течение 28 дней; суточная доза – 3 мг в сутки;

Группа 2. Исследуемый препарат ГБ-115, таблетки, 1 мг по 2 таблетки активного препарата и 1 таблетке плацебо 3 раза в сутки в течение 28 дней; суточная доза – 6 мг в сутки;

Группа 3. Исследуемый препарат ГБ-115, таблетки, 1 мг по 3 таблетки 3 раза в сутки в течение 28 дней; суточная доза – 9 мг в сутки;

Группа 4. 3 таблетки плацебо.

Оценку эффективности проводили на 29 ± 1 день терапии в соответствии со шкалой CGI-i (Guideline on the clinical investigation of medicinal products indicated for generalised anxiety disorder. European Medicines Agency).

Наиболее часто значительное или выраженное улучшение (оценка 1 или 2 балла по шкале CGI-i) регистрировалось в группе 2 (ГБ-115, 2 таб.) – в 57,1% (24/42) случаев.

Несколько реже значительное или выраженное улучшение в указанной временной точке наблюдалось в группах 1 (ГБ-115, 1 таб.) и 3 (ГБ-115, 3 таб.) – с частотой 39,5% (17/43) и 43,9% (18/41), соответственно. Реже всего улучшение состояния достигали пациенты, получавшие плацебо: в 28,6% (12/42) случаев.

Таким образом, максимальная терапевтическая эффективность наблюдается для 2 мг ГБ-115.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана во время или после приема пищи для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что используется амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 6 мг.

3. Применение по п.1, отличающееся тем, что используется амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 9 мг.

4. Применение по п.1, отличающееся тем, что используется амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 2 мг 3 раза в сутки.

5. Применение таблетки амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана, содержащей

Активное вещество:

амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана (ГБ-115) – 1,0 мг

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,0 мг

целлюлоза микрокристаллическая – 29,0 мг

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,5 мг

магния стеарат – 1,5 мг

во время или после приема пищи для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом.

6. Применение по п.1, отличающееся тем, что амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана находится в кристаллическом состоянии.

7. Применение амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 2 мг для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом.

8. Применение по п.7, отличающееся тем, что используется амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана в количестве 2 мг 3 раза в сутки.

9. Применение по п.7, отличающееся тем, что используется амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана во время или после приема пищи.

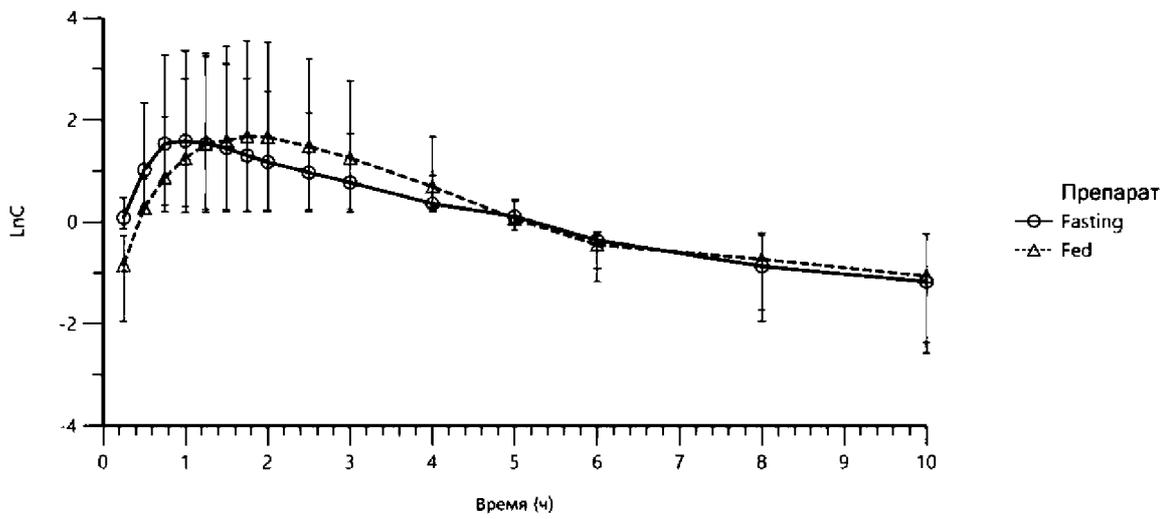
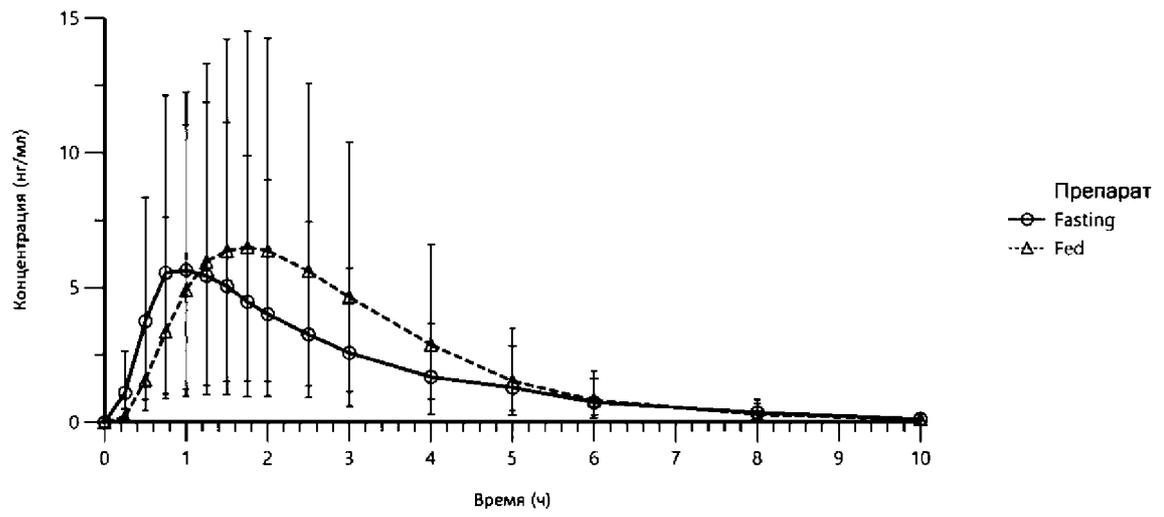
10. Применение по п.7, отличающееся тем, что амид *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана находится в кристаллическом состоянии.

11. Способ лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана во время или после приема пищи.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 6 мг.

13. Способ по п.11, отличающийся тем, что амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 9 мг.

14. Способ по п.11, отличающийся тем, что амида *N*-(6-фенилгексаноил)глицил-*L*-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 2 мг 3 раза в сутки.



Фиг.1

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202390452**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

A61K 38/05 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
 A61K 38/05, 47/14, 47/26, 47/38, A61P 25/22

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
 Espacenet, ЕАПАТИС, ЕРОQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	СОРОКИНА А. В. и др. Исследование хронической токсичности готовой лекарственной формы ГБ-115. Фармакокинетика и фармакодинамика, 2019, N. 4, страница 38, левый столбец, абзац 1	7-8
Y	МУХИТДИНОВА М. И. и др. Влияние пищи на эффективность фармакотерапии. Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции, Часть 1, 2017, страница 197, абзац 4	1-6, 9-14
Y	МУХИТДИНОВА М. И. и др. Влияние пищи на эффективность фармакотерапии. Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции, Часть 1, 2017, страница 197, абзац 4	1-6, 9-14
Y	КОЛИК Л. Г. и др. Экспериментальная фармакокинетика и фармакодинамика субстанций дипептидного анксиолитика ГБ-115. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015, Т. 78, N. 11, страница 33, правый столбец, абзац 3	6, 10
X	RU 2709013 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В.ЗАКУСОВА") 13.12.2019, страница 5, строки 34-36, формула	7-8
X, D	RU 2663691 C2 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГИИ ИМЕНИ В.В.ЗАКУСОВА") 08.08.2018, страница 3, строки 39-43, страница 6, строка 44-страница 7, строка 11, пункт 1 формулы	7

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

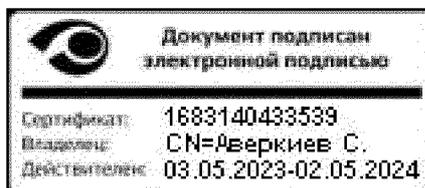
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 06 июля 2023 (06.07.2023)

Уполномоченное лицо:
 Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202390452

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	ИВАННИКОВА Е. В. и др. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм. Фармакокинетика и Фармакодинамика, 2013, N. 2, страница 12, левый столбец, абзац 3, правый столбец, последний абзац, страница 13, левый столбец, абзац 3	1-14
А	КУЛИК В. В. и др. Изучение востребованности информации об особенностях питания в период приема изучаемых лекарственных препаратов различными категориями потребителей. Современные проблемы управления и регулирования, 2016, страница 162, абзац 2, страница 171, абзацы 2, 5	1-6, 9, 11-14