



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128573** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/513** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

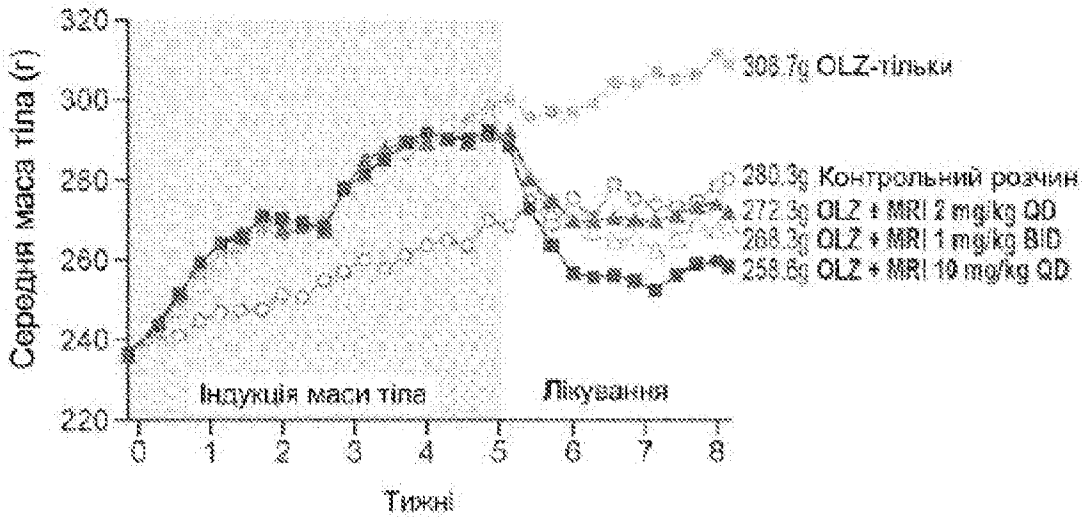
(21) Номер заявки:	а 2022 02378	(72) Винахідник(и):	Лі Ада (US), Беланоф Джозеф (US), Хант Хейзел (US)
(22) Дата подання заявки:	11.12.2020	(73) Володілець (володільці):	КОРСЕПТ ТЕРАПЬЮТІКС ІНКОРПОРЕЙТЕД, 149 Commonwealth Drive, Menlo Park, California 94025, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	15.08.2024	(74) Представник:	Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/946,957	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2013/0072486 A1, 21.03.2013 MENLO PARK Calif. Concept Therapeutics Announces Third Quarter 2019 Financial Results and Provides Corporate Update. 07.11.2019. P. 1 - 7: [Інтернет публікація від 07.11.2019]. URL: <a href="https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1088856/000162828019013657/exhibit991pressrelease.htm">https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1088856/000162828019013657/exhibit991pressrelease.htm</a> . EP 1778236 B1, 14.07.2010 J. K. Belanoff, C. M. Blasey, R. D. Clark, R. L. Roe. Selective glucocorticoid receptor (type II) antagonist prevents and reverses olanzapine-induced weight gain. Diabetes, Obesity and Metabolism. 20.04.2010. Vol. 12. No. 2. P. 545 - 547. Ada P. Lee, Joseph K. Belanoff, Andreas Grauer, Hazel J. Hunt. Reversal of Antipsychotic-Induced Weight Gain in Rats with Miricorilant, a Selective Glucocorticoid Receptor (GR) Modulator. 29.04.2020. P. 1 HAZEL J. HUNT ET AL. Discovery of a novel non-steroidal GR antagonist with in vivo efficacy in the olanzapine-induced weight gain model in the rat. BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS. 01.12.2012. Vol. 22. No. 24. P. 7376 - 7380 JOSEPH K BELANOFF ET AL. Selective glucocorticoid receptor (type II) antagonists prevent weight gain caused by olanzapine in rats. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL. 07.01.2011. Vol. 655. No. 1. P. pages 117 – 120 SINDELAR DANA. LLY-2707, A Novel Nonsteroidal Glucocorticoid Antagonist That Reduces Atypical Antipsychotic-Associated Weight Gain in Rats   Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. 01.01.2014. Vol. 348. No. 1 WO 03/009853 A1, 06.02.2003 GROSS COLEMAN ET AL. Mifepristone Reduces Weight Gain and Improves Metabolic Abnormalities Associated With Risperidone Treatment in Normal Men. OBESITY, US. 01.12.2010. Vol. 18. No. 12. P. 2295 – 2300 GROSS COLEMAN ET AL. Mifepristone treatment of olanzapine-induced weight gain in healthy men. ADVANCES IN THERAPY, US. 01.10.2009. Vol. 26. No. 10. P. pages 959 – 969
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.12.2019		
(33) Код держави- учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2022, Бюл.№ 32		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	14.08.2024, Бюл.№ 33		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2020/064520, 11.12.2020		

UA 128573 C2

(54) СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ПІДВИЩЕННЯ МАСИ ТІЛА, ІНДУКОВАНОГО АНТИПСИХОТИЧНИМИ ЗАСОБАМИ, ЗА ДОПОМОГОЮ МІРИКОРИЛАНТУ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування суб'єкта, який піддається ризику або страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, що включає застосування циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), такого як мірикорилант (CORT118335), у пацієнта, який одержує або одержував, або збирається приймати антипсихотичний лікарський засіб, такий як оланзапін, рісперидон, клозапін або інший антипсихотичний препарат, який індукує підвищення маси тіла.



Фіг. 1

Перехресне посилання на споріднені заявки

За даною заявкою заявлено пріоритет і перевага для попередньої заявки на патент США із серійним номером 62/946,957, поданої 11 грудня 2019, зміст якої цим включений за допомогою посилання у всій повноті.

5 Попередній рівень техніки

Застосування антипсихотичних препаратів є важливим засобом лікування багатьох психічних розладів і забезпечує значне полегшення майже 20 мільйонам пацієнтів, які страждають від таких розладів. На жаль, антипсихотичні препарати, такі як оланзапін, рїсперїдон, клозапін, кветїапін, аripїпразол, сертїндол і інші подібні препарати, часто призводять до значного збільшення маси тіла поряд з полегшенням психотичних симптомів. Збільшення маси тіла, викликане антипсихотичними препаратами, представляє серйозну проблему для пацієнтів, які приймають антипсихотичні препарати. Численні повідомлення показують, що близько 40-80 % пацієнтів, що одержують антипсихотичні препарати протягом тривалого періоду часу, мають значне збільшення маси тіла, яке в остаточному підсумку перевищує їхню ідеальну масу тіла на 20 % або більше (див., наприклад, Umbricht et al., J Clin. Psychiatry, 55 (Suppl. B):157-160, 1994; Baptista, Acta Psychiatr. Scand. 100:3-16, 1999). Таке збільшення маси тіла підвищує ризик багатьох серйозних проблем зі здоров'ям, пов'язаних з ожирінням, таких як серцево-судинні захворювання, інсульт, гіпертонія, діабет II типу й деякі види раку. Крім того, небажане збільшення маси тіла є однією з найбільш частих причин недотримання пацієнтом режиму приймання антипсихотичних препаратів. Стратегії застосування, такі як зміна ліків, зміна способу життя й використання метформїна, дали незначні і неоднозначні результати відносно маси тіла цих пацієнтів. Однак через погані результати цих стратегій ця серйозна проблема зі здоров'ям, з якою зустрічаються люди, які потребують антипсихотичних препаратів, залишається невирішеною.

25 Відповідно, у даній області техніки існує потреба в способах і ліках, які запобігають або знижують збільшення маси тіла, пов'язане із застосуванням антипсихотичних препаратів, і які викликають регресію збільшення маси тіла, викликаного такими ліками.

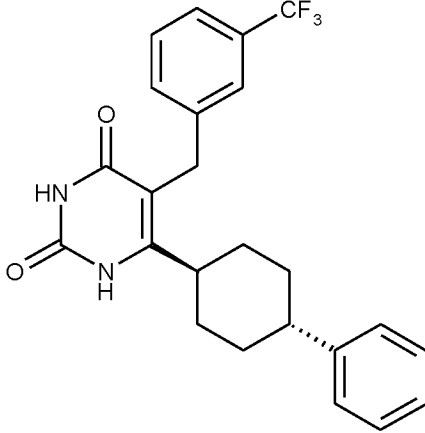
Виклад сутності винаходу

30 Заявник розкриває в даній заявці, що застосування мірикориланта, модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GR) (GRM), дозволяє зменшити індуковане антипсихотичними препаратами збільшення маси тіла, полегшити ефекти збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, і викликати регресію збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами. Пацієнт може продовжувати одержувати антипсихотичні препарати одночасно із прийманням мірикориланта і як і раніше одержувати користь від лікування мірикорилантом. Антипсихотичні препарати, які можуть викликати збільшення маси тіла, і ефекти яких можуть бути полегшені, зменшені або оборотні при лікуванні мірикорилантом, включають оланзапін, рїсперїдон, клозапін, кветїапін, сертїндол, амїсульпїрид, аripїпразол, азенапін, блонансерин, бїфепрунокс, карїпразин, клотїапін, ілоперїдон, луразїдон, мосапрамін, мелперон, палїперїдон, пероспїрон, пімавансерин, ремоксїпрїд, сульпїрид, зіпрасїдон, зотепїн, перфеназїн, тіорїдазїн, хлорпромазїн і інші антипсихотичні засоби, які індукують збільшення маси тіла.

45 Переваги способів і лікування, розкритих у даній заявці, включають зниження набору маси тіла, зниження швидкості збільшення маси тіла, регресію збільшення маси тіла, зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, гіпертонїї й діабету II типу. Таким чином, дані способи дозволяють зменшити або викликати регресію збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, і забезпечити зниження факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла (наприклад, високого кров'яного тиску, високого рівня холестерину, інших порушень ліпїдів у крові, розладів сну, резистентності до інсуліну і т.д.).

50 Способи включають застосування мірикориланта (також відомого як CORT118335) у пацієнта, що одержує, або, що одержував, або, що припускає одержувати антипсихотичний препарат, такий як оланзапін, рїсперїдон, клозапін, кветїапін, сертїндол, амїсульпїрид, аripїпразол, асенапін, блонансерин, бїфепрунокс, карїпразин, клотїапін, ілоперїдон, луразїдон, мосапрамін, мелперон, палїперїдон, пероспїрон, пімавансерин, ремоксїпрїд, сульпїрид, зіпрасїдон, зотепїн, перфеназїн, тіорїдазїн, хлорпромазїн і інші антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла. Мірикорилант можна застосовувати перорально. Способи дозволяють зменшити величину маси тіла, яку пацієнт інакше міг би набрати. Способи дозволяють знизити швидкість збільшення маси тіла, яку інакш набрав би пацієнт. Способи дозволяють запобігати збільшенню маси тіла в пацієнта, у якого застосовують антипсихотичні ліки. Способи дозволяють викликати регресію збільшення маси тіла, яке пацієнт мав через застосування антипсихотичних препаратів.

Мірикорилант є циклогексилпіримідинова сполука, тобто мірикорилант є сполука GRM, яка містить піримідин-циклогексильну структуру, де структура є такою, як описано й розкрито в патенті США 8685973, повний зміст якого включено в цю заявку за допомогою посилання у всій повноті. Мірикорилант є (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон, який має структуру:



Інші сполуки GRM, які містять піримідин-циклогексильну структуру, як розкрито, наприклад, у патенті США 8685973, також можуть бути придатними й корисними для лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, і для лікування суб'єкта, підданого ризику підвищення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами.

Короткий опис креслень

Фігура 1 показує вплив оланзапіна на підвищення маси тіла в пацієнтів (маса показана як середнє значення).

Фігура 2A показує зниження індукованого оланзапіном підвищення рівня тригліцеридів у здорових суб'єктів.

Фігура 2B показує зниження індукованого оланзапіном підвищення ферментів печінки в здорових суб'єктів (для ферментів печінки аспартатамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ)).

Докладний опис винаходу

Описані способи й композиції для лікування суб'єкта, підданого ризику або страждаючого від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами. Способи включають застосування циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), такого як мірикорилант (CORT118335), у пацієнта, що одержує або одержував, або, що припускає одержання антипсихотичного лікарського засобу, такого як оланзапін, рісперидон, клозапін або інший антипсихотичний препарат, який індукує підвищення маси тіла. GRM (наприклад, мірикорилант) можна застосовувати перорально. Застосування такого GRM разом з антипсихотичними препаратами дозволяє знизити величину маси тіла або зменшити швидкість набору маси тіла, або запобігти збільшенню маси тіла, яке інакше могло розвинути в результаті приймання антипсихотичного препарату окремо. Способи дозволяють викликати регресію збільшення маси тіла в пацієнта, у якого раніше застосовували антипсихотичні препарати. Застосування такого GRM з антипсихотичними препаратами дозволяє зменшити або знизити посилення, або запобігти посиленню, або викликати регресію резистентності до інсуліну або рівнів печіночних ферментів (АсАТ, АлАТ), тригліцеридів або інсуліну в крові. Таким чином, у варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, тим самим знижуючи ризик збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, у цього пацієнта. Пацієнти, піддані ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, включають пацієнтів, у яких ще не застосовували, але в яких передбачається застосування антипсихотичних препаратів, що викликають збільшення маси тіла; пацієнтів, у яких у цей час застосовують антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла; пацієнтів, у яких застосовували антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла; і інших подібних пацієнтів.

У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, який страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, що пом'якшує ефекти збільшення маси тіла,

індукованого антипсихотичними препаратами, у цього пацієнта. У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, який страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, яка знижує збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними препаратами, у цього пацієнта, у порівнянні зі збільшенням маси тіла, яке очікується за відсутності лікування мірикорилантом. У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, який страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, яка знижує масу тіла, раніше набрану через збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, у цього пацієнта, яка викликає регресію підвищення маси тіла, викликаного антипсихотичними препаратами. У деяких варіантах здійснення забезпечується регресія частини доданої маси тіла; у деяких варіантах здійснення частина становить приблизно 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 7 % або 10 % від доданої маси тіла, індукованої антипсихотичним засобом, у цього пацієнта; в інших варіантах здійснення забезпечується регресія приблизно чверті маси тіла, доданої під дією антипсихотичних препаратів; в інших варіантах здійснення забезпечується регресія приблизно половини маси тіла, доданої під дією антипсихотичних препаратів; у ще одних варіантах здійснення забезпечується регресія більше половини маси тіла, доданої під дією антипсихотичних препаратів. Пацієнти, які страждають від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, включають пацієнтів, у яких застосовували антипсихотичні препарати, що викликають збільшення маси тіла; пацієнтів, які в цей час застосовують антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла; і інших подібних пацієнтів.

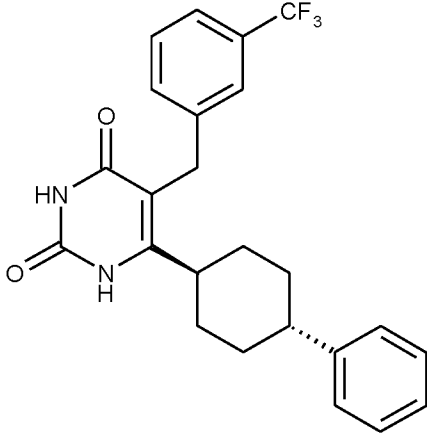
У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, який страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, тим самим знижуючи збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними засобами, у цього пацієнта. У варіантах здійснення винаходу зниження збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичним засобом, у цього пацієнта включає зниження кількості фунтів, набраних пацієнтом, у порівнянні з масою тіла пацієнта до або на початку застосування антипсихотичного препарату. У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, який страждає від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, тим самим знижуючи швидкість збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, у цього пацієнта (наприклад, знижуючи число фунтів на добу, або фунтів на тиждень, або фунтів на місяць, набраних пацієнтом, у порівнянні зі швидкістю збільшення маси тіла через приймання антипсихотичних препаратів до застосування мірикориланта). Пацієнти, які страждають від збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, включають пацієнтів, у яких застосовували антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла; пацієнтів, у яких у цей час призначають антипсихотичні препарати, які викликають збільшення маси тіла; і інших подібних пацієнтів.

У варіантах здійснення способи, розкриті в даній заявці, включають застосування ефективної кількості мірикориланта в пацієнта, у якого збільшилася маса тіла в результаті попереднього застосування антипсихотичного препарату, тим самим викликаючи регресію індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в цього пацієнта.

Описані способи й композиції для лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами. Описані способи й композиції для лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами (наприклад, у результаті поточного або планованого застосування антипсихотичних препаратів). Способи включають застосування мірикориланта (також відомого як CORT118335) у пацієнта, що одержує, одержував або припускає почати приймання антипсихотичних препаратів, таких як оланзапін, рісперидон, клозапін, кветіапін, сертиндол, амисульприд, аріпіпразол, асенапін, блонансерин, біфепрунокс, каріпразин, клотіапін, ілоперидон, луразидон, мосапрамін, мелперон, паліперидон, пероспірон, пімавансерин, ремоксіприд, сульпірид, зіпрасидон, зотепін, перфеназин, тіоридазин, хлорпромазин і інші антипсихотичні засоби, що викликають збільшення маси тіла. Способи дозволяють зменшити величину маси тіла, яку пацієнт інакше набрав би. Способи дозволяють знизити швидкість збільшення маси тіла, яку інакше мав би пацієнт. Способи дозволяють запобігти збільшенню маси тіла в пацієнта, у якого застосовували антипсихотичний засіб. Способи дозволяють викликати регресію збільшення маси тіла, яке пацієнт мав через застосування антипсихотичних препаратів.

Мірикорилант є циклогексилпіримідинова сполука, тобто мірикорилант є сполука GRM, яка містить піримідин-циклогексильну структуру, де структура є такою, як описано й розкрито в патенті США 8685973, повний зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання

у всій повноті. Мірикорилант є (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон, який має структуру:

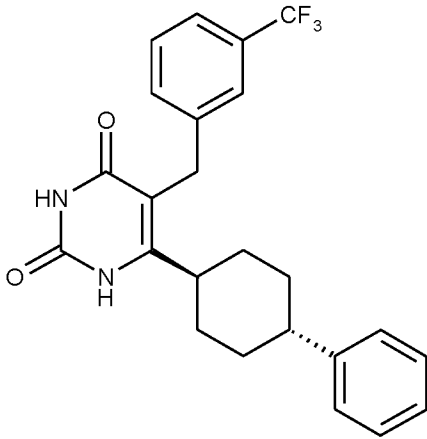


5 Інші сполуки GRM, які містять піримідин-циклогексильну структуру, як розкрито, наприклад, у патенті США 8685973, також можуть бути придатними й корисними для лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, і для лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами.

10 У деяких випадках мірикорилант (або інші сполука GRM, що містять піримідин-циклогексильну структуру) застосовують перорально.

Відповідно, заявник розкриває способи лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними препаратами, що включають застосування в суб'єкта ефективною кількістю циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), у той час як у зазначеного суб'єкта застосовують антипсихотичний лікарський засіб, при цьому зазначене лікування ефективно для зниження маси тіла суб'єкта в порівнянні з вихідною масою тіла зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM, при цьому в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний лікарський засіб; або для зменшення підвищення маси тіла суб'єкта із часом при прийманні антипсихотичних ліків й зазначеного GRM, у порівнянні із середнім підвищенням маси тіла суб'єктів, які приймають цей антипсихотичний засіб за відсутності GRM; або для зниження рівнів тригліцеридів у крові в порівнянні з рівнями тригліцеридів у крові зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM, при цьому в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний лікарський засіб; або для зниження рівнів ферментів печінки АлАТ, АсАТ або обох у порівнянні з вихідними рівнями ферментів печінки в крові зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM, при цьому в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний лікарський засіб; або для зниження рівня інсуліну в плазмі в порівнянні з вихідним рівнем інсуліну в плазмі зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM, при цьому в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний лікарський засіб; або для зменшення резистентності до інсуліну в порівнянні з вихідною резистентністю до інсуліну в зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM, при цьому в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний лікарський засіб (за даними HOMA-IR або HOMA2-IR); або їх комбінації.

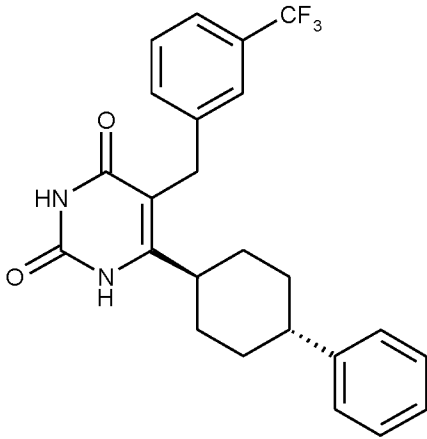
35 У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними препаратами, циклогексилпіримідиновий модулятор глюкокортикоїдних рецепторів (GRM) є (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон (також названий мірикорилантом), який має структуру:



У варіантах здійснення способів лікування включає ослаблення ефектів індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в пацієнта. У деяких варіантах здійснення способів лікування включає зменшення ефектів збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У деяких варіантах здійснення способів лікування включає зниження величини підвищення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У деяких варіантах здійснення способів лікування включає зниження швидкості збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У деяких варіантах здійснення способів лікування включає забезпечення регресії індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в пацієнта, у результаті чого зазначений пацієнт втрачає масу тіла.

Заявник розкриває в даній заявці способи лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, причому спосіб включає застосування в суб'єкта ефективної кількості циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), у той час як у зазначеного суб'єкта застосовують антипсихотичний лікарський засіб, при цьому в суб'єкта раніше не застосовували антипсихотичний засіб, і при цьому зазначене лікування є ефективним для зниження збільшення маси тіла суб'єкта із часом при прийманні зазначеного антипсихотичного засобу й зазначеного GRM у порівнянні із середнім збільшенням маси тіла суб'єктів, у яких застосовували цей антипсихотичний засіб за відсутності GRM; або для ослаблення підвищення рівнів тригліцеридів у крові в порівнянні із середнім підвищенням рівнів тригліцеридів у крові суб'єктів, у яких застосовували зазначений антипсихотичний засіб; або для ослаблення підвищення кров'яних рівнів ферментів печінки АлАТ або АсАТ, або обох, у порівнянні із середнім підвищенням рівнів зазначених ферментів печінки в крові суб'єктів, у яких застосовували зазначений антипсихотичний засіб; або для ослаблення підвищення рівня інсуліну в плазмі в порівнянні із середнім підвищенням рівня інсуліну в плазмі суб'єктів, у яких застосовували зазначений антипсихотичний засіб; або для ослаблення підвищення резистентності до інсуліну (вимірюваної за допомогою HOMA-IR або HOMA2-IR) у порівнянні із середнім підвищенням резистентності до інсуліну в суб'єктів, у яких застосовували зазначений антипсихотичний засіб; або їх комбінації.

У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, циклогексилпіримідиновий модулятор глюкокортикоїдних рецепторів є (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон (відомий також як мірикорилант), що має структуру:



У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, лікування включає ослаблення ефектів збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, викликаного антипсихотичними засобами, лікування включає ослаблення ефектів збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, лікування включає зниження величини збільшення маси тіла, індукованої антипсихотичними засобами, у пацієнта. У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, лікування включає зниження швидкості збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта. У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, лікування включає забезпечення регресії збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта, у результаті чого зазначений пацієнт втрачає масу тіла в порівнянні з масою тіла пацієнта до застосування зазначеного GRM.

У варіантах здійснення кожного зі способів, розкритих у даній заявці, застосування зазначеного GRM може включати пероральне застосування зазначеного GRM; зазначений GRM може бути мірикорилантом. У варіантах здійснення способів лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними препаратами, лікування може включати одночасне застосування антипсихотичного препарату й GRM (наприклад, мірикориланта), і лікування може бути ефективним для зниження одного або декількох показників з маси тіла, збільшення маси тіла, рівнів ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (HOM-IR або HOMA2-IR) приблизно на 10 %, або 20 %, або 25 %, або 30 %, або 35 %, або 40 %, або 45 %, або більше.

У варіантах здійснення кожного зі способів лікування суб'єкта, підданого ризику збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, зазначене лікування включає одночасне застосування антипсихотичного препарату й GRM (наприклад, мірикориланта), і лікування може бути ефективним для зменшення одного або декількох з підвищення маси тіла тіла, рівня ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (по даним HOM-IR або HOMA2-IR) приблизно на 10 %, або 20 %, або 25 %, або 30 %, або 35 %, або 40 %, або 45 %, або більше.

#### В. Визначення

Використовувані в даній заявці терміни "суб'єкт" і "пацієнт" відносяться до людини, яка одержує або буде одержувати, або одержувала лікування (наприклад, застосування мірикориланта або іншого циклогексилпіримідинової сполуки GRM), розкриті в даній заявці. Пацієнт - це суб'єкт, який потребує лікування або, що одержує лікування від захворювання або стану.

Використовувані в даній заявці терміни "застосовувати", "застосовуваний", «, що застосовувався» або "застосування" відносяться до надання сполуки або композиції (наприклад, описаної в даній заявці) суб'єктові або пацієнтові. Наприклад, сполуку або композицію можна застосовувати в пацієнта перорально.

Використовуваний у даній заявці термін "ефективна кількість" або "терапевтична кількість" відноситься до кількості фармакологічного агента, ефективного для лікування, усунення або ослаблення щонайменше одного симптому захворювання, яке лікують. У деяких випадках

"терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" може відноситися до кількості функціонального агента або фармацевтичної композиції, придатного для прояву терапевтичного або інгібуючого ефекту, що виявляється. Ефект може бути виявлений будь-яким методом аналізу, відомим у даній області техніки.

5 Використовувані в даній заявці терміни "застосовувати", "застосовуваний", «, що застосовувався" або "застосування" відносяться до надання сполуки або композиції (наприклад, описаної в даній заявці) суб'єктові або пацієнтові. Застосування може бути пероральним (тобто суб'єкт одержує сполуку або композицію через рот, у вигляді пігулки, капсули, рідини або в іншій формі, що підходить для введення через рот). Пероральне застосування може бути  
10 трансбукальним (коли сполука або композиція втримується в роті, наприклад, під язиком, і абсорбується там). Застосування може бути здійснене шляхом ін'єкції, тобто доставки сполуки або композиції за допомогою голки, мікроголки, ін'єктора під тиском або інших засобів проколу шкіри або примусового введення сполуки або композиції через шкіру суб'єкта. Ін'єкція може бути внутрішньовенною (тобто у вену), внутрішньоартеріальною (тобто в артерію),  
15 інтраперитонеальною (тобто в очеревину), внутрішньом'язовою (тобто в м'яз); або іншим шляхом ін'єкції. Способи застосування можуть також включати ректальний, вагінальний, трансдермальний, через легені (наприклад, шляхом інгаляції), підшкірний (наприклад, шляхом абсорбції в шкіру з імплантату, що містить сполуку або композицію) або інший шлях.

Використовуваний у даній заявці термін "сполука" застосовують для позначення молекулярної частини з унікальною ідентифікованою хімічною структурою. Молекулярна  
20 частина ("сполука") може існувати у вільній формі, у якій вона не пов'язана з іншими молекулами. Сполука також може існувати як частина більшого агрегату, у якому вона пов'язана з іншими молекулами, але, проте, зберігає свою хімічну ідентичність. Сольват, у якому молекулярна частина певної хімічної структури ("сполука") пов'язана з молекулою (молекулами)  
25 розчинника, являє приклад такої асоційованої форми. Гідрат є сольват, у якому асоційованим розчинником є вода. Згадування "сполуки" відноситься до самої молекулярної частини (зазначеної структури), незалежно від того, чи існує вона у вільній формі або у зв'язаній формі.

Використовуваний у даній заявці термін "композиція" призначений для охоплення продукту, який включає зазначені інгредієнти, такі як сполука мірикорилант, її таутомерні форми, похідні,  
30 аналоги, стереоізомери, поліморфи, дейтеровані сполуки, фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри, прості ефіри, метаболіти, суміші ізомерів, фармацевтично прийнятні сольвати й фармацевтично прийнятні композиції в певних кількостях, а також будь-який продукт, отриманий прямо або побічно в результаті комбінації зазначених інгредієнтів у зазначених кількостях. Такий термін відносно фармацевтичної композиції призначений для позначення  
35 продукту, який включає активний інгредієнт (інгредієнти) і інертний інгредієнт (інгредієнти), які становлять носій, а також будь-який продукт, який прямо або побічно виходить у результаті комбінації, утворення комплексу або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, передбачається, що фармацевтичні композиції за даним  
40 винаходом охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування мірикориланта й фармацевтично прийнятних носіїв.

"Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" і "фармацевтично прийнятний носій" відносяться до речовини, яка сприяє застосуванню активного агента і його абсорбції в суб'єкта, і може бути включена в композиції за даним винаходом, не викликаючи значної несприятливої токсикологічної дії на пацієнта. Використовувані в даній заявці терміни призначені для  
45 включення будь-яких і всіх розчинників, дисперсійних середовищ, покриттів, антибактеріальних і протигрибкових агентів, антиоксидантних агентів, ізотонічних і сповільнюючих абсорбцію агентів, і т.п., сумісних з фармацевтичним застосуванням. Необмежуючі приклади фармацевтично прийнятних допоміжних речовин включають воду, NaCl, нормальні сольові розчини, Рінгер-лактат, нормальну сахарозу, нормальну глюкозу, зв'язуючі агенти, наповнювачі, дезінтегранти, інкапсулюючі агенти, пластифікатори, лібриканти, покриття, підсолоджувачі, ароматизатори й барвники, і таке інше. Фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що в даному винаході можна використовувати й інші фармацевтичні допоміжні речовини. Застосування таких середовищ і агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме в  
50 даній області техніки. За винятком випадків, коли які-небудь звичайні середовища або агенти несумісні з активною сполукою, передбачається їхнє використання в композиціях. У композиції також можуть бути включені додаткові активні сполуки. Фахівцеві в даній області техніки буде зрозуміло, що в даному винаході можна використовувати й інші фармацевтичні допоміжні речовини.

60 Використовуваний у даній заявці термін "маса тіла" відноситься до маси тіла суб'єкта,

наприклад, маси в кілограмах (кг). Спорідненим терміном є індекс маси тіла (ІМТ), який може бути виражений у кілограмах на квадратний метр ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), де квадратний метр відноситься до площі поверхні тіла. Збільшення маси тіла після застосування антипсихотичних препаратів залежить від самих ліків і варіює від людини до людини; однак протягом періоду десяти тижнів відзначене середнє збільшення маси тіла на 4,45 кілограми (кг; клозапін); 4,15 кг (оланзапін); 2,92 кг (сертиндол) і 2,10 кг (рісперидон) (Allison et al., Am J Psychiatry 156(11):1686-96 (1999)). Allison et al. 2001 (J Clin Psychiatry 62 (Suppl 7):22-31) повідомляли, що пацієнти набрали приблизно 4-4,5 кг після приймання клозапіна або оланзапіна протягом 10 тижнів; пацієнти набрали приблизно 7-8 кг приблизно через 40 тижнів приймання оланзапіна, а пацієнти, які одержували оланзапін, у середньому додавали масу тіла приблизно 12 кг за рік; пацієнти, які одержують рісперидон, набрали 2-3 кг за 8-12 тижнів (наприклад, близько 2,5 кг за 10 тижнів лікування рісперидоном); і що пацієнти, які одержували кветиапін, набрали приблизно 3 кг після лікування протягом "короткого періоду часу", і набрали від 2 до 5,6 кг при "тривалому" лікуванні. Таким чином, пацієнти, які одержують лікування антипсихотичними засобами, збільшують масу тіла, і це збільшення маси може тривати протягом тривалого періоду часу при лікуванні. Наприклад, люди, які починають приймати антипсихотичні препарати, можуть збільшувати масу приблизно на 1 %, або 2 %, або 4 %, або 5 %, або 8 %, або 10 %, або 12 %, або 15 % від вихідного рівня (до початку приймання антипсихотичних препаратів) маси тіла протягом одного, або двох, або трьох, або чотирьох, або п'яти, або шести місяців після початку приймання антипсихотичних препаратів. Пацієнти, які приймають GRM разом з антипсихотичними препаратами, можуть меншою мірою збільшувати масу тіла, або набирати масу повільніше, ніж пацієнти, які приймають антипсихотичні препарати без одночасного приймання GRM. Наприклад, люди, які збільшили масу тіла під час приймання антипсихотичних препаратів (де їх маса тіла після приймання антипсихотичних препаратів, але до застосування GRM є їхньою вихідною масою тіла), можуть сповільнити збільшення маси тіла або можуть припинити набирати масу тіла, продовжуючи приймати антипсихотичні препарати, одночасно приймаючи GRM, або можуть знижувати масу тіла в порівнянні з вихідною масою приблизно на 1 %, або 2 %, або 3 %, або 4 %, або 5 %, або 6 %, або 7 %, або 8 %, або 9 %, або 10 %, або 12 %, або 15 % у порівнянні з їхньою масою тіла на початку терапії GRM протягом одного, або двох, або трьох, або чотирьох, або п'яти, або шести місяців після початку терапії GRM при продовженні приймання антипсихотичних препаратів.

Використовуваний у даній заявці термін "фермент печінки" відноситься до одного або декількох ферментів, активних у печінці суб'єкта; ферменти печінки включають аланінамінотрансферазу (АлАТ) і аспартамамінотрансферазу (АсАТ), але не обмежуються ними. Нормальні результати аналізу крові на АлАТ можуть становити від 7 до 55 одиниць на літр (ОД/л), а на АсАТ - від 8 до 48 ОД/л. Індуковане антипсихотичними засобами підвищення рівня ферментів печінки може бути значним. Наприклад, ферменти печінки АлАТ і АсАТ можуть підвищуватися приблизно на 50 %, або 75 %, або 100 %, 150 %, або 200 %, або 250 %, або 300 %, або 350 %, або 400 %, або 500 %, або 600 %, або 700 %, або 750 %, або 800 %, або більше від вихідного рівня (до початку приймання антипсихотичних препаратів) протягом одного, або двох, або трьох, або чотирьох, або п'яти, або шести місяців після початку приймання антипсихотичних препаратів. Як розкрито в даній заявці, застосування GRM у пацієнтів, які одержують антипсихотичні препарати, дозволяє зменшити амплітуду підвищення ферментів печінки, викликаного антипсихотичними препаратами, і дозволяє знизити рівні печіночних ферментів при застосуванні в пацієнтів, у яких раніше застосовували антипсихотичні препарати до початку приймання GRM, продовжуючи при цьому застосовувати антипсихотичні препарати.

Використовуваний у даній заявці термін "інсулін плазми" відноситься до рівня інсуліну в крові (плазматичної частини) суб'єкта. Нормальні результати аналізу крові натще для рівнів інсуліну в плазмі можуть бути нижче приблизно 25 мМО/л (менше приблизно 174 пікомоль на літр (пмоль/л)) (де мМО – мілі-одиниці концентрації інсуліну). Після введення глюкози нормальні рівні інсуліну в плазмі можуть перебувати в діапазоні приблизно від 30 до 230 мМО/л (від 208 до 1597 пмоль/л) приблизно через 30 хвилин після введення глюкози, і можуть становити приблизно від 20 до 275 мМО/л (від 125 до 1900 пмоль/л) приблизно через годину після введення глюкози. Наприклад, рівень інсуліну в плазмі може збільшитися приблизно на 15 %, або 20 %, або 25 %, або 40 %, або 50 %, або 75 %, або 100 %, або 125 %, або 150 %, або 175 %, або 200 %, або більше від вихідного рівня інсуліну в плазмі (до початку приймання антипсихотичних препаратів) протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести місяців після початку приймання антипсихотичних препаратів. Як розкрито в даній заявці, застосування GRM у пацієнтів, що одержують антипсихотичні препарати, дозволяє зменшити амплітуду

підвищення рівня інсуліну в плазмі, викликаного антипсихотичними препаратами, і дозволяє знизити рівні інсуліну в плазмі при прийманні в пацієнтів, у яких раніше застосовували антипсихотичні препарати до початку приймання GRM, продовжуючи застосовувати антипсихотичні препарати.

5 Використовуваний у даній заявці термін "резистентність до інсуліну" відноситься до стану, при якому для гомеостазу глюкози потрібні більші, ніж звичайно, кількості інсуліну. Резистентність до інсуліну можна оцінити, наприклад, за допомогою моделі оцінки резистентності до інсуліну на основі гомеостазу. Резистентність до інсуліну можна виміряти за допомогою "гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну" (HOMA-IR) (див.,  
10 наприклад, Matthews et al., *Diabetologia* 28:412-419 (1985) і Gitch et al., *Indian J Endocrinol Metab* 19. (1):160-164 (2015)), і можна визначити за допомогою "гомеостатичної моделі-2 оцінки резистентності до інсуліну" (HOMA2-IR), як обговорюється, наприклад, в Rudenski et al., *Metabolism* 40(9): 908-917 (1991). Рівні HOMA-IR є індикаторами здоров'я; Ausk et al. повідомляють про підвищену смертність від усіх причин для осіб, чий показник HOMA-IR були вище 1,4 (в осіб з рівнями HOMA-IR >1,4 смертність від усіх причин була вище, чим в осіб з показниками з нижнього квартиля (показники HOMA-IR у нижньому квартилі становили  $\leq 1,4$ ); *Diabetes Care* 33(6):1179-1185 (2010)). Ebenbichler et al. (*J. Clin. Psychiatry* 64:1436-1439 (2003)) повідомляють, що показники на гомеостатичній моделі оцінки резистентності до інсуліну (HOMA-IR) збільшилися вдвічі в пацієнтів протягом 8 тижнів лікування оланзапіном (з  $1,3 \pm 0,5$  до  $2,6 \pm 1,4$  ммоль/мОд·л), але практично не змінилися у контрольних суб'єктів, які не отримували оланзапін (Таблиця 1, стор.1438). Наприклад, показники HOMA-IR або HOMA2-IR можуть збільшитися приблизно на 25 %, або 50 %, або 75 %, або 100 %, або 125 %, або 150 %, або 200 %, або 250 % або більше порівняно з вихідними рівнями (до початку прийому антипсихотичних препаратів) протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести місяців після початку прийому антипсихотичних препаратів. Уповільнення, зупинка або регресія такого збільшення показників HOMA-IR або HOMA2-IR покращує здоров'я та самопочуття пацієнтів. Вважається, що зниження показників HOMA-IR або HOMA2-IR пацієнтів до 1,4 або менше знижує ризик смертності пацієнтів. Як розкрито в цій заявці, застосування GRM у пацієнтів, які приймають антипсихотичні препарати, дозволяє знизити амплітуду підвищення показників HOMA2-IR, викликаного антипсихотичними препаратами, і дозволяє знизити показники HOMA2-IR при застосуванні у пацієнтів, які раніше приймали антипсихотичні препарати. при цьому продовжуючи застосовувати антипсихотичні препарати.

Використовуваний у даній заявці термін "тригліцериди" відноситься до важливих компонентів жиру організму, які також є важливим компонентом крові. Тригліцериди є триєфіри, які містять три групи жирних кислот, причому жирні кислоти можуть бути однаковими або різними в окремій тригліцеридній молекулі. Тригліцериди крові можуть бути визначені в аналізах крові й звичайно обмірювані як частина "панелі ліпідів", яка може також включати вимірювання холестерину й споріднених ліпідів крові. Нормальний рівень тригліцеридів у дорослих може становити, наприклад, 150 міліграмів на децилітр (мг/дл; 1,7 мілімолей на літр (ммоль/л)) або менше; рівні вище 150 мг/дл вважаються граничними, а рівні вище 200 мг/дл вважаються високими. Як зазначено в інструкції із застосування оланзапіна в таблетках, рівні тригліцеридів підвищувалися на 20,8 мг/дл у дорослих, які приймали оланзапін протягом 12 тижнів; і збільшувалися на 18,7 мг/дл за 48 тижнів. Майже в 40 % цих дорослих пацієнтів було відзначено підвищення тригліцеридів  $\geq 50$  мг/дл через 12 тижнів, і більш ніж в 60 % дорослих пацієнтів було відзначено підвищення тригліцеридів  $\geq 50$  мг/дл через 48 тижнів. Оскільки нормальний рівень тригліцеридів становить менше 150 мг/дл, збільшення на 50 мг/дл є підвищення щонайменше на 33 %. Наприклад, тригліцериди можуть підвищуватися приблизно на 15 %, або 25 %, або 40 %, або 50 %, або 75 %, або 100 %, або 125 %, або 150 %, або більше у порівнянні з вихідними рівнями тригліцеридів (до початку приймання антипсихотичних препаратів) протягом одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести місяців після початку приймання антипсихотичних препаратів.

Використовувані в даній заявці терміни, такі як антипсихотичний препарат, антипсихотичні лікарські засоби, "антипсихотик" і т.п., відносяться до оланзапіну, рісперидону, клозапіну, кветіапіну, сертиндолу, амисульприду, арипіпразолу, азеналіну, блонансерину, біфепруноксу, карипразину, клотиапіну, ілоперидону, луразидону, мосапраміну, мелперону, паліперидону, пероспірону, пімавансерину, ремоксіприду, сульпіриду, зіпрасидону, зотепіну, перфеназину, тіорідазину, хлорпромазину і інших подібних антипсихотичних препаратів, які викликають збільшення маси тіла.

Використовуваний у даній заявці термін "глюкокортикоїдний рецептор" ("GR") відноситься до одного із сімейства внутрішньоклітинних рецепторів, які специфічно зв'язуються з кортизолом

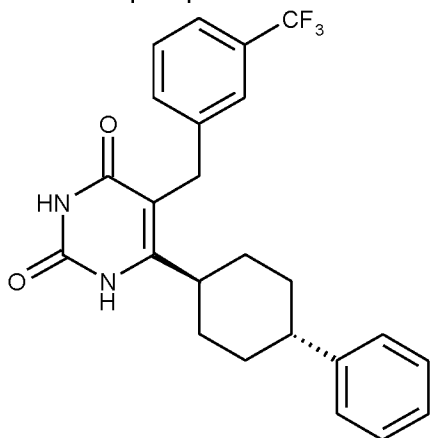
і/або аналогами кортизола, такими як дексаметазон (див., наприклад, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol. October 1, 2005, 35: 283-292). Глюкокортикоїдний рецептор також називають рецептором кортизола. Термін включає ізоформи GR, рекомбінантний GR і мутантний GR. Рецептор кортизола є глюкокортикоїдний рецептор (GR), зокрема GR II типу, який специфічно зв'язує кортизол і/або аналоги кортизола, такі як дексаметазон (див., наприклад, Turner & Muller, J. Mol. Endocrinol. October 1, 2005, 35:283-292).

Рецептор мінералокортикоїдів (MR), також відомий як глюкокортикоїдний рецептор I типу (GR I), активується альдостероном у людини.

Термін "модулятор глюкокортикоїдного рецептора" (GRM) відноситься до будь-якої сполуки, яка модулює будь-яку біологічну відповідь, асоційовану зі зв'язуванням GR з агоністом. Наприклад, GRM, який діє як агоніст, такий як дексаметазон, підвищує активність тирозинамінотрансферази (TAT) у клітинах HepG2 (клітинної лінії гепатоцелюлярної карциноми печінки людини; ECACC, Великобританія). GRM, який діє як антагоніст, такий як міфепристон, знижує активність тирозинамінотрансферази (TAT) у клітинах HepG2. Активність TAT можна виміряти, як описано в літературі Ali A. et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 2441-2452.

Сполуки GRM включають сполуки, які містять піримідин-циклогексильний каркас, такі як мірикорилант. Приклади сполук GRM, які містять піримідин-циклогексильний каркас, включають сполуки, розкриті в патенті США 8,685,973 і в РСТ/US 2019/035229, повний зміст яких включено в даний документ за допомогою посилання у всій повноті. Усі патенти, патентні публікації й заявки на патенти, розкриті в даній заявці, як вище, так і нижче, цим включені за допомогою посилання у всій повноті.

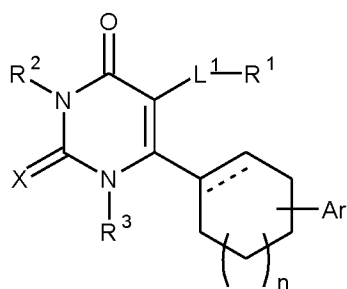
Приклади модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів, що містять циклогексилпіримідинову структуру, включають модулятори, описані в патенті США № 8685973; у патенті США №8,906,917; і в патенті США № 9,321,736. У варіантах здійснення циклогексилпіримідиновий GRM є (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон (також відомий як "мірикорилант" або як "CORT118335" або "MIRI"), який має структуру:



У деяких випадках ефективна кількість GRM (наприклад, мірикориланта) становить добову дозу від 1 до 20 міліграмів на кілограм на добу (мг/кг/доба). У деяких варіантах здійснення добова доза GRM становить 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1750 або 2000 мг на добу (мг/доба). У деяких випадках GRM застосовують протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75 або 80 тижнів.

#### Е. МОДУЛЯТОРИ ГЛЮКОКОРТИКОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ (GRM)

Застосування ефективних кількостей модуляторів глюкокортикоїдних рецепторів (GRM) корисне при лікуванні багатьох захворювань і розладів. GRM, придатні для такого лікування, включають нестероїдні сполуки, які містять піримідин-циклогексильну структуру. У варіантах здійснення структура є такою, як описано й розкрито в патенті США 8,685,973, повний зміст якого включено в даний документ за допомогою посилання у всій своїй повноті. У варіантах здійснення сполука, яка включає піримідин-циклогексильну сполуку, має структуру:



(I)

де:

пунктирна лінія відсутня або є зв'язком;

X обраний із групи, яка складається із O і S;

5 R<sup>1</sup> обраний із групи, яка складається із циклоалкіла, гетероциклоалкіла, арила й гетероарила, за необхідності заміщених 1-3 групами R<sup>1a</sup>;

кожний R<sup>1a</sup> незалежно обраний із групи, яка складається з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>2-6</sub> алкеніла, C<sub>2-6</sub> алкініла, C<sub>1-6</sub> алкокси, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, галогену, C<sub>1-6</sub> галогеналкіла, C<sub>1-6</sub> галогеналкокси, -OR<sup>1b</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>C(O)R<sup>1c</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>1b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, циклоалкіла, гетероциклоалкіла, арила й гетероарила;

кожний з R<sup>1b</sup> і R<sup>1c</sup> незалежно обраний із групи, яка складається з H і C<sub>1-6</sub> алкілу;R<sup>2</sup> обраний із групи, яка складається з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкіл-OR<sup>1b</sup>, C<sub>1-6</sub> алкіл- NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> і C<sub>1-6</sub> алкілен-гетероциклоалкіла;R<sup>3</sup> обраний із групи, яка складається з H і C<sub>1-6</sub> алкілу;

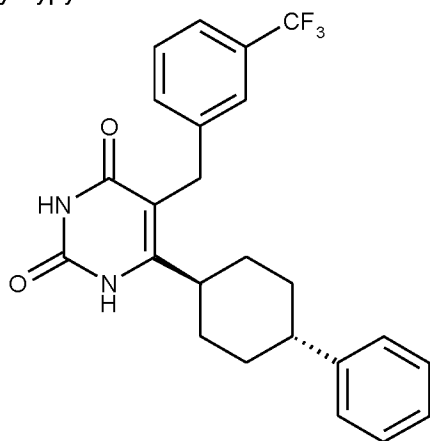
15 Ar є арил, за необхідності заміщений 1-4 групами R<sup>4</sup>;

кожний R<sup>4</sup> незалежно обраний із групи, яка складається з H, C<sub>1-6</sub> алкілу, C<sub>1-6</sub> алкокси, галогену, C<sub>1-6</sub> галогеналкіла й C<sub>1-6</sub> галогеналкокси;L<sup>1</sup> є зв'язок або C<sub>1-6</sub> алкілен;

індекс n є ціле число від 0 до 3;

20 і її солі та ізомери.

У конкретних випадках піримідин-циклогексильна сполука є мірикорилант, (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметил-бензил)-1H-піримідин-2,4-діон, який має наступну структуру:



## 25 ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ Й ЗАСТОСУВАННЯ

Заявники розкривають у даній заявці фармацевтичні композиції, які включають мірикорилант. Препарати для перорального застосування, які містять мірикорилант, можуть включати таблетки, порошок, драже, капсули, рідини, пастилки, гелі, сиропи, суспензії і т.д., придатні для приймання усередину пацієнтом. Докладна інформація про способи готування й застосування добре описана в науковій і патентній літературі; див., наприклад, останнє видання Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton PA ("Remington's"). У порошках носій є тонкоподрібнена тверда речовина, що перебуває в суміші з тонкоподрібненим активним компонентом, таким як мірикорилант. У таблетках активний компонент змішують із носієм, який має необхідні сполучні властивості, у придатних пропорціях і пресують до потрібної форми й розміру. Порошки й таблетки переважно містять від 5 % або 10 % до 70 % активної сполука. Придатні носії включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактозу, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію,

низькоплавкий віск, масло какао й т.п. Передбачається, що термін "препарат" включає композицію з активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом у якості носія, що забезпечує одержання капсули, у якій активний компонент із іншими носіями або без них оточений носієм, у такий спосіб пов'язаним з ним. Точно так само включені облатки й пастилки. Таблетки, порошки, капсули, облатки й пастилки можуть бути використані в якості твердих лікарських форм, придатних для перорального застосування.

Придатними твердими допоміжними речовинами є вуглеводні або білкові наповнювачі, які включають цукри, у тому числі лактозу, сахарозу, манітол або сорбітол; крохмаль із кукурудзи, пшениці, рису, картоплі або інших рослин; целюлозу, таку як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза або натрій-карбоксиметилцелюлоза; і камеді, у тому числі аравійську й трагакантову; а також білки, такі як желатин і колаген, але не обмежуються ними. За необхідності можуть бути додані дезінтегранти або солюбілізуючі агенти, такі як зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінова кислота або її солі, такі як альгінат натрію.

Серцевини драже постачені придатними покриттями, такими як концентровані розчини цукру, які також можуть містити аравійську камедь, тальк, полівінілпіролідон, гель карбопола, поліетиленгліколь і/або діоксид титана, лакові розчини й придатні органічні розчинники або суміші розчинників. Барвники або пігменти можуть бути додані до покриттів таблеток або драже для ідентифікації продукту або для характеристики кількості активної сполуки (тобто дозування). Фармацевтичні препарати за винаходом можна також застосовувати перорально, використовуючи, наприклад, тверді капсули, виготовлені з желатину, а також м'які, запечатані капсули, виготовлені з желатину й покриття, такого як гліцерин або сорбітол. Тверді капсули можуть містити модулятор GR, змішаний з наповнювачем або сполучними агентами, такими як лактоза або крохмалі, лубрикантами, такими як тальк або стеарат магнію, і, за необхідності, стабілізаторами. У м'яких капсулах сполука-модулятори GR можуть бути розчинені або суспендовані в придатних рідинах, таких як жирні масла, рідкий парафін або рідкий поліетиленгліколь, зі стабілізаторами або без них.

Фармацевтичний препарат переважно перебуває в стандартній лікарській формі. У такій формі препарат підрозділяють на стандартні дози, що містять відповідні кількості активного компонента, такого як мірикорилант. Стандартна лікарська форма може представляти собою впакований препарат, упакування, що містить окремі кількості препарату, такі як упаковані таблетки, капсули й порошки у флаконах або ампулах. Крім того, стандартна лікарська форма може бути капсула, таблетка, облатка або пастилка, або вона може бути відповідна кількість кожної з них в упакованій формі.

Кількість активного компонента в однодозовій лікарській формі може варіювати або бути відрегульованою від 0,1 мг до 10000 мг, більш переважно від 1,0 мг до 6000 мг, найбільше переважно від 50 мг до 500 мг. Придатні дозування також включають приблизно 1 мг, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900 або 2000 мг залежно від конкретного застосування й активності активного компонента. Композиція може, за необхідності, також містити інші сумісні терапевтичні агенти.

У деяких варіантах здійснення мірикорилант застосовують у вигляді однієї дози. В інших варіантах здійснення GRM застосовують більш ніж в одній дозі, наприклад, 2 дози, 3 дози, 4 дози, 5 доз, 6 доз, 7 доз або більше. У деяких випадках дози еквівалентні. В інших випадках дози мають різну кількість. Дози можуть збільшуватися або зменшуватися залежно від тривалості приймання. Сума буде варіювати, наприклад, залежно від характеристик пацієнта.

Суб'єкт може застосовувати щонайменше одну дозу мірикориланта в одній або декількох дозах, наприклад, протягом періоду від 2 до 48 годин. У деяких варіантах здійснення мірикорилант застосовують у вигляді однократної дози. В інших варіантах здійснення мірикорилант застосовують більш ніж в одній дозі, наприклад, 2 дози, 3 дози, 4 дози, 5 доз або більше доз протягом 2-48 годинного періоду, наприклад, 2-годинного періоду, 3-годинного періоду, 4-годинного періоду, 5-годинного періоду, 6-годинного періоду, 7-годинного періоду, 8-годинного періоду, 9-годинного періоду, 10-годинного періоду, 11-годинного періоду, 12-годинного періоду, 14-годинного періоду, 16-годинного періоду, 18-годинного періоду, 20-годинного періоду, 22-годинного періоду, 24-годинного періоду, 26-годинного періоду, 28-годинного періоду, 30-годинного періоду, 32-годинного періоду, 34-годинного періоду, 36-годинного періоду, 38-годинного періоду, 40-годинного періоду, 42-годинного періоду, 44-годинного періоду, 46-годинного періоду або 48-годинного періоду. У деяких варіантах здійснення GRM застосовують протягом 2-48 годин, 2-36 годин, 2-24 годин, 2-12 годин, 2-8 годин, 8-12 годин, 8-24 годин, 8-36 годин, 8-48 годин, 9-36 годин, 9-24 годин, 9-20 годин, 9-12 годин, 12-48 годин, 12-36 годин, 12-24 годин, 18-48 годин, 18-36 годин, 18-24 годин, 24-36 годин,

24-48 годин, 36-48 годин або 42-48 годин.

Однократне або багаторазове застосування композицій можна здійснювати залежно від дозування й частоти, які необхідні й переносяться пацієнтом. Композиції повинні забезпечувати достатню кількість мірикориланта для ефективного лікування патологічного стану. Таким чином, в одному варіанті здійснення фармацевтична композиція для перорального застосування мірикориланта перебуває в добовій дозі приблизно від 1 до 50 мг на кілограм маси тіла на добу (мг/кг/добу) і може становити, наприклад, приблизно від 2 мг/кг/доба до 20 мг/кг/доба.

Тривалість лікування мірикорилантом може варіювати залежно від тяжкості стану суб'єкта й реакції суб'єкта на мірикорилант. У деяких варіантах здійснення мірикорилант можна застосовувати протягом періоду приблизно від 1 тижня до 104 тижнів (2 роки), більш переважно приблизно від 2 тижнів до 80 тижнів, найбільше переважно приблизно від 3 тижнів до 20 тижнів. Як правило, застосування мірикориланта слід продовжувати доти, поки не буде спостерігатися клінічно значиме зниження або поліпшення. Лікування мірикорилантом може тривати два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять років і навіть довше.

У деяких варіантах здійснення застосування мірикориланта не є безперервним і може бути зупинене на один або кілька періодів часу, за якими іде один або кілька періодів часу, коли застосування відновляють. Придатні періоди припинення застосування включають від 5 до 9 тижнів, від 5 до 16 тижнів, від 9 до 16 тижнів, від 16 до 24 тижнів, від 16 до 32 тижнів, від 24 до 32 тижнів, від 24 до 48 тижнів, від 32 до 48 тижнів, від 32 до 52 тижнів, від 48 до 52 тижнів, від 48 до 64 тижнів, від 52 до 64 тижнів, від 52 до 72 тижнів, від 64 до 72 тижнів, від 64 до 80 тижнів, від 72 до 80 тижнів, від 72 до 88 тижнів, від 80 до 88 тижнів, від 80 до 96 тижнів, від 88 до 96 тижнів і від 96 до 100 тижнів. Придатні періоди, коли застосування припиняють, також включають 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 30, 32, 35, 40, 45, 48, 50, 52, 55, 60, 64, 65, 68, 70, 72, 75, 80, 85, 88, 90, 95, 96 і 100 тижнів.

Мірикорилант можна використовувати в комбінації з іншими активними агентами, які, як відомо, корисні для модуляції глюкокортикоїдних рецепторів, або з додатковими агентами, які можуть бути неефективні самі по собі, але можуть сприяти ефективності активного агента.

Після того, як фармацевтична композиція, яка включає мірикорилант, приготовлена, її можна помістити у відповідний контейнер і маркувати для лікування зазначеного стану. Для застосування мірикориланта таке маркування повинне включати, наприклад, інструкції з кількості, частоти й способу застосування.

Хоча попередній винахід був описаний досить докладно за допомогою ілюстрації й прикладу з метою ясності розуміння, фахівцям у даній області техніки буде очевидно, що у світлі ідей даного винаходу деякі зміни й модифікації в них можуть бути внесені без відхилення від сутності або обсягу прикладеної формули винаходу.

#### Приклади

Наступні приклади представлені тільки з метою ілюстрації, а не в якості обмеження. Фахівці в даній області техніки легко довідаються безліч некритичних параметрів, які можна змінити або модифікувати, щоб одержати по суті аналогічні результати.

#### ПРИКЛАД 1. ВПЛИВ МІРИКОРИЛАНТА НА ПІДВИЩЕННЯ МАСИ ТІЛА, ІНДУКОВАНЕ ОЛАНЗАПІНОМ, У ПАЦЮКІВ

Вплив мірикориланта на індуковане оланзапіном підвищення маси тіла оцінювали на самках пацюків.

Індуковане антипсихотичними засобами збільшення маси тіла є значною проблемою для пацієнтів, які приймають антипсихотичні препарати другого покоління. Стратегії застосування, такі як зміна ліків, зміна способу життя й використання метформіна, дали незначні й неоднозначні результати відносно маси тіла цих пацієнтів.

Повідомлялося, що мірикорилант, модулятор GR без афінності до рецептора прогестерона, запобігає індукованому оланзапіном збільшенню маси тіла в пацюків (Hunt et al., Bioorg Med Chem Lett. 22(24):7376-80 (2012)). Заявники розкривають у даній заявці, що мірикорилант має здатність викликати регрес індукованого оланзапіном збільшення маси тіла в пацюків.

#### МЕТОДИ

Для оцінки впливу мірикориланта на індуковане оланзапіном збільшення маси тіла 60 самок пацюків Спрег-Доулі довільно розподіляли в 5 експериментальних груп. Сороч вісім самок пацюків Спрег-Доулі одержували 2,4 мг/кг/доба оланзапіна (OLZ) протягом 34 днів при використанні звичайного раціону. На 35-й день гризуни були довільно розподілені в групи для 4 різних видів лікування й залишалися в дослідженні до 57-го дня. Чотири експериментальні групи включали: OLZ + контрольний розчин щодня через пероральний зонд; OLZ+2 мг/кг/доба мірикориланта один раз на добу; OLZ+1 мг/кг мірикориланта два рази на добу; і OLZ+10 мг/кг/доба мірикориланта один раз на добу. П'ята група, яка одержувала тільки контрольний

розчин (n=12), була включена в якості контролю на всі 57 днів. Деталі дизайну дослідження зазначені в наступних таблицях (Таблиця А і Таблиця В).

5

Таблиця А

Дизайн дослідження

Номер групи	Число самок тварин	Індукція <sup>a</sup> (Дні 1-56)	Лікування випробуваною сполукою (Дні 35-37 <sup>b</sup> )	Рівень дози випробуваної сполуки (мг/кг/дозу) <sup>c</sup>	Частота введення випробуваної сполуки
1	12	Контрольний розчин 1	Контрольний розчин 2	0	BID
2	12	Оланзапін	Контрольний розчин 2	0	BID
3	12	Оланзапін	COR18335	1	BID
4	12	Оланзапін	COR18335	2	QD
5	12	Оланзапін	COR18335	10	QD

<sup>a</sup> Речовина-індуктор і Контрольний розчин 1 застосовували двічі на день (з інтервалом 12±1 година) через пероральний зонд при обсязі дози 5 мл/кг/доба (2,5 мл/кг/дозу). Рівень дози для Оланзапіна склав 1,2 мг/кг/дозу.  
<sup>b</sup> Тільки одна доза в День 57.  
<sup>c</sup> Випробувана речовина й Контрольний розчин 2 застосовували через пероральний зонд BID або QD при обсязі дози 10 мл/кг/доба (5 мл/кг/дозу або 10 мл/кг/дозу, відповідно).  
 BID: два рази на день із інтервалом 12±1 година.  
 QD: один раз на день із інтервалом 24±2 години.

Таблиця В

Розподіл по групах.

Номер групи	Число самок тварин	Індукція	Лікування випробуваною сполукою	Рівень дози випробуваної сполуки (мг/кг/дозу)	Частота введення випробуваної сполуки
1	12	Контрольний розчин 1	Контрольний розчин 2	0	BID
2	12	Оланзапін	Контрольний розчин 2	0	BID
3	12	Оланзапін	COR18335	1	BID
4	12	Оланзапін	COR18335	2	QD
5	12	Оланзапін	COR18335	10	QD

BID: два рази на день із інтервалом 12±1 година.  
 QD: один раз на день із інтервалом 24±2 години.

Збільшення маси тіла індукували шляхом застосування оланзапіна (OLZ) протягом 5-тижневого періоду ("фаза індукції маси тіла"). Починаючи з 6-го тижня перорально вводили або мірикорилант (MIRI, 3 режими дозування), або Контрольний розчин 2. Уведення оланзапіна продовжували протягом цієї фази ("фаза лікування"). Група, яка одержувала тільки контрольний розчин, була включена в якості контролю на 8-тижневому дослідженні. Ефективність оцінювали на підставі маси тіла, споживання їжі, смертності й клінічних спостережень.

Контрольний розчин 1 [1,5 % (об./об.) 1 н соляної кислоти, 1 % (мас./об.) Cremophor EL, 97,5 % стерильної води для ін'єкцій, Фарм. США] і препарат для індукції (оланзапін) вводили два рази на добу (з інтервалом 12±1 година) у дні з 1 по 56 через пероральний шлунковий зонд. Рівень дози для індукованих груп становив 1,2 мг/кг/дозу при обсязі дози 2,5 мл/кг/дозу (5 мл/кг/доба). Група носія одержувала Контрольний розчин 1 у такий же спосіб, як і індуковані групи. Індивідуальні дози були засновані на самій останній масі тіла. Контрольний розчин 1 і речовину-індуктор застосовували перед введенням Контрольного розчину 2 і мірикориланта

(також названого "випробуваною сполукою" або COR118335) у відповідні дні дозування. Речовини зберігали в холодильнику між дозуванням. Контрольний розчин 2 [10 % (об./об.) диметилсульфоксида, 0,1 % (об./об.) Tween 80 і 0,5 % (мас./об.) гідроксипропілметилцелюлози в стерильній воді для ін'єкцій, Фарм. США] або мірикорилант вводили в дні з 35 по 57 через пероральний шлунковий зонд. Тваринам у групах з 1 по 3 вводили Контрольний розчин 2 або мірикорилант два рази на добу (з інтервалом  $12 \pm 1$  година) у дозах 0 або 1 мг/кг/дозу й в обсязі дози 5 мл/кг/дозу (10 мл/кг/доба). Тваринам у групах 4 і 5 вводили мірикорилант один раз на добу (з інтервалом  $24 \pm 2$  години) у дозах 2 або 10 мг/кг/дозу й в обсязі дози 10 мл/кг/дозу (10 мл/кг/доба). Індивідуальні дози були засновані на самій останній масі тіла. Контрольний розчин 2 і мірикорилант безупинно перемішували під час дозування, а речовини (контрольний розчин, оланзапін і препарати мірикориланта) зберігали в холодильнику між дозуванням. На 57-й день вводили тільки одну дозу вранці.

Масу тіла вимірювали й реєстрували три рази на тиждень протягом періоду акліматизації, через добу, починаючи із Дня 1, і до закінчення в День 57. Споживання їжі вимірювали й реєстрували щодня, починаючи із Дня 14. Масу тіла й споживання їжі вимірювали протягом 2 годин після початкового часу в День 1. Перевіряли будь-які зміни маси тіла більше 15 грамів (г) і зміни споживання їжі більше 5 г. Банки з кормом зважували двічі для точності під час зміни банок з кормом.

Ефективність мірикориланта оцінювали на самках пацюків з використанням трьох режимів дозування: 1 мг/кг/дозу два рази на добу (BID: два рази на добу з інтервалом  $12 \pm 1$  година), 2 мг/кг/дозу один раз на добу (QD: один раз на добу з інтервалом  $24 \pm 2$  години) і 10 мг/кг/дозу QD після індукції збільшення маси тіла оланзапіном протягом 5 тижнів. Протягом періоду акліматизації спостерігався нормальний приріст маси тіла зі збільшенням у порівнянні із середніми значеннями групи в діапазоні від 169 грамів (г) до 174 г у День -21 і до 237 г у День -1, після чого тварини були довільно розподілені в експериментальні групи. Під час фази індукції оланзапіном з 1-го по 34-й день до початку лікування мірикорилантом середня маса тіла групи збільшувалася аналогічно до 298, 296, 292 і 292 г на 34-й день для груп з 2 по 5, що одержували оланзапін, відповідно. Ці значення були статистично вірогідно вищі, чим 270 г у контрольній групі 1, що одержувала тільки контрольний розчинник, і є збільшення маси тіла від 8 до 10 %, пов'язане з оланзапіном. Таким чином, як і очікувалося в цій моделі, пероральне введення оланзапіна два рази на добу в дозі 2,4 мг/кг/добу значно збільшувало масу тіла й споживання їжі під час фази індукції [дні 1-34 (тижні 1-5)] у всіх групах, що одержували оланзапін, і ці ефекти зберігалися протягом періоду дослідження, що залишився [дні 35-57 (тижні 6-9)] у контрольній групі оланзапіна в порівнянні з контрольною групою, що одержувала тільки контрольний розчин.

Під час фази лікування з 35-го по 57-й день середня маса тіла в Групах з 3 по 5, що одержували мірикорилант, знизилася до 269, 272 і 258 г із середніми значеннями за методом найменших квадратів (LS) 268, 272 і 259 г на 57-й день, відповідно, які були статистично значимо нижчі, ніж у Контрольній групі 2, що одержувала оланзапін (309 г), і є зниження на 13 %, 12 % і 17 % при використанні мірикориланта, відповідно. Цей опосередкований мірикорилантом ефект зниження маси тіла став статистично значимим, починаючи з 36-го, 38-го й 36-го дня для Груп з 3 по 5, відповідно. Слід зазначити, що лікування мірикорилантом знижувало масу тіла, наближаючи її до тієї, яка спостерігалася в Контрольній групі 1, що одержувала тільки контрольний розчин, протягом першого тижня лікування, і зберігало цей ефект протягом усього іншого періоду лікування, незважаючи на присутність оланзапіна. Протягом того самого періоду лікування тварини в Контрольній групі 2, що одержувала оланзапін, продовжували демонструвати збільшення маси тіла, яке було статистично значимо вище, ніж у Контрольній групі 1, що одержувала тільки контрольний розчин, і досягала 309 г до 57-го дня, що на 29 г або 10 % вище, ніж у Контрольній групі 1 (280 г). Не було ніяких статистичних відмінностей в ефектах мірикориланта між Групою 3, що одержувала низьку дозу (1 мг/дозу) два рази на добу, і Групою 4, що одержувала середню дозу (2 мг/дозу) QD, у той час як Група 5, що одержувала високу дозу (10 мг/дозу) QD, показала статистично значиме більше зниження маси тіла, ніж Група 3, яка одержувала низьку дозу два рази на добу на 42, 44, 48 і 54 дні, і Група 4, яка одержувала середню дозу, на дні 40-57. Відзначаємо, що в порівнянні із Групою 1, середнє значення маси тіла за методом найменших квадратів у Групі 5, що одержувала високу дозу, також було достовірно нижче в дні з 42 по 57, тоді як у Групі 3 з низькою дозою BID спостерігалися такі ефекти, але в набагато меншому ступені, при цьому статистична значимість досягалася тільки на 46 і 50 дні. На 57 день Групи 3 і 5 мали маси тіла 268 і 259 г, що на 4 % і 8 % нижче, ніж у Групі 1 (280 г) зі статистичною вірогідністю.

Пероральне введення мірикориланта повністю усувало індуковане оланзапіном збільшення маси тіла й збільшення споживання їжі протягом першого тижня фази лікування мірикорилантом

(6 тиждень) при всіх трьох режимах дозування й підтримувало ці ефекти протягом періоду лікування. Мірикорилант також викликав швидке й різке зниження споживання їжі, так що споживання їжі в пацюків, що одержували мірикорилант, було нижче, чим базовий рівень у контрольній групі, що одержувала тільки носій, у перший тиждень, але споживання їжі відновлювалося до рівня, порівнянного з базовим рівнем до 9 тижня для всіх трьох режимів дозування. Опосередковане мірикорилантом зниження маси тіла вирівнювалося протягом 7 і 8 тижнів із частковим відновленням протягом 8-9 тижнів до ступеня, що не перевищує базальну масу тіла, представлену контрольною групою, що одержувала тільки носій. Наприкінці дослідження схема 10 мг/кг/дозу QD приводила до втрати 8 % у порівнянні з базовою масою тіла, тоді як схеми 1 мг/кг/дозу BID і 2 мг/кг/дозу QD приводили до втрати 4 % або відсутності значних втрат, відповідно. Таким чином, схеми з низькою дозою BID і високою дозою QD, але не із середньою дозою QD, знижували збільшення маси тіла від базового рівня в порівнянні з пацюками, що одержували контрольний розчин, при цьому висока доза QD давала найбільш помітні результати в порівнянні з контрольною групою, що одержувала тільки контрольний розчин. Однак стабілізація з тенденцією до відновлення маси тіла спостерігалася як у групах з низькою дозою BID, так і з високою дозою QD протягом останнього тижня лікування (Дні з 50 по 57).

Споживання їжі в пацюків, що одержували оланзапін, нормалізувалося шляхом додаткового лікування мірикорилантом. Під час фази індукції маси тіла (тижні 1-5) середнє збільшення споживання їжі в групах, що одержували оланзапін, склало 13 %. Додавання мірикориланта приводило до нормалізації споживання їжі до рівнів, характерних для груп, що одержували тільки контрольний розчин, до кінця дослідження. Протягом першого тижня лікування споживання їжі у тварин, що одержували мірикорилант, було на 13-20 % нижче в порівнянні з контрольними тваринами, що одержували тільки контрольний розчин ( $P < 0,01$ ), і на 16-23 % нижче в порівнянні із тваринами, що одержували тільки оланзапін ( $P < 0,01$ ). До кінця дослідження для всіх трьох режимів дозування мірикориланта споживання їжі повернулося до рівня груп, що одержували тільки контрольний розчин.

Не відзначено ні летальних випадків, ні несприятливих клінічних ознак, пов'язаних з лікуванням мірикорилантом, крім ознак, очікуваних для цієї моделі, таких як схуднення тіла й зниження виходу фекалій, пов'язане зі зниженням маси тіла й споживання їжі, обумовленим лікуванням мірикорилантом. Кінцеві концентрації мірикориланта в плазмі становили 61,43 ( $\pm 21,81$ ) і 69,47 ( $\pm 24,87$ ) нг/мл для режимів 1 мг/кг/дозу BID і 2 мг/кг/дозу QD, відповідно. Для режиму 10 мг/кг/дозу QD концентрація мірикориланта в плазмі склала 244,25 ( $\pm 202,00$ ) нг/мл або, після виключення значення зразка 887 нг/мл у тварини номер 5503, 185,82 ( $\pm 59,52$ ) нг/мл. Виходячи зі значення 185,82 нг/мл, експозиція при найвищій дозі приблизно в 3 або 4 рази вища, ніж при більш низьких дозах. Таким чином, рівні мірикориланта в плазмі приблизно пропорційні рівням його добової дози й узгоджуються з рівнями ефективності мірикориланта, спостережуваними на цій моделі. Подібні концентрації мірикориланта в плазмі при схемах 1 мг/кг/дозу BID і 2 мг/кг/дозу QD дозволяють припустити, що щоденної однократної дози 2 мг/кг було досить для досягнення рівня експозиції, порівнянного з таким при дворазовому уведенні добової дози 1 мг/кг/дозу, що відповідає результатам для рівня ефективності.

#### Результати

До 34 дня групи, які одержували оланзапін, мали більш високу середню масу тіла в порівнянні з контрольною групою, яка одержувала тільки контрольний розчин (294,5 г проти 270 г,  $p < 0,05$ ). З 35-го по 57-й день група OLZ + контрольний розчин продовжувала набирати масу тіла. Однак усі пацюки, довільно розподілені в групу для одержання OLZ + мірикорилант, мали статистично значиме ( $p < 0,05$ ) зниження маси тіла на 12-17 % у порівнянні із групою OLZ + контрольний розчин. Втрата маси тіла в пацюків, що одержували мірикорилант, була негайною й зберігалася до кінця дослідження. Усі гризуни залишалися здоровими й активними під час фази лікування із застосуванням мірикориланта або контрольного розчину.

Сумарні й індивідуальні дані маси тіла проілюстровано на Фігурі 1, на якій показаний вплив оланзапіна на збільшення маси тіла в пацюків (маса показана як середнє значення).

На закінчення, мірикорилант (CORT 118335) був ефективний у скасуванні індукованого оланзапіном приросту маси тіла в самок пацюків. Для всіх трьох досліджених режимів дозування мірикорилант був ефективний як відносно припинення індукованого оланзапіном збільшення як маси тіла, так і споживання їжі із залежністю від добової дози, що добре корелює з рівнями його системної експозиції. Наприкінці періоду лікування схеми 1 мг/кг/дозу 2 рази на добу й 2 мг/кг/дозу один раз на добу показали незначне зниження або відсутність зниження в порівнянні з базовою масою тіла, відповідно, тоді як схема 10 мг/кг/дозу один раз на добу привела до помірного зниження в порівнянні з базовою масою тіла.

Ці результати демонструють, що мірикорилант був ефективний для регресії збільшення маси тіла, індукованого оланзапіном у пацієнтів, без необхідності зниження або припинення приймання оланзапіна.

5 ПРИКЛАД 2. МІРИКОРИЛАНТ ПОСЛАБЛЯЄ ІНДУКОВАНЕ АНТИПСИХОТИЧНИМИ ЗАСОБАМИ ЗБІЛЬШЕННЯ МАСИ ТІЛА ПРИ ПРИЙМАННІ ОЛАНЗАПІНА В ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ.

10 Антипсихотичні засоби, такі як оланзапін (OLZ) і рісперидон (RSP), звичайно пов'язані зі значним збільшенням маси тіла, що приводить до зниження якості життя, поганого дотримання режиму лікування й збільшення серцево-судинної захворюваності й смертності. У цьому прикладі представлені результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження на здорових суб'єктах, які демонструють, що модулятор глюкокортикоїдних рецепторів мірикорилант (MIRI) значно знижує збільшення маси тіла, індуковане звичайно призначуваним антипсихотичним препаратом оланзапіном (OLZ; Zyrhexa®).

15 Мірикорилант (MIRI), модулятор глюкокортикоїдних рецепторів, який не володіє афінністю до рецептора прогестерона, продемонстрував здатність до запобігання й регресії збільшення маси тіла, індукованого OLZ у пацієнтів. Дане дослідження спрямоване на те, щоб продемонструвати зменшення збільшення маси тіла, індукованої OLZ, шляхом спільного застосування MIRI+OLZ у здорових чоловіків.

20 Антипсихотичні препарати, такі як оланзапін, необхідні для здоров'я мільйонів пацієнтів, але збільшення маси тіла й інші метаболічні побічні ефекти, які вони викликають, небезпечні для життя й часто змушують пацієнтів припинити лікування. Рівень дози, оцінюваний у нашому випробуванні Фази 1b, склав 600 мг/добу. При цій дозі здорові суб'єкти, які одержували оланзапін плюс мірикорилант, набрали масу тіла менше, ніж суб'єкти, які одержували оланзапін плюс плацебо (див. Таблицю 2). Крім того, маркери ураження печінки, які часто тимчасово підвищуються на початку терапії оланзапіном, збільшувалися менш різко в пацієнтів, які одержували мірикорилант, що дозволяє припустити, що мірикорилант може виявляти захисну дію на печінку (див. Таблицю 2). П'ять пацієнтів у групі, що одержувала тільки оланзапін, не змогли завершити дослідження через підвищений рівень ферментів печінки, у той час як тільки в одного пацієнта в групі, що приймала мірикорилант, виникла ця проблема.

30 **Методи**

Двотижневе одноцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження було проведено на здорових суб'єктах чоловічої статі у віці 18–55 років з ІМТ від 18 до 25 кг/м<sup>2</sup> і стабільною масою тіла (обумовленою як маса тіла до введення дози в 1-й день, яка повинна бути в межах  $\pm 2,0$  % маси тіла при скринінгу). Шістдесят шість суб'єктів були довільно розподілені в групи в співвідношенні 1:1 для одержання або мірикориланта (MIRI, 600 мг/доба), або відповідного плацебо (PBO), застосовуваного одночасно з оланзапіном (OLZ, 10 мг/доба) протягом 14 днів. Їжа була у вільному доступі для всіх випробуваних під час дослідження. Різницю в середній абсолютній масі тіла після введення OLZ+PBO в порівнянні з OLZ+MIRI оцінювали з використанням моделі повторних вимірювань з підстановкою відсутніх значень.

Таблиця 1

Вихідні характеристики учасників дослідження

	OLZ+MIRI (n=33)	OLZ+PBO (n=33)
Вік, роки (середнє значення $\pm$ SD)	33,5 $\pm$ 11,6	29,0 $\pm$ 8,9
Раса, n (%)		
Європеїди	28 (84,8 %)	26 (78,8 %)
Інші	5 (15,2 %)	7 (21,2 %)
Маса тіла, кг (середнє значення $\pm$ SD)	71,95 $\pm$ 5,57	71,43 $\pm$ 7,10
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> (середнє значення $\pm$ SD)	22,35 $\pm$ 1,48	22,89 $\pm$ 1,57
Ферменти печінки		
АлАТ, МО/л (середнє значення $\pm$ SD) (нормальний діапазон: 10–50 МО/л у чоловіків)	21,8 $\pm$ 6,1	22,8 $\pm$ 7,3
АсАТ, МО/л (середнє значення $\pm$ SD) (нормальний діапазон: 0–37 МО/л у чоловіків)	23,3 $\pm$ 13,5	22,8 $\pm$ 4,4
Інсулін, мМО/л (середнє значення $\pm$ SD)	6,12 $\pm$ 2,67	7,57 $\pm$ 9,96
НОМА2-IR (середнє значення $\pm$ SD)	0,80 $\pm$ 0,35	0,77 $\pm$ 0,37
Тригліцериди, ммоль/л (середнє значення $\pm$ SD)	0,91 $\pm$ 0,36	0,95 $\pm$ 0,37

АлАТ: аланінамінотрансфераза; АсАТ: аспартатамінотрансфераза; ІМТ: індекс маси тіла; HOMA2-IR: гомеостатична модель оцінки резистентності до інсуліну – 2; MIRI: мірикорилант; OLZ: оланзапін; PBO: плацебо; SD: стандартне відхилення.

5 Результати

Зареєстровані небажані явища відповідали очікуваним явищам для оланзапіна. Шість учасників припинили дослідження через підвищений рівень ферментів печінки (1 у групі OLZ+MIRI; 5 у групі OLZ + PBO) і 2 учасника припинили участь у дослідженні з особистих причин (1 у групі OLZ+MIRI; 1 у групі OLZ + PBO).

10 Як показано в Таблиці 2 (використовуючи вихідні значення з Таблиці 1), маса тіла збільшилася в порівнянні з вихідним рівнем приблизно на 3,6 % у групі оланзапіна + мірикориланта на 8-й день у порівнянні зі збільшенням на 4,9 % у групі оланзапіна + плацебо. На 15-й день збільшення маси тіла склало всього 5,4 % при застосуванні оланзапіна + мірикориланта, у той час як збільшення маси тіла при застосуванні оланзапіна + плацебо склало 6,9 % від вихідної маси тіла. На 8-й день рівень інсуліну збільшився в порівнянні з вихідним рівнем приблизно на 92 % у групі оланзапіна + мірикориланта в порівнянні зі збільшенням на 121 % у групі оланзапіна + плацебо. На 15-й день при введенні оланзапіна + мірикориланта підвищення інсуліну склало всього 97 %, у той час як при введенні оланзапіна + плацебо підвищення інсуліну склало 127 %. Інсулінорезистентність (вимірювана за допомогою HOMA2-IR) збільшувалася в порівнянні з вихідним рівнем на 150 % при прийманні плацебо (до рівнів HOMA2-IR приблизно в 2,5 рази вище вихідного рівня), у той час як застосування мірикориланта разом з оланзапіном зменшувало підвищення резистентності до інсуліну тільки приблизно до 90 % (менше ніж 2-кратне підвищення в порівнянні з вихідним рівнем). (Значення HOMA2-IR були розраховані за рівнями глюкози й інсуліну натще з використанням прикладного програмного інтерфейсу HOMA (HOMA2 Model) Calculator® для SAS (Оксфордський університет, 2013, доступно на веб-сайті [www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator](http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator))). На 8-й день рівень тригліцеридів підвищився в порівнянні з вихідним рівнем приблизно на 60 % у групі оланзапіна + мірикориланта, у порівнянні зі збільшенням на 115 % у групі оланзапіна + плацебо. На 15-й день при введенні оланзапіна + мірикориланта підвищення рівня тригліцеридів склало всього 37 %, у той час як при введенні оланзапіна + плацебо підвищення рівня тригліцеридів склало 65 %. Рівень печіночного ферменту АсАТ підвищувався на 71 % на 7-й день у групі оланзапіна + мірикориланта в порівнянні зі збільшенням на 137 % у групі оланзапіна + плацебо. На 12-й день підвищення рівня АсАТ склало 192 % для групи оланзапіна + мірикориланта, у той час як підвищення рівня АсАТ для групи оланзапіна + плацебо склало 338 %. Рівень ферменту печінки АлАТ збільшився на 152 % на 7-й день при застосуванні оланзапіна + мірикориланта в порівнянні зі збільшенням на 225 % при прийманні оланзапіна + плацебо. На 12-й день підвищення рівня АлАТ склало 528 % при застосуванні оланзапіна + мірикориланта, у той час як підвищення АлАТ при прийманні оланзапіна + плацебо склало 724 %.

Таблиця 2

Параметр	А 600 мг мірикориланта + оланзапін	В Плацебо + оланзапін	Значення р	% зниження викликаного OLZ підвищення*
Збільшення маси тіла в порівнянні з вихідним рівнем на 8-й день (кг)	2,59	3,49	0,044	25 %
Збільшення маси тіла в порівнянні з вихідним рівнем на 15-й день (кг)	3,91	4,99	0,017	22 %
Підвищення інсуліну в порівнянні з вихідним рівнем на 8-й день (мМО/л)	5,65	9,14	0,013	38 %
Підвищення інсуліну в порівнянні з вихідним рівнем на 15-й день (мМО/л)	5,91	9,65	0,007	39 %
Збільшення HOMA2-IR у порівнянні з вихідним рівнем на 8-й день	0,71	1,15	0,012	38 %
Збільшення HOMA2-IR у порівнянні з вихідним рівнем на 15-й день	0,74	1,21	0,007	39 %
Підвищення тригліцеридів у порівнянні з вихідним рівнем на 8-й день	0,56	1,09	<0,001	49 %

Підвищення тригліцеридів у порівнянні з вихідним рівнем на 15-й день	0,34	0,62	0,057	45 %
Підвищення АсАТ у порівнянні з вихідним рівнем на 7-й день	16,61	31,17	0,25	47 %
Підвищення АсАТ у порівнянні з вихідним рівнем на 12-й день	44,83	77,07	0,009	42 %
Підвищення АлАТ у порівнянні з вихідним рівнем на 7-й день	33,08	51,22	0,43	35 %
Підвищення АлАТ у порівнянні з вихідним рівнем на 12-й день	115,02	165,01	0,30	30 %

\* % зниження індукованого оланзапіном підвищення розраховують як  $(1 - (A/B)) \times 100$ , де А – значення в стовпці А (600 мг мірикориланта + оланзапін), а В – значення в стовпці В (плацебо + оланзапін).

Мірикорилант послабляє збільшення маси тіла, індуковане оланзапіном

Учасники, що одержували оланзапін + плацебо, значно додали масу тіла за 14 днів дослідження (5,0 кг до 15 дня). Спільне застосування мірикориланта ефективно знижувало збільшення маси тіла (3,9 кг до 15 дня). Протягом усього дослідження збільшення маси тіла було нижче в групі OLZ+MIRI у порівнянні з OLZ + PBO, що привело до статистично значимих відмінностей між групами лікування -0,9 кг на 8-й день ( $P=0,044$ , 95 % ДІ [-1,77; -0,02]) і -1,07 кг на 15-й день ( $P=0,017$ , 95 % ДІ [-1,94; -0,19]). Показані дані отримані з моделі змішаного ефекту з повторними вимірюваннями (MMRM).

Збільшення середньої маси тіла було вище в групі OLZ+PBO в порівнянні із групою OLZ+MIRI на 8-й день (3,5 кг проти 2,6 кг,  $p=0,04$ , відповідно) і 15-й день (5,0 кг проти 3,9 кг,  $p=0,01$ , відповідно). На 12-й день рівень ферменту печінки АлАТ збільшився на 165,01 МО/л у групі OLZ+PBO й на 115,02 МО/л у групі OLZ+MIRI; рівень АсАТ збільшився на 77,07 МО/л у групі OLZ+PBO й на 44,83 МО/л у групі OLZ+MIRI. Два суб'єкти вийшли з випробування з особистих причин. Шість суб'єктів припинили участь через підвищений рівень ферментів печінки (5 були із групи OLZ+PBO, 1 був із групи OLZ+MIRI). (АлАТ: аланінамінотрансфераза; АсАТ: аспартатамінотрансфераза). Під час випробування збільшення маси тіла було нижче в групі OLZ+MIRI, у порівнянні із групою OLZ+PBO, що привело до статистично значимих відмінностей між групами лікування: -0,9 кг на 8-й день ( $P=0,044$ ; 95 % ДІ [-1,77; -0,02]) і -1,07 кг на 15-й день ( $P=0,017$ , 95 % ДІ [-1,94; -0,19]). Показані дані отримані на моделі змішаних ефектів для багаторазових вимірювань (MMRM).

Ці результати зведено в Таблицю 2 і проілюстровано на Фігурі 1 (збільшення маси тіла) і на Фігурах 2А і 2В (ферменти печінки).

Мірикорилант знижує індуковане оланзапіном підвищення ферментів печінки

Спільне застосування мірикориланта з оланзапіном приводило до значно меншого збільшення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) у порівнянні із групою OLZ + PBO. На 12-й день різниця в рівнях АсАТ між групами OLZ+MIRI і OLZ + PBO, за даними MMRM, склала -32,24 МО/л ( $p = 0,009$ ), що відповідає приблизно на 40 % меншому збільшенню АсАТ при застосуванні мірикориланта. Точно так само різниця в рівнях АлАТ між групами лікування за даними MMRM склала -49,99 МО/л ( $p = 0,03$ ) на 12-й день. Це відображає приблизно на 30 % менше збільшення АлАТ при застосуванні мірикориланта. Примітно, що 5 з 6 учасників, що припинили дослідження через підвищений рівень ферментів печінки, були із групи OLZ+PBO. Спільне застосування мірикориланта з оланзапіном приводило до меншого збільшення АсАТ і АлАТ. На основі моделі MMRM на 12-й день відмінності в рівнях АсАТ і АлАТ досягли статистичної значимості -32,24 МО/л ( $p=0,009$ ; 95 % ДІ [-56,16; -8,33]) і -49,99 МО/л ( $p = 0,03$ ; 95 % ДІ [-95,01; -4,97]), відповідно.

Підвищені рівні ферментів печінки були єдиною причиною припинення дослідження й спостерігалися в основному в групі OLZ+PBO.

Ці результати зведено в Таблицю 2 і показано на Фігурі 2В (збільшення ферментів печінки АсАТ і АлАТ).

Мірикорилант пом'якшує викликане оланзапіном підвищення лабораторних параметрів, пов'язаних з метаболічним синдромом

Інсулін у плазмі крові

Різниця в підвищенні рівня інсуліну в плазмі на 8-й добу між групами OLZ+MIRI і OLZ+PBO склала 3,49 мМО/л ( $p=0,013$ ). У групі OLZ+MIRI рівні інсуліну залишалися практично незмінними до кінця дослідження, у той час як вони продовжували підвищуватися в групі OLZ+PBO, що

приводило до різниці в підвищенні рівня інсуліну в плазмі між PBO і OLZ 3,74 мМО/л (P=0,007) на 15-й день.

Інсулінорезистентність — HOMA2-IR

Оцінка резистентності до інсуліну з використанням гомеостатичної моделі 2 (HOMA2-IR) показала різницю в -0,44 (p=0,012) і -0,47 (p=0,007) між групами OLZ+MIRI і OLZ+PBO на 8-й і 15-й день, відповідно (див. Таблицю 2).

Тригліцериди

Спільне застосування мірикориланта з оланзапіном також послабляло індуковане оланзапіном підвищення рівнів тригліцеридів з різницею в 0,53 ммоль/л (P<0,001) і 0,28 ммоль/л (P=0,057) на 8 і 15 день, відповідно (див. Фігуру 2A і Таблицю 2).

Таким чином, як зазначено в Таблиці 2, показано на Фігурах і як обговорювалося вище, спільне застосування мірикориланта з оланзапіном приводило до меншого підвищення рівня інсуліну, показників HOMA2-IR і тригліцеридів у порівнянні із плацебо як на 8-й день, так і на 15-й день дослідження.

Таким чином, мірикорилант значно послабляв вплив оланзапіна на масу тіла, ферменти печінки, інсулін у плазмі, резистентність до інсуліну й тригліцериди в дозі, яка дуже добре переносилася. Тривале лікування оланзапіном часто пов'язане з важкими метаболічними побічними ефектами, які, у свою чергу, збільшують ризик діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань і недотримання режиму лікування в пацієнтів із шизофренією. Спостережуване ослаблення викликаного оланзапіном збільшення декількох лабораторних параметрів, пов'язаних з метаболічним синдромом, при одночасному застосуванні мірикориланта з оланзапіном указує на те, що мірикорилант може бути корисний для усунення значних шкідливих метаболічних ефектів антипсихотичних препаратів і для зниження ризику діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань і недотримання режиму лікування в пацієнтів, які приймають антипсихотичні препарати, такі як оланзапін.

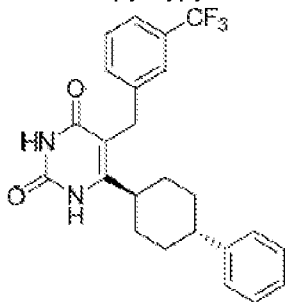
Ці результати демонструють, що мірикорилант може бути корисний для поліпшення й зменшення значних шкідливих метаболічних ефектів, пов'язаних з антипсихотичними препаратами, такими як оланзапін. Незважаючи на коротку тривалість лікування, мірикорилант дозволив значно послабити вплив оланзапіна на масу тіла й ферменти печінки. Уважається, що більш високі дози мірикориланта можуть бути досягнуті й добре переносяться людьми; також легко забезпечується більш тривала тривалість лікування; таким чином, ці результати свідчать про додаткові позитивні ефекти лікування мірикорилантом при більш високих дозах, більш тривалому лікуванні і їх комбінаціях.

Усі патенти, патентні публікації, публікації й патентні заявки, цитовані в даному описі, цим включені в нього за допомогою посилання у всій повноті, як якби кожна окрема публікація або патентна заявка була конкретно й окремо зазначена для включення за допомогою посилання.

Незважаючи на те, що вищевикладений винахід був описаний досить докладно в якості ілюстрації й прикладу для цілей ясності розуміння, фахівцям у даній області техніки буде очевидно, що у світлі ідей цього винаходу можуть бути внесені певні зміни й модифікації без відхилення від сутності або обсягу прикладеної формули винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування суб'єкта, який страждає на збільшення маси тіла, індуковане антипсихотичними препаратами, який включає застосування в суб'єкта ефективної кількості циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), причому циклогексилпіримідиновий модулятор глюкокортикоїдних рецепторів (GRM) являє собою мірикорилант, (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон, який має структуру:



50

причому у зазначеного суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний препарат, зазначений мірикорилант вводять, поки у зазначеного суб'єкта застосовують антипсихотичний препарат, при цьому ефективну кількість мірикориланту вводять у період від 1 тижня до 10 років, причому вказаний період введення може включати один або більше періодів припинення по 5-9 тижнів, при цьому зазначене лікування є ефективним для:

5 зменшення маси тіла суб'єкта в порівнянні з вихідною масою тіла зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM; або зменшення збільшення маси тіла суб'єкта із часом при прийманні антипсихотичного препарату й зазначеного GRM у порівнянні із середнім збільшенням маси тіла суб'єктів; або  
10 зниження рівнів триглицеридів у крові в порівнянні з рівнями триглицеридів у крові зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM; або зниження рівнів ферментів печінки АлАТ, АсАТ або обох у порівнянні з вихідними рівнями ферментів печінки в крові зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM; або

15 зниження рівня інсуліну в плазмі в порівнянні з вихідним рівнем інсуліну в плазмі зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM; або зниження резистентності до інсуліну в порівнянні з вихідною резистентністю до інсуліну в зазначеного суб'єкта до зазначеного застосування зазначеного GRM (вимірюваної за допомогою HOMA-IR або HOMA2-IR); або їхніх комбінацій.

20 2. Спосіб за п. 1, де зазначене лікування включає ослаблення індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в пацієнта.

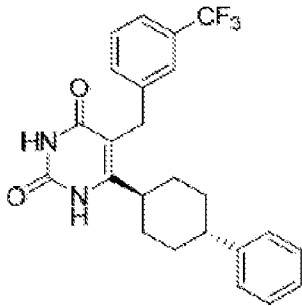
3. Спосіб за п. 1, де зазначене лікування включає зниження індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в пацієнта.

25 4. Спосіб за п. 1, де зазначене лікування включає зниження показників збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.

5. Спосіб за п. 1, де зазначене лікування включає зниження швидкості збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.

30 6. Спосіб за п. 1, де зазначене лікування включає регресію збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта, у результаті чого зазначений пацієнт втрачає масу тіла.

7. Спосіб лікування суб'єкта, підданого ризику подальшого збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними препаратами, який включає застосування в суб'єкта ефективної кількості циклогексилпіримідинового модулятора глюкокортикоїдних рецепторів (GRM), причому циклогексилпіримідиновий модулятор глюкокортикоїдних рецепторів (GRM) являє собою мірикорилант, (E)-6-(4-фенілциклогексил)-5-(3-трифторметилбензил)-1H-піримідин-2,4-діон, який має структуру:



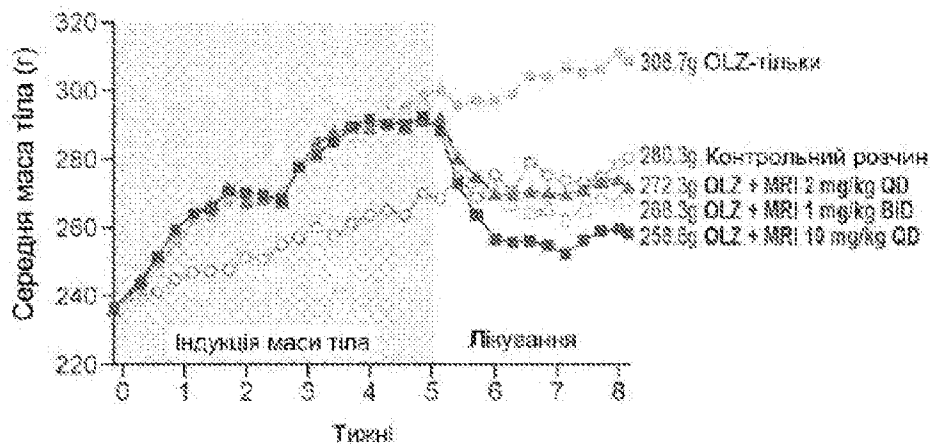
поки у зазначеного суб'єкта застосовують антипсихотичний препарат, де в суб'єкта раніше застосовували антипсихотичний препарат,

40 зазначений мірикорилант вводять, поки у зазначеного суб'єкта застосовують антипсихотичний препарат,

при цьому ефективну кількість мірикориланту вводять у період від 1 тижня до 10 років, причому вказаний період введення може містити один або більше періодів припинення по 5-9 тижнів, і при цьому зазначене лікування ефективне:

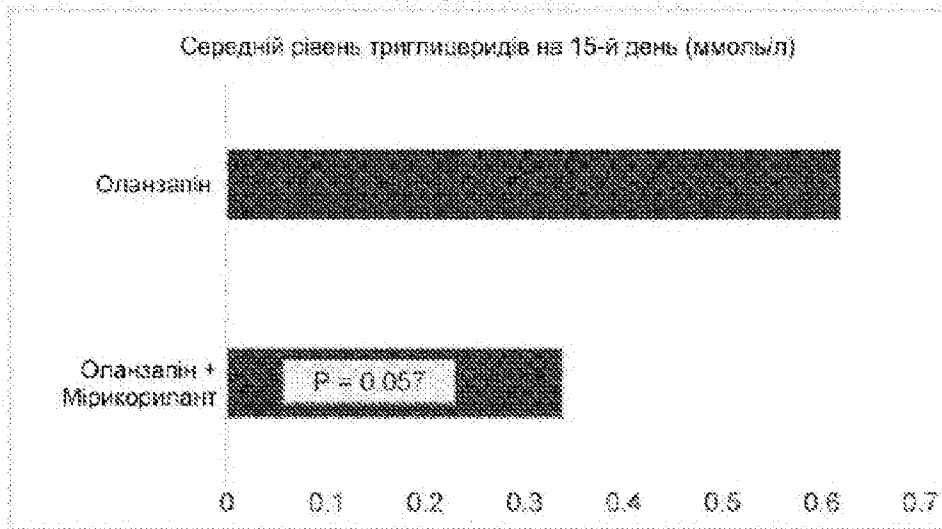
45 для зменшення збільшення маси тіла суб'єкта із часом при прийманні зазначеного антипсихотичного препарату й зазначеного GRM, у порівнянні із середнім збільшенням маси тіла суб'єктів, що застосовували зазначений антипсихотичний препарат за відсутності GRM; або для зменшення підвищення рівнів триглицеридів у крові в порівнянні із середнім підвищенням рівнів триглицеридів у крові суб'єктів, що застосовували зазначений антипсихотичний препарат; або  
50

- для зменшення підвищення кров'яних рівнів ферментів печінки АлАТ або АсАТ, або обох у порівнянні із середнім підвищенням рівнів зазначених ферментів печінки в крові суб'єктів, що застосовували зазначений антипсихотичний препарат; або
- 5 для зменшення підвищення рівня інсуліну в плазмі в порівнянні із середнім підвищенням рівня інсуліну в плазмі в суб'єктів, які застосовували зазначений антипсихотичний препарат; або
- для зменшення підвищення резистентності до інсуліну (вимірюваної за допомогою НОМА-ІR або НОМА2-ІR) у порівнянні із середнім збільшенням резистентності до інсуліну в суб'єктів, які застосовували зазначений антипсихотичний препарат; або їх комбінацій.
8. Спосіб за п. 7, де зазначене лікування включає ослаблення збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.
- 10 9. Спосіб за п. 7, де зазначене лікування включає зниження збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.
10. Спосіб за п. 7, де зазначене лікування включає зниження величини збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.
- 15 11. Спосіб за п. 7, де зазначене лікування включає зниження швидкості збільшення маси тіла, індукованого антипсихотичними засобами, у пацієнта.
12. Спосіб за п. 7, де зазначене лікування включає регресію індукованого антипсихотичними засобами збільшення маси тіла в пацієнта, за допомогою чого зазначений пацієнт втрачає масу тіла в порівнянні з масою тіла пацієнта до застосування зазначеного GRM.
- 20 13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6, де застосування зазначеного GRM включає пероральне застосування зазначеного GRM.
14. Спосіб за будь-яким із пп. 7-12, де застосування зазначеного GRM включає пероральне застосування зазначеного GRM.
- 25 15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-6 або п. 13, де зазначене лікування, що включає одночасне застосування антипсихотичного препарату й зазначеного GRM, ефективно для зниження одного або більше із маси тіла, збільшення маси тіла, рівнів ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (НОМА-ІR або НОМА2-ІR) приблизно на 10 % або більше.
16. Спосіб за будь-яким із пп. 7-12 або п. 14, де зазначене лікування, що включає одночасне застосування антипсихотичного препарату й зазначеного GRM, є ефективним для зниження
- 30 одного або більше зі збільшення маси тіла, рівнів ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (НОМА-ІR або НОМА2-ІR) приблизно на 10 % і більше. 17. Спосіб за п. 15, де зазначене лікування є ефективним для зниження одного або більше із маси тіла, збільшення маси тіла, рівнів ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (НОМА-ІR або НОМА2-ІR) приблизно на 20 % і більше.
- 35 18. Спосіб за п. 16, де зазначене лікування є ефективним для зниження одного або більше зі збільшення маси тіла, рівнів ферментів печінки в крові, інсуліну в плазмі й резистентності до інсуліну (НОМА-ІR або НОМА2-ІR) приблизно на 20 % або більше.



Фіг. 1

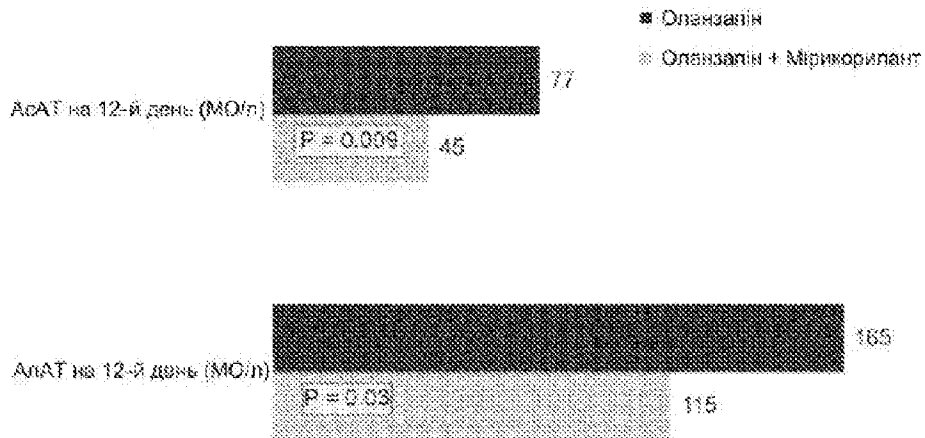
Мірикорипант знижує індуковане оланзапіном підвищення рівня тригліцеридів у здорових добровольців



Фіг. 2А

Мірикорипант знижує індуковану оланзапіном дисфункцію печінки в здорових добровольців

Середнє підвищення ферментів печінки



Фіг. 2В