



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008108216/14, 06.09.2006

(30) Конвенционный приоритет:
09.09.2005 US 60/715,417

(43) Дата публикации заявки: 20.10.2009 Бюл. № 29

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 09.04.2008

(86) Заявка РСТ:
US 2006/034813 (06.09.2006)

(87) Публикация РСТ:
WO 2007/030589 (15.03.2007)

Адрес для переписки:
190068, Санкт-Петербург, ул. Садовая, 51,
офис 303, ООО "ПАТЕНТИКА", пат.пов.
М.И.Ниловой

(71) Заявитель(и):
ВАЙЕТ (US)

(72) Автор(ы):
ГОШ Кришненду (US),
НАГИ Арвиндер С. (US),
ПАН Ксяохонг (US),
ЛИН Мелисса (US),
ЛИНБЕРГ Леонид (US),
КАЙ Пинг (US),
БРАУНЕ Эрик Н.С. (CA),
БЕРНАТЧЕЗ Мишель (CA),
ЛАНКАУ Марк (CA),
РАДЖЕ Сангеета (US)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ И СОСТАВЫ, СОДЕРЖАЩИЕ
ЛЕКОЗОТАН

(57) Формула изобретения

1. Способ, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 5:1 до примерно 1.1:1.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что значения C_{max} и C_{24} измеряют после введения пациенту однократной дозы пероральной лекарственной формы.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма содержит примерно 5 мг лекозотана.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что среднее значение C_{max} в обследуемой группе пациентов составляет примерно 100 нг/мл или меньше.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 3:1 до примерно 1.1:1.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что значения C_{max} и C_{24} измеряют после введения пациенту однократной дозы пероральной лекарственной формы.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.8:1 до примерно 1.1:1.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.3:1 до примерно 1.1:1.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что среднее значение t_{\max} в обследуемой группе пациентов составляет примерно 3,5 ч или больше.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что среднее значение t_{\max} в обследуемой группе пациентов составляет примерно 5 ч или больше.

11. Способ, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.4:1 до примерно 1.1:1.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что значения C_{\max} и C_{24} измеряют у пациентов в стабильном состоянии натощак.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что пациенту ежедневно вводят примерно 10 мг лекозотана.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что среднее значение C_{\max} составляет примерно 350 нг/мл.

15. Способ по п.11, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.3:1 до примерно 1.1:1.

16. Способ по п.11, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2:1 до примерно 1.1:1.

17. Способ по п.11, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 1.9:1 до примерно 1.1:1.

18. Способ по п.11, отличающийся тем, что среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 1.5:1 до примерно 1.1:1.

19. Способ, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение средней максимальной концентрации в плазме (C_{\max}) и средней концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}) в обследуемой группе пациентов, причем соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{24} составляет от примерно 5:1 до примерно 0.5:1.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что значения C_{\max} и C_{24} измеряют после введения однократной дозы пероральной лекарственной формы пациенту.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма содержит примерно 5 мг лекозотана.

22. Способ по п.19, отличающийся тем, что соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{24} составляет от примерно 2.8:1 до примерно 1.1:1.

23. Способ по п.19, отличающийся тем, что соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{24} составляет от примерно 2:1 до примерно 1.1:1.

24. Способ по п.19, отличающийся тем, что соотношение C_{\max} /среднее значение C_{24} составляет от примерно 1.5:1 до примерно 1.1:1.

25. Способ, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает

достижение в обследуемой группе пациентов средней максимальной концентрации в плазме (C_{\max}) и средней концентрации в плазме через 12 ч после введения (C_{12}), причем соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{12} составляет от примерно 3:1 до примерно 0.5:1.

26. Способ по п.18, отличающийся тем, что соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{12} составляет от примерно 2:1 до примерно 1.1:1.

27. Способ по п.18, отличающийся тем, что соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{12} составляет от примерно 1.5:1 до примерно 1.1:1.

28. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 5:1 до примерно 1.1:1.

29. Способ по п.28, отличающийся тем, что значения C_{\max} и C_{24} измеряют после введения однократной дозы пероральной лекарственной формы пациенту.

30. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.4:1 до примерно 1.1:1.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что значения C_{\max} и C_{24} измеряют у пациентов в стабильном состоянии натощак.

32. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий выявление пациента с риском возникновения неблагоприятного побочного эффекта вследствие введения лекозотана; и введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 5:1 до примерно 1.1:1.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что значения C_{\max} и C_{24} измеряют после введения однократной дозы пероральной лекарственной формы пациенту.

34. Способ по п.32, отличающийся тем, что неблагоприятный побочный эффект представляет собой головную боль, головокружение, парестезию, патологии зрения, звон в ушах или их комбинацию.

35. Способ по п.32, отличающийся тем, что частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов снижается.

36. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий выявление пациента с риском возникновения неблагоприятного побочного эффекта вследствие введения лекозотана; и введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает

достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), причем среднее значение соотношения C_{max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.4:1 до примерно 1.1:1.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что значения C_{max} и C_{24} измеряют у пациентов в стабильном состоянии натощак.

38. Способ по п.36, отличающийся тем, что неблагоприятный побочный эффект представляет собой головную боль, головокружение, парестезию, патологии зрения, звон в ушах или их комбинацию.

39. Способ по п.36, отличающийся тем, что частота возникновения неблагоприятных побочных эффектов снижается.

40. Способ введения пациенту лекозотана, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, причем лекарственная форма демонстрирует профиль растворения *in vitro* при измерении согласно рекомендациям USP в аппарате II типа для определения растворения при 50 об./мин, в 900 мл USP фосфатного буфера с pH 6,8 при 37°C, с применением каждой лекарственной формы груза, при этом

не более 40% лекозотана выделяется примерно за 2 ч при измерении в вышеуказанном аппарате; и

от примерно 50% до примерно 85% лекозотана выделяется примерно за двенадцать часов при измерении в вышеуказанном аппарате.

41. Способ введения пациенту лекозотана, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения C_{max} , которое меньше, чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше, чем значение t_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает получение концентрационной кривой лекозотана во времени, имеющей площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов, по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

42. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения C_{max} примерно 100 нг/мл или меньше.

43. Способ по п.42, отличающийся тем, что C_{max} измеряют после введения однократной дозы пероральной лекарственной формы.

44. Способ по п.43, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма содержит примерно 5 мг лекозотана.

45. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения t_{max} от примерно 4 ч до примерно 8 ч.

46. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения AUC, составляющего от примерно 2000 до примерно 2500 нг ч/мл.

47. Способ по п.46, отличающийся тем, что среднее значение AUC измеряют после

введения однократной дозы пероральной лекарственной формы.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма содержит примерно 5 мг лекозотана.

49. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения C_{max} меньшего, чем 400 нг/мл.

50. Способ по п.49, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения C_{max} примерно 350 нг/мл.

51. Способ по п.49, отличающийся тем, что C_{max} измеряют в стабильном состоянии натощак.

52. Способ по п.51, отличающийся тем, что пациенту ежедневно вводят 10 мг лекозотана.

53. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения t_{max} от примерно 4 ч до примерно 8 ч.

54. Способ по п.41, отличающийся тем, что пероральная лекарственная форма обеспечивает достижение среднего значения AUC, составляющего от примерно 5500 до примерно 6300 нг ч/мл.

55. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения C_{max} , которое меньше чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше чем значение t_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает концентрационную кривую лекозотана во времени, имеющую площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

56. Способ минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающий выявление пациента с риском возникновения неблагоприятного побочного эффекта вследствие введения лекозотана; и введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения C_{max} , которое меньше чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше чем среднее значение t_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает концентрационную кривую лекозотана во времени, имеющую площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов, по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной

дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

57. Способ лечения пациента с заболеванием Альцгеймера, включающий введение пациенту состава лекозотана с замедленным высвобождением.

58. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), при которых среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 5:1 до примерно 1.1:1.

59. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), при которых среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.4:1 до примерно 1.1:1.

60. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов средней максимальной концентрации в плазме (C_{\max}) и средней концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), при которых соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{24} составляет от примерно 5:1 до примерно 0.5:1.

61. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов средней максимальной концентрации в плазме (C_{\max}) и средней концентрации в плазме через 12 ч после введения (C_{12}), при которых соотношение среднего значения C_{\max} /среднее значение C_{12} составляет от примерно 3:1 до примерно 0.5:1.

62. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в виде пероральной лекарственной формы с целью минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, при этом пероральная лекарственная форма содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), при которых среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 5:1 до примерно 1.1:1.

63. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в виде пероральной лекарственной формы с целью минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, при этом пероральная лекарственная форма содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель и обеспечивает достижение максимальной концентрации в плазме пациента (C_{\max}) и концентрации в плазме через 24 ч после введения (C_{24}), при которых среднее значение соотношения C_{\max}/C_{24} в обследуемой группе пациентов составляет от примерно 2.4:1 до примерно 1.1:1.

64. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, причем лекарственная форма демонстрирует профиль растворения *in vitro* при измерении согласно рекомендациям USP в аппарате II типа

для определения растворения при 50 об./мин, в 900 мл USP фосфатного буфера с pH 6,8 при 37°C, с применением для каждой лекарственной формы груза, при этом

не более 40% лекозотана выделяется примерно в течение 2 ч при измерении в вышеуказанном аппарате; и

от примерно 50% до примерно 85% лекозотана выделяется примерно в течение двенадцати часов при измерении в вышеуказанном аппарате.

65. Применение лекозотана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения

C_{max} , которое меньше чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше чем значение t_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает концентрационную кривую лекозотана во времени, имеющую площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов, по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

66. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в форме пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения

C_{max} , которое меньше чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше чем значение t_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает концентрационную кривую лекозотана во времени, имеющую площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов, по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

67. Применение лекотозана для приготовления лекарственного препарата в виде пероральной лекарственной формы с целью минимизации неблагоприятного побочного эффекта, вызванного введением пациенту лекозотана, включающее выявление пациента с риском возникновения неблагоприятного побочного эффекта вследствие введения лекозотана; и введение пациенту пероральной лекарственной формы, которая содержит лекозотан и фармацевтически приемлемый носитель, и

(i) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения

C_{max} , которое меньше чем среднее значение C_{max} , полученное при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением;

(ii) обеспечивает достижение в обследуемой группе пациентов среднего значения t_{max} , которое больше чем среднее значение t_{max} , полученное при введении обследуемой

группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде состава с немедленным высвобождением; и

(iii) обеспечивает концентрационную кривую лекозотана во времени, кривую, имеющую площадь под кривой (AUC) в обследуемой группе пациентов, по существу равную AUC, полученной при введении обследуемой группе пациентов эквивалентной дозы лекозотана в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением.

68. Применение по любому из пп.57-66, отличающееся тем, что лекарство предназначено для лечения пациента, страдающего болезнью Альцгеймера.