

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 028060

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2017.10.31

(51) Int. Cl. A01N 43/78 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201490011

(22) Дата подачи заявки  
2012.07.12

### (54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

(31) 61/507,381; 61/544,533; 61/637,759;  
61/637,770; 61/646,699

(56) US-B2-7598248  
US-A1-20030083318  
US-A1-20040235801  
US-A1-20090029345  
US-A1-20110268729  
US-B2-8227603

(32) 2011.07.13; 2011.10.07; 2012.04.24;  
2012.04.24; 2012.05.14

(33) US

(43) 2014.08.29

(86) PCT/US2012/046523

(87) WO 2013/010015 2013.01.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Седарбаум Джесс, Мао Джон, Малик  
Фейди, Уолфф Эндрю А. (US)

(74) Представитель:  
Липатова И.И., Рыбаков В.М., Хмара  
М.В., Новоселова С.В., Дощечкина  
В.В. (RU)

(57) Предлагается способ лечения бокового амиотрофического склероза у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества рилузола и терапевтически эффективного количества СК-2017357. Предлагаются также способы уменьшения вариабельности у индивидуума воздействия рилузола (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24h}$ ), способы уменьшения различий в воздействии рилузола (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24h}$ ) между двумя или более индивидуумами, способы снижения общей дневной дозы рилузола у индивидуума, способы увеличения времени полужизни рилузола у индивидуума, способы снижения частоты дозировок рилузола у индивидуума и снижения распространённости или тяжести неблагоприятных проявлений у индивидуума, получающего рилузол.

B1

028060

028060  
B1

Заявка на данное изобретение претендует на использование приоритета заявок на патенты США № 61/507381, зарегистрирована 13 июля 2011 г., №61/637770, зарегистрирована 24 апреля 2012 г., № 61/544533, зарегистрирована 7 октября 2011 г., №61/646699, зарегистрирована 14 мая 2012 г., и № 61/637759, зарегистрирована 24 апреля 2012 г., каждая из которых включена ссылкой для всех целей.

#### **Область техники, к которой относится изобретение**

Боковой амиотрофический склероз (БАС) (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) - это дегенеративное прогрессирующее расстройство нервной системы. БАС характеризуется прогрессирующей утратой двигательных нейронов в боковой колонке спинного мозга и/или в моторной коре головного мозга. При прогрессирующей утрате двигательных нейронов нарушается иннервация скелетных мышц, что приводит к невозможности передвигаться, осуществлять ежедневную деятельность и воздействует на глотание и дыхание. БАС - редкое и обычно смертельное заболевание, оно развивается по-разному, но в среднем пациенты умирают в пределах 3 лет от постановки диагноза. У большинства пациентов главной причиной смерти является нарушение дыхания из-за бронхо-пневмонии и пневмонии. Лечение может быть только поддерживающим, так как излечивающих средств не существует.

#### **Предыдущий уровень техники**

В настоящее время рилузол является единственным лекарством, одобренным для лечения БАС. Хотя точный механизм действия рилузола неизвестен, полагают, что он действует путём подавления вредных эффектов от перегрузки центральной нервной системы глутаминовой кислотой и другими нейротрансмиттерами (см., например, Couratier et al. NeuroReport (1994), 5(8):1012-14; Estevez et al. Eur. J. Pharmacol. (1995), 280(1): 47-53; Rothstein et al. J. Neurochem. (1995), 65(2): 643-51). Исследования показали, что концентрации рилузола в сыворотке и плазме различных особей сильно варьируют (см., например, Groeneveld et al. J. Neurol. Sci. (2001), 191: 310-13). Такая вариабельность может создавать трудности в определении терапевтически эффективной дозы и введении её пациенту и может влиять на распространённость и тяжесть неблагоприятных проявлений (см., например, Groeneveld et al. Neurology (2003), 61: 1141-43).

6-Этинил-1-(пентан-3-ил)-1Н-имидаzo[4,5-бис]пиразин-2(3Н)-он (известный также как СК-2017357 или СК-357) является избирательным активатором тропонинового комплекса быстрых скелетных мышц, который сенсибилизирует быстрые скелетные мышцы к кальцию и приводит к усилению ответа на нервно-мышечный сигнал, увеличению мышечной силы и снижению утомляемости мышц (см., например, патент США № 7598248). Было исследовано применение СК-2017357 для лечения пациентов с БАС. Повышенная сократительная сила волокон быстрых скелетных мышц, лечение СК-2017357 может усиливать активность ежедневной деятельности (такой как передвижение, дыхание и приём пищи), сокращать госпитализацию и, возможно, продлевать жизнь пациентов с БАС.

Было установлено, что СК-2017357 является ингибитором человеческого CYP1A2 *in vitro* с определённым механизмом, с  $K_i$  (константа инактивации), равной 1,9 мкМ, и  $k_{inact}$  (константа максимальной скорости инактивации) 0,031 мин<sup>-1</sup>. У человека рилузол главным образом метаболизируется CYP1A2 (см., например, Sanderink et al. J. Pharmacol. & Exp. Ther. (1997), 282(3): 1465-72). Несколько других лекарств были проверены на их способность ингибировать *in vitro* метаболизм рилузола микросомами человеческой печени; хотя в некоторых случаях ингибирование наблюдалось (например, для амитриптилина, диклофенака, диазепама, ницерголина, кломипрамина, имипрамина), для ингибирования требовались высокие концентрации, что не обещало изменения концентраций рилузола этими лекарствами при их применении в комбинации с рилузолом в клинических прописях (см. Bensimon et al. Expert Opin. Drug Saf. (2004), 3(6): 525-34).

#### **Сущность изобретения**

Предлагается способ лечения БАС у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества рилузола и терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ уменьшения вариабельности воздействия (экспозиции, эффекта, действия) рилузола у индивидуума (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24\text{ ч}}$ ), включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ уменьшения различий в воздействии рилузола на двух или более индивидуумов (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24\text{ ч}}$ ), включающий введение индивидуумам терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ усиления воздействия рилузола на индивидуума (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24\text{ ч}}$ ), включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ увеличения времени полужизни рилузола у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ снижения частоты дозировок рилузола у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ снижения общей дневной дозы рилузола у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также способ уменьшения распространённости и/или тяжести неблагоприятных проявлений у индивидуума, подвергнутого лечению рилузолом, включающий введение индивидууму, под-

вергнутому лечению рилузолом, терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Предлагается также фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество рилузола и терапевтически эффективное количество СК-2017357.

Предлагается также способ лечения БАС у индивидуума, включающий введение индивидууму по меньшей мере двух доз ежедневно СК-2017357.

#### Описание рисунков

Фиг. 1 показывает зависимость от времени средней концентрации рилузола в плазме у здоровых индивидуумов при введении только рилузола (единичная доза 50 мг) и рилузола (единичная доза 50 мг) с СК-2017357 (ежедневная доза 250 мг в течение 11 дней);

фиг. 2 иллюстрирует влияние стационарной концентрации СК-2017357 на фармакокинетику рилузола у здоровых индивидуумов. Раздел А показывает  $C_{max}$  при введении только рилузола (единичная доза 50 мг) и рилузола (единичная доза 50 мг) + СК-2017357 (ежедневная доза 250 мг в течение 11 дней). Раздел В показывает  $AUC_{inf}$  при введении только рилузола (единичная доза 50 мг) и рилузола (единичная доза 50 мг) + СК-2017357 (ежедневная доза 250 мг в течение 11 дней). Представленные на рисунке результаты показывают, что у здоровых индивидуумов различия между индивидуумами в  $C_{max}$  рилузола уменьшаются при совместном введении с СК-2017357;

фиг. 3 показывает зависимость от времени средней концентрации рилузола в плазме у пациентов с БАС при введении 50 мг рилузола дважды в день и СК-2017357 в единичной дозе 250 или 500 мг;

фиг. 4 - диаграмму хода исследования для клинического изучения у пациентов с БАС режима титрования СК-2017357 с введением дозы два раза в день.

Подразумевается, что использованные здесь приведённые далее сокращения, слова и выражения имеют такие значения, как они указаны далее, за исключением того, что контекст, в котором они используются, подразумевает нечто иное.

Как указано здесь, обозначение  $AUC_{24\text{ ч}}$  - это площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в диапазоне от времени 0 до конечного момента измерения концентрации в плазме (например, 24 ч), рассчитанная по линейному трапецидальному принципу.

Как использовано здесь, обозначение БАС, или боковой амиотрофический склероз, относится к заболеванию двигательных нейронов, обычно известному как болезнь Лоу Герига, и в некоторых вариантах осуществления изобретения к боковому амиотрофическому склерозу с ранним бульбарным проявлением или же к бульбарной форме заболевания, а в некоторых вариантах осуществления изобретения - к БАС с начальным поражением конечностей.

Как использовано здесь, обозначение QD относится к введению один раз в день.

Как использовано здесь, обозначение BID относится к введению дважды в день.

Как использовано здесь, обозначение  $C_{max}$  относится к максимальной концентрации в плазме.

Как использовано здесь, обозначение fm относится к метаболизируемой фракции.

#### Детальное описание изобретения

Предлагается способ лечения БАС у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества рилузола и терапевтически эффективного количества СК-2017357.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола в комбинации с СК-2017357 увеличивает продолжительность жизни и/или времени до наступления трахеостомии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтически эффективное количество рилузола, вводимое в комбинации с СК-2017357, меньше, чем терапевтически эффективное количество рилузола, вводимое одиночно (т.е. без применения СК-2017357). В некоторых вариантах осуществления изобретения и терапевтически эффективное количество рилузола, и терапевтически эффективное количество СК-2017357 при их введении в комбинации являются меньшими дозами по сравнению с терапевтически эффективным количеством рилузола и терапевтически эффективным количеством СК-2017357 при их введении поодиночке.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола проводится дважды в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола производится один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение СК-2017357 производится дважды в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение СК-2017357 производится один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола производится один раз в день, а введение СК-2017357 производится дважды в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола производится дважды в день и введение СК-2017357 производится дважды в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола производится один раз в день и введение СК-2017357 производится один раз в день. В некоторых вариантах осуществления изобретения введение рилузола производится дважды в день, а введение СК-2017357 производится один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят в двух или более дозах в различные моменты времени (например, один раз утром и один раз вечером). В некоторых вариантах

осуществления изобретения СК-2017357 вводят двумя или более равными дозами. В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят двумя или более различными дозами. В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу СК-2107357 титруют в течение некоторого времени до другого (например, более высокого) уровня дневной дозы.

В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 50 мг рилузола вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 50 мг рилузола вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357 от приблизительно 125 мг до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 50 мг рилузола вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357, равной 125, 250, 375 или 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 25 мг вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 25 мг вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357 от приблизительно 125 до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 25 мг вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357, равной 125, 250, 375 или 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 25 мг рилузола вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 25 мг рилузола вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357 от приблизительно 125 до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения единичную дневную дозу 25 мг рилузола вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357, равной 125, 250, 375 или 500 мг.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 12,5 мг вводят в комбинации с терапевтически эффективным количеством СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 12,5 мг вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357 от приблизительно 125 до 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения дневную дозу рилузола 2 раза по 12,5 мг вводят в комбинации с общей дневной дозой СК-2017357, равной 125, 250, 375 или 500 мг.

Раскрыт также способ увеличения времени полужизни рилузола у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Раскрыт также способ снижения частоты дозировки рилузола у индивидуума (например, с двукратного введения в день до однократного введения в день) или снижения дозы рилузола, вводимой индивидууму (например, от 200 до 100 мг в день или от 100 до 50 мг в день, или от 50 до 25 мг в день).

Раскрыт также способ уменьшения различий в воздействии рилузола на двух или более индивидуумов (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24\text{ ч}}$ , состоящий во введении индивидуумам терапевтически эффективного количества СК-2017357).

Раскрыт также способ снижения вариабельности индивидуального воздействия рибузола на индивидуума (например,  $C_{max}$  и/или  $AUC_{24\text{ ч}}$ ), состоящий во введении индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.

Раскрыт также способ уменьшения распространённости и/или тяжести неблагоприятных проявлений у индивидуума, получающего рибузол, состоящий во введении индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения неблагоприятные проявления - это связанные с ЦНС неблагоприятные проявления (см., например, Mashiro et al. *Anesthesia & Analgesia* (2007), 104:1415-21).

В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят индивидууму совместно с введением рилузола, т.е. СК-2017357 и рилузол вводят одновременно, по существу, одновременно или в пределах одного и того же режима лечения. В некоторых случаях совместного введения введение СК-2017357 и рилузола начинают и заканчивают в одно и то же время (т.е. в один и тот же день или в пределах одного и того же режима лечения). В других случаях совместного введения в первый период времени вводят только один из СК-2017357 и рилузола, после чего во второй период времени производят совместное введение СК-2017357 и рилузола. Например, индивидуум может получить рилузол в первый период времени, затем во второй период времени может получать и СК-2017357, и рилузол. После этого в третий период времени может продолжаться введение либо СК-2017357, либо рилузола. В другом примере пациент может получить СК-2017357 в первый период времени, затем во второй период времени может получать и СК-2017357, и рилузол. После этого в третий период времени может продолжаться введение либо СК-2017357, либо рилузола. В других примерах совместного введения СК-2017357 и рилузол вводят совместно в течение первого периода времени, затем во второй период времени вводят только один из СК-2017357 и рилузола. Например, индивидуум может получать в течение первого периода времени и СК-2017357, и рилузол, а затем во второй период времени получать СК-2017357. В другом примере индивидуум может получать в течение первого периода времени и СК-2017357, и рилузол, а затем во второй период времени получать рилузол. Во всех случаях в течение второго режима лечения может повторяться поочерёдное введение. Определение порядка введения и числа повторов введения

каждого лекарства в течение режима лечения находится в компетенции опытного врача после оценки состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения рилузол и СК-2017357 вводят последовательно. В некоторых случаях последовательного введения СК-2017357 вводят индивидууму после окончания введения рилузола. Введение СК-2017357 может начинаться немедленно после окончания введения рилузола, или же между окончанием введения рилузола и началом введения СК-2017357 может быть интервал (например, один день, одна неделя, один месяц, 6 месяцев, год и т.д.). В других примерах последовательного введения рилузол вводят индивидууму после окончания введения СК-2017357. Введение рилузола может начинаться немедленно после окончания введения СК-2017357, или же между окончанием введения СК-2017357 и началом введения рилузола может быть интервал (например, один день, одна неделя, один месяц, 6 месяцев, год и т.д.). В каждом случае чередующееся введение может повторяться в течение одного режима лечения. Определение порядка введения и числа повторов введения каждого лекарства в течение режима лечения находится в компетенции опытного врача после оценки состояния пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 и рилузол вводят в общей фармацевтической композиции. Общую фармацевтическую композицию можно вводить любым из общепринятых способов введения терапевтических средств, включающих (но не ограничивающихся ими) подкожный, внутривенный, интраназальный, поверхностный, чрескожный, внутрибрюшинный, внутримышечный, внутримёжочный, вагинальный, ректальный или внутриглазной пути введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения общую фармацевтическую композицию составляют для введения и СК-2017357, и рилузола в одно и то же время или с одной и той же скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения общую фармацевтическую композицию составляют для введения и СК-2017357, и рилузола в различные моменты времени или с различной скоростью. Например, общая фармацевтическая композиция может доставлять рилузол с меньшей скоростью, чем СК-2017357, или доставлять СК-2017357 с меньшей скоростью, чем рилузол. В другом примере общая фармацевтическая композиция может доставлять первым СК-2017357, после чего доставлять рилузол (например, производить заторможенное высвобождение рилузола), или же доставлять первым рилузол, после чего доставлять СК-2017357 (например, производить заторможенное высвобождение СК-2017357).

В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 и рилузол вводят в различных фармацевтических композициях. Каждое средство можно вводить различными путями из-за их различных физических и химических характеристик. Например, одно средство может вводиться перорально, тогда как другое вводят внутривенно. В качестве альтернативы, каждое из средств может вводиться одним и тем же путём. Например, и СК-2017357, и рилузол можно вводить перорально (например, в форме двух различных пилюль или капсул). Определение способа введения и целесообразности введения в одной и той же фармацевтической композиции (если такое возможно) находится в компетенции опытного клинициста. Первоначальное введение может производиться на основании известных в данной области установленных протоколов, а затем с учётом наблюдаемых эффектов дозировки способы введения и моменты введения могут быть изменены опытным клиницистом.

Предлагается также способ лечения БАС путём введения пациенту по меньшей мере двух доз ежедневно СК-2017357. В некоторых вариантах осуществления изобретения две дозы СК-2017357 вводят в разные моменты времени (например, один раз утром и один раз вечером). В некоторых вариантах осуществления изобретения общая дневная доза составляет по меньшей мере около 250 мг или по меньшей мере около 300 мг, или по меньшей мере около 350 мг, или по меньшей мере около 400 мг, или по меньшей мере около 450 мг, или по меньшей мере около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна из доз равна или больше чем примерно 125 мг, или равна или больше чем примерно 150 мг, или равна или больше чем примерно 200 мг, или равна или больше чем примерно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения по меньшей мере две из доз равны или больше чем примерно 125 мг, или равны или больше чем примерно 150 мг, или равны или больше чем примерно 200 мг, или равны или больше чем примерно 250 мг. В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят в двух или более равных дозах (например, две равные дозы по 125 мг или две равные дозы по 250 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят в двух или более различных дозах (например, 125 мг/250 мг или 250 мг/125 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения дозу СК-2107357 титруют в течение времени до другого (например, более высокого) уровня дневной дозировки.

Введение СК-2017357 можно производить любым из общепринятых способов введения терапевтических средств, включающих (но не ограничивающихся ими) подкожный, внутривенный, интраназальный, поверхностный, чрескожный, внутрибрюшинный, внутримышечный, внутримёжочный, вагинальный, ректальный или внутриглазной пути введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят перорально. В других вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят внутривенно. Ещё в других вариантах осуществления изобретения СК-2017357 вводят в лёгкие путём ингаляции или распыления сухого порошка, супензии, раствора или аэрозоля, содержащих СК-2017357.

Фармацевтически приемлемые композиции включают твёрдые, полутвёрдые, жидкие и аэрозольные формы дозировки, такие как, например, таблетки, капсулы, порошки, жидкости, сусpenзии, свечи, аэрозоли и подобные им. СК-2017357 можно также вводить в дозировочных формах с непрерывным или регулируемым высвобождением, в том числе в депонируемых инъекциях, осмотических насосах, пиллюлях, чрекожных пластирях (включая электротранспорт) и подобных им, предназначенных для пролонгированного и/или контролируемого по времени, импульсного введения с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предусматриваются в виде форм с разовой дозировкой, пригодных для единичного введения точной дозы.

СК-2017357 можно вводить либо в чистом виде, либо в комбинации с обычным фармацевтическим носителем, наполнителем или подобным (это, например, маннитол, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлоза, кроскармеллоза натрия, глюкоза, желатин, сахароза, карбонат магния и подобное им). По усмотрению фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как увлажнители, эмульгаторы, солюбилизирующие средства, буферные средства для поддержания pH и подобные им (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитан-монолаурат, триэтаноламин-ацетат, триэтаноламин-олеат и подобные им). В общем, в зависимости от желательного пути введения, фармацевтическая композиция будет содержать СК-2017357 приблизительно от 0,005 до 95% или в некоторых вариантах осуществления изобретения приблизительно от 0,5 до 50 вес.%. Современные методы приготовления таких дозировочных форм известны или должны быть очевидны опытным специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania).

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции будут иметь форму пиллюль или таблеток, и поэтому композиция может содержать, наряду с активным ингредиентом, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, дикальций-фосфат или подобные им, смазочный материал, такой как стеарат магния или подобный ему, и связующее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидон, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы или подобные им. В некоторых вариантах осуществления изобретения твёрдую дозировочную форму, порошок, тагум (?), раствор или сусpenзию (например, в пропилен-карбонате, растительных маслах или триглицеридах) заключают в желатиновую капсулу.

Жидкие фармацевтически применяемые композиции могут быть приготовлены, например, путём растворения, диспергирования и т.п. активного ингредиента и выбранных фармацевтических адьювантов в носителе (например, в воде, солевом физиологическом растворе, водной декстрозе, глицерине, гликолях, этаноле и подобных им) с получением раствора или сусpenзии. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, как жидкие растворы или сусpenзии, как эмульсии, или в твёрдых формах, пригодных для растворения или супензирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание СК-2017357 в таких парентеральных композициях зависит от конкретной природы соединения, а также от активности СК-2017357 и потребностей индивидуума. В некоторых вариантах осуществления изобретения применимо процентное содержание активного ингредиента в растворе от 0,01 до 10%, оно может быть выше, если композиция является твёрдым веществом, которое затем будет растворено.

Фармацевтические композиции с СК-2017357 можно также вводить в респираторный тракт как аэрозоль или раствор для ингалятора или же как мелкодисперсный порошок для вдувания, сами по себе или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В некоторых вариантах осуществления изобретения частицы фармацевтической композиции имеют диаметр менее 50 мкм, в некоторых вариантах осуществления изобретения менее 10 мкм.

### Примеры

Пример 1. Влияние нескольких дневных доз СК-2017357 на фармакокинетику единичной дозы рилузола у здоровых индивидуумов.

Первой целью исследования было оценить влияние нескольких дневных доз СК-2017357 на фармакокинетику единичной дозы рилузола у здоровых индивидуумов. В 1-й день 12 индивидуумов (7 мужчин и 5 женщин) получили перорально единичную дозу 50 мг рилузола. На 6-й день у всех индивидуумов был начат 11-дневный курс перорального получения один раз в день 250 мг СК-2017357 (по 16-й день). В 13-й день 11 из 12 индивидуумов получили другую единичную дозу 50 мг рилузола. После получения каждой дозы рилузола отбирали образцы плазмы - перед получением дозы и через 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 и 96 ч после получения дозы. Концентрации рилузола в плазме определяли с помощью сертифицированного метода HPLC/MS/MS (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием) с интервалом определения от 5,00 до 2000 нг/мл. Образцы анализировали при объёме аликовот 50,0 мкл, используя после HPLC/MS/MS процедуру экстракции с осаждением белка. Концентрации рилузола рассчитывали с линейной регрессией  $1/x^2$  в диапазоне концентраций от 5,00 до 2000, используя в качестве внутреннего стандарта рилузол- $^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{N}_2$ . Отдельно перед введением дозы СК-2017357 в дни 11, 12 и 13 отбирали другой набор образцов плазмы. Эти образцы плазмы анализировали с помощью сертифицированного метода LC/MS/MS (жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием) сквозных уровней СК-2017357 для определения стационарной фармакокинетики СК-2017357.

Для определения фармакокинетических параметров рилузола данные о концентрации рилузола в плазме анализировали некомпартментными методами. Описательные фармакокинетические параметры - такие как  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl/F$  и  $V/F$ , рассчитывали с помощью программы Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight, Mountain View, CA). Все концентрации  $< LLOQ$  приводили к 0 для расчётов описательной статистики и некомпартментного анализа. Суммарные параметры фармакокинетики рилузола представлены ниже в табл. 1А и 1В.

Таблица 1А

Суммарные фармакокинетические параметры  
рилузола у здоровых индивидуумов

	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч)	$AUC_{last}$ (ч·нг/мл)	$AUC_{inf}$ (ч·нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$Cl/F$ (мл/ч)
<b>N</b>	12	12	12	12	12	12
<b>Среднее</b>	190	1,1	766	845	8,0	86258
<b>Стандартное отклонение</b>	113	0,5	416	440	2,5	75198
<b>Миним.</b>	49	0,5	138	163	2,6	29859
<b>Медиана</b>	202	1,3	633	722	8,0	70415
<b>Максим.</b>	416	2,0	1534	1675	11,0	307213
<b>CV%</b>	59,6	46,9	54,4	52,1	31,7	87,2

Таблица 1В

Суммарные фармакокинетические параметры рилузола + СК2017357  
(250 мг один раз в день) у здоровых индивидуумов

	$C_{max}$ (нг/мл)	$T_{max}$ (ч)	$AUC_{last}$ (ч·нг/мл)	$AUC_{inf}$ (ч·нг/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	$Cl/F$ (мл/ч)
<b>N</b>	11	11	11	11	11	11
<b>Среднее</b>	323	1,2	2761	2929	15,5	20696
<b>Стандартное отклонение</b>	87	0,6	1534	1601	5,0	8321
<b>Миним.</b>	191	0,5	1309	1412	9,6	7124
<b>Медиана</b>	324	1,0	2443	2559	14,9	19535
<b>Максим.</b>	482	2,0	6613	7019	23,2	35410
<b>CV%</b>	27,0	46,0	55,6	54,7	32,2	40,2

Степень взаимодействия лекарств друг с другом оценивали путём сравнения значений  $AUC_{inf}$  из периода 1 (только рилузол) со значениями из периода 2 (рилузол + СК-2017357). Результаты этого исследования представлены ниже в табл. 2. Средние профили зависимости концентрации в плазме от времени представлены графически на фиг. 1, а значения  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  для периодов 1 и 2 приведены на фиг. 2.

Таблица 2

Индивидуальные и суммарное повышения значения  
 $AUC_{inf}$  рилузола в присутствии  
 постоянного количества СК-2015375 (250 мг)

у здоровых индивидуумов

Пациент	$AUC_{inf}$ период 1 (ч·нг/мл)	$AUC_{inf}$ период 2 (ч·нг/мл)	Кратность увеличения
1	1335,38		
2	813,03	1622,66	2,00
3	619,77	1931,23	3,12
4	162,75	1951,67	11,99
5	883,12	2608,46	2,95
6	1189,32	4361,09	3,67
7	1674,53	3577,29	2,14
8	1263,88	7018,50	5,55
9	630,27	2635,93	4,18
10	573,21	2559,42	4,47
11	378,92	1412,02	3,73
12	612,18	2540,58	4,15
N	12	11	11
Среднее	844,70	2929,00	4,36
Стандартное отклонение	440,32	1600,93	2,73
Миним.	162,75	1412,02	2,00
Медиана	721,65	2559,42	3,73
Максим.	1674,53	7018,50	11,99
CV%	52,1	54,7	62,7

Это исследование показало, что стационарное количество СК-2017357 (250 мг) повышало среднее значение  $C_{max}$  для рилузола приблизительно в 1,7 раза, а его среднее значение приблизительно в 4,4 раза по сравнению с введением только рилузола. Среднее время  $t_{1/2}$  рилузола повышалось с 8,0 до 15,5 ч в присутствии стационарного количества СК-2017357. Как показано на фиг. 2, совместное введение СК-2017357 в основном снижало у этих здоровых индивидуумов межорганизменную вариабельность фармакокинетики рилузола.

Пример 2. Взаимоотношения (drug-drug interaction, DDI) рилузола и СК-2017357 у пациентов с БАС.

Были проведены трёхстадийные перекрёстные эксперименты с контролем плацебо. Каждый пациент получал 50 мг рилузола дважды в день и единичные дозы плацебо, 250 мг СК-2017357 и 500 мг СК-2017357 в случайной последовательности с промежутком 6-10 дней. В ходе клинического исследования у каждого пациента отбирали пробы в 2 повторностях для определения фармакокинетики. В одном наборе проб определяли СК-2017357, а в другом определяли рилузол с помощью сертифицированного метода LC/MS/MS. Для каждого пациента и для каждого режима введения СК-2015357 (плацебо, 250 и 500 мг) рассчитывали степень воздействия рилузола ( $AUC_{24\text{ч}}$ ). Для оценки степени взаимодействия лекарств использовали кратность повышения значения  $AUC$  рилузола в течение периода СК-2017357 - плацебо.

Концентрации рилузола в плазме определяли с помощью сертифицированного метода HPLC/MS/MS с областью определения от 5,00 до 2000 нг/мл. Образцы анализировали в аликовотах 50,0 мкл, применяли процедуру экстракции с осаждением белка и последующей HPLC/MS/MS. Концентрации рилузола рассчитывали с линейной регрессией  $1/x^2$  в диапазоне концентраций от 5,00 до 2000, используя в качестве внутреннего стандарта рилузол- $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}_2$ . Описательные фармакокинетические параметры - такие как  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl/F$  и  $V/F$ , рассчитывали с помощью программы Phoenix WinNonlin 6.1 (Pharsight, Mountain View, CA). Все концентрации  $< LLOQ$  приводили к 0 для расчётов описательной статистики и некомпартментного анализа. Поскольку время введения рилузола не фиксировалось, промежуток времени рассчитывали на основе номинальных моментов введения СК-2017357 и использовали для расчёта  $AUC_{24\text{ч}}$  рилузола.

Результаты опыта суммированы ниже в табл. 3, а профили зависимости средней концентрации в плазме приведены на фиг. 3.

Таблица 3

Повышение индивидуальных и суммарных значений  $AUC_{24h}$  и  $AUC_{24hr}$  рилузола  
после перорального введения рилузола в дозе 50 мг дважды в день

Пациент	СК357 0 мг (ч·нг/мл)	СК357 250 мг (ч·нг/мл)	СК357 500 мг (ч·нг/мл)	Кратность повышения $AUC_{24hr}$ (СК357=250 мг)	Кратность повышения $AUC_{24hr}$ (СК357=500 мг)
1	2831,49	4453,07	4062,97	1,57	1,43
2	1093,68	2457,77	2346,72	2,25	2,15
3	307,49	4778,27			
4	2492,82	3767,26	4082,12	1,51	1,64
5	307,49				
6	829,77	5034,99	4510,3	6,07	5,44
7	747,85	1828,87	2623,22	2,45	3,51
8	2540,48	1841,12	5652,57	0,72	2,23
9	945,95	1761,84	4024,18	1,86	4,25
10	1400,63	2509,68	7921,64	1,79	5,66
11	1263,74	4464,6		3,53	
12	992,23	2194,64	3132,45	2,21	2,16
13	2172,04	4805,42	5410,5	2,21	2,49
14	2220,49	3939,67	5655,82	1,77	2,55
15	2647,84	1850,43	2055,75	0,70	0,78
16	1125,41	2947,04	3972,68	2,62	3,53
17	1837,04	1564,05	5600,95	0,85	3,05
18	3047,02	7371,82	7084,32	2,42	2,33
19	1155,09	4366,21	3438,4	3,78	2,98
20	2699,12	3939,62	4753,02	1,46	1,76
21	683,16	4034,31	4295,43	5,91	6,29
22	1511,98	4806,32	2986,23	3,18	1,98
23	2087,11	3828,63	2197,83	1,83	1,05
24	1384,24				
25	2003,85	2644,38	2773,55	1,32	1,38
26	1477,45	2971,36	3945,65	2,-1	2,67
27	4116,82	4620,8	5254,25	1,12	1,28
28	1460,67	2136,77	3992,31	1,46	2,73
29	2344,68	2437,78	3888,27	1,04	1,66
30	2083,63	1598,71	5707,86	0,77	2,74
31	996,99	1250,21	830,83	1,25	0,83
32	2569,22	3265,26	4360,36	1,27	1,70
33		4171,45	3685,49		
34	4841,83	5862,48	9116,2	1,21	1,88
34	1163,34	4568,86	3138,61	3,93	2,70
36	838,09	2295,37	3604,97	2,74	4,30
37	2812,13	4350,55	4292,15	1,55	1,53
38	1438,58	3730,11	4386,6	2,59	3,05
39			3547,69		
40	1158,27	1575,61	1817,17	1,36	1,57
41	1387,18	887,4	3869,44	0,64	2,79
42	536,67	1448,56	849,78	2,70	1,58
43			1379,36		
<b>Среднее Стандартное отклонение</b>	<b>39</b> <b>1775,54</b>	<b>38</b> <b>3252,18</b>	<b>40</b> <b>4025,65</b>	<b>37</b> <b>2,10</b>	<b>36</b> <b>2,57</b>
<b>Миним.</b>	<b>969,09</b>	<b>1462,15</b>	<b>1721,25</b>	<b>1,27</b>	<b>1,32</b>
<b>Медиана</b>	<b>307,49</b>	<b>887,4</b>	<b>830,83</b>	<b>0,64</b>	<b>0,78</b>
<b>Максим.</b>	<b>1460,67</b>	<b>3118,31</b>	<b>3982,49</b>	<b>1,79</b>	<b>2,41</b>
<b>CV%</b>	<b>4841,83</b>	<b>7371,82</b>	<b>9116,2</b>	<b>6,07</b>	<b>6,29</b>
	<b>54,6</b>	<b>45</b>	<b>42,8</b>	<b>60,5</b>	<b>51,1</b>

Анализ  $AUC_{24h}$  рилузола после введения 50 мг дважды в день показал общую тенденцию повышения концентраций рилузола в периоды активного действия СК-2017357 (введение 250 и 500 мг, но не 0 мг). По сравнению с периодом СК-2017357 - плацебо среднее значение  $AUC_{24h}$  повышалось приблизительно в 2,1 и 2,6 раза соответственно для дозы 250 и 500 мг СК-2017357. Как показано на фиг. 3, среднее значение  $C_{max}$  рилузола приблизительно удваивается в присутствии стационарных концентраций СК-2017357.

Пример 3. Фармакокинетика и интерактивные эффекты активатора быстрых скелетных мышц СК-2017357 и рилузола.

Цель этого исследования состояла в определении фармакокинетики повторных доз СК-2017357 как в присутствии, так и в отсутствие рилузола и в определении влияния различных доз СК-2017357 на уровень содержания рилузола в плазме.

В этом исследовании подвергали воздействию 49 пациентов с БАС, из которых 24 пациента не получали рилузол, а остальные получали постоянную, но сниженную дозу рилузола (50 мг в день). Пациенты (число n = без рилузола/с рилузолом) получали в течение 14 дней единичные ежедневные дозы плацебо (n=6/7), 125, 250 или 375 мг СК-357 (n=6/6 для всех трёх групп СК-2017357). Уровни СК-2017357 и рилузола измеряли в дни 1, 2, 8 и 15.

Уровни СК-2017357 в плазме достигали стационарных значений к 8-му дню; через 4 ч после введения дозы на 8-й день уровни были приблизительно на 70% выше, чем через 4 ч после введения первой дозы в 1-й день. Как показано в табл. 4,  $C_{max}$  СК-2017357 повышалась пропорционально дозе без заметного эффекта рилузола.

Таблица 4

Уровни  $C_{max}$  СК-2017357 в присутствии и без рилузола

Дневная доза СК-2017357 (мг)	$C_{max}$ СК-2017357 (мкг/мл)	
	Без рилузола	С рилузолом
125	4,1	6,0
250	7,4	8,4
375	12,7	13,5

Как показано ниже в табл. 5, СК-2017357 приблизительно удваивал уровни рилузола во всех дозовых группах. Присутствие рилузола не изменяло частот неблагоприятных проявлений при всех дозах СК-2017357.

Таблица 5. Уровни  $C_{max}$  рилузола при различных дозах СК-2017357

Дозовая группа	$C_{max}$ (нг/мл) Медиана ± станд. отклонение	$AUC_{last}$ (ч·мкг/мл) Медиана ± станд. отклонение
Плацебо	120 ± 40	20,0 ± 8,3
125 мг один раз в день	243 ± 89	42,6 ± 14,8
250 мг один раз в день	143 ± 125	30,0 ± 21,7
375 мг один раз в день	228 ± 169	46,3 ± 18,2

При использованных в данном исследовании повторных дозах СК-2017357 имел предсказуемую линейную кинетику, достигая стационарного состояния в течение 1 недели. Присутствие рилузола не влияло на уровни СК-2017357 в плазме. СК-2017357 повышал уровни рилузола, причём его уровни в плазме повышались приблизительно вдвое при всех уровнях дозировок СК-2017357. Однако в течение этого исследования не наблюдались никакие неблагоприятные проявления вследствие более высоких уровней рилузола, когда ежедневная доза рилузола была снижена до 50 мг в день. Эти результаты позволяют предположить, что СК-2017357 и рилузол можно безопасно вводить в комбинации.

Пример 4. Исследование у пациентов с БАС режима титрования дозы СК-2017357 при введении дважды в день.

В предварительных клинических экспериментах 1-(этилпропил)-6-этинилимидазо[4,5-бис]пиразин-2-ол (СК-2017357) вводили один раз в день по утрам. При том что пациенты и наблюдающие врачи отмечали улучшение общего состояния и дыхательной функции и снижение утомляемости мышц, и у здоровых добровольцев, и у пациентов с БАС наблюдалось неблагоприятное проявление в виде головокружения, ограничивающее вводимую дозу. В этом примере исследовали, можно ли повысить максимальную переносимую ежедневную дозу СК-2017357 разделением дневной дозы на 2 порции (утреннюю и вечернюю) и выполнением начального введения малой дозы и титрованием с повышением дозы до конечной 250 мг дважды в день.

Вовлечённые в это клиническое исследование пациенты были рандомизированы, исследования проводили с двойной шифровкой и контролем плацебо. Был 7-дневный период стабилизации с введением рилузола в пониженной дозе 50 мг один раз в день. Затем пациентов рандомизировали 3:1 на группы с введением СК-2017357 или плацебо в течение 14 дней.

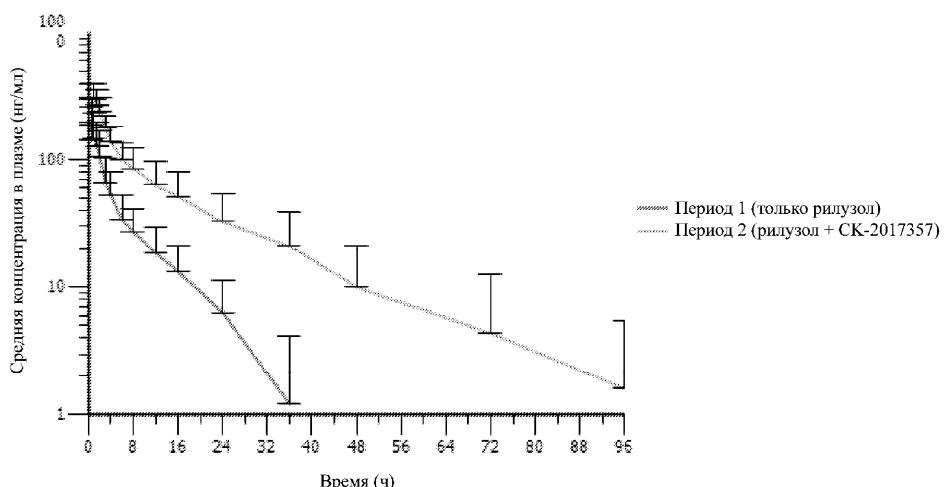
Режим титрования СК-2017357 был следующим: дозировки начинали со 125 мг дважды в день в течение 7 дней (общая дневная доза 250 мг); на 8-й день повышали дозу до 125 мг утром и 250 мг вечером (общая дневная доза 375 мг); на 15-й день дозу повышали до 250 мг дважды в день (общая дневная доза 500 мг) и продолжали вплоть до утренней дозы на 22-й день. Те пациенты, которые не переносили повышение дозы, возвращались к последней переносимой дозе и продолжали получать эту дозировку для завершения исследования. Пациентов в группе плацебо подвергали подобной же процедуре фиктивного титрования дозы для поддержания условий слепого опыта. Фиг. 4 иллюстрирует план исследований.

В этом исследовании подвергли воздействию 27 пациентов. Все 6 пациентов, рандомизированных в группу плацебо, проходили 3 недели дозировок. Из 21 пациента, рандомизированных для воздействия СК-2017357, 14 достигли введения наивысшей общей дневной дозы 500 мг и завершили 3-недельный курс дозировок. Наиболее общим отмеченным побочным эффектом, обусловленным воздействием, было головокружение, которое было слабым у 10 из 12 пациентов, у которых оно появилось, а у остальных двоих было лишь умеренным. У 6 из 12 пациентов, у которых наблюдалось головокружение, оно было под собственным контролем. Введение СК-2017357 обнаружило обнадёживающие тенденции повышений в регистрации ALSFRS-R и MVV по сравнению с плацебо. Таким образом, это исследование позволило заключить, что введение СК-2017357 дважды в день в режиме титрования дозы безопасно и хорошо переносится.

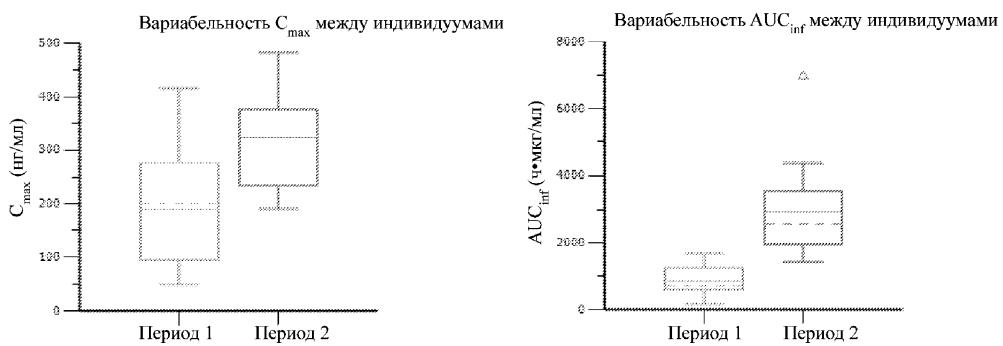
Хотя настоящее изобретение описано со ссылкой на описанные здесь конкретные варианты осуществления, опытным специалистам в данной области должно быть понятно, что могут быть сделаны различные изменения и введены эквиваленты без выхода за пределы общего смысла и охвата изобретения. Кроме того, могут быть произведены модификации для приспособления конкретных ситуаций, материала, сути дела (проблемы) или процесса к цели, смыслу и области охвата настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

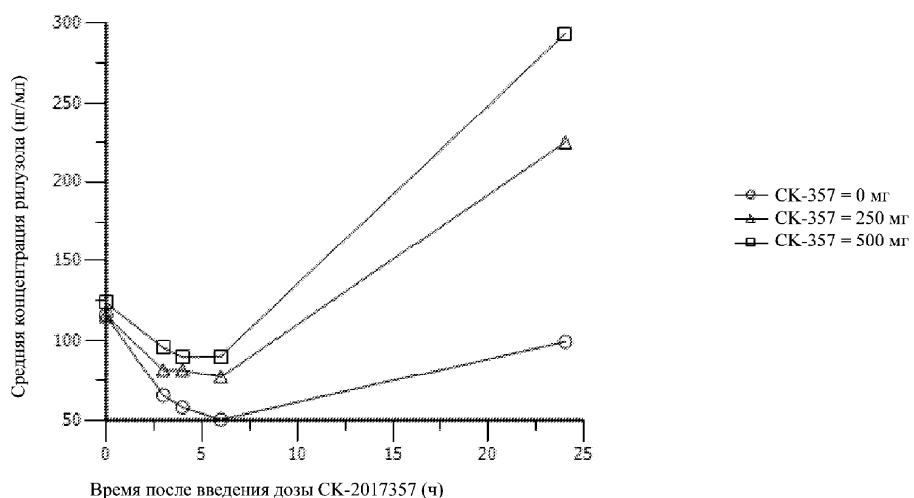
- Способ лечения бокового амиотрофического склероза у индивидуума, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества рилузола и терапевтически эффективного количества СК-2017357.
- Способ по п.1, где терапевтически эффективное количество рилузола, вводимое в комбинации с СК-2017357, представляет собой меньшую дозу, чем терапевтически эффективное количество рилузола при введении только рилузола.
- Способ уменьшения вариабельности воздействия рилузола у индивидуума, получающего рилузол, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.
- Способ снижения общей дневной дозы рилузола у индивидуума, получающего рилузол, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.
- Способ увеличения времени полужизни рилузола у индивидуума, получающего рилузол, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.
- Способ уменьшения распространённости или тяжести побочных эффектов у индивидуума, получающего рилузол, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества СК-2017357.
- Способ по любому из пп.1-7, где рилузол вводят один раз в день.
- Способ по п.8, где СК-2017357 вводят один раз в день.
- Способ по п.8, где СК-2017357 вводят два раза в день.
- Способ по любому из пп.1-7, где рилузол вводят два раза в день.
- Способ по п.11, где СК-2017357 вводят один раз в день.
- Способ по п.11, где СК-2017357 вводят два раза в день.
- Способ по любому из пп.1-13, где общая дневная доза рилузола выбрана из 25 и 50 мг.
- Способ по любому из пп.1-13, где общая дневная доза СК-2017357 выбрана из 125, 250, 375 и 500 мг.
- Способ по любому из пп.1-15, где рилузол вводят перорально.
- Способ по любому из пп.1-16, где СК-2017357 вводят перорально.
- Способ по любому из пп.1-17, где рилузол и СК-2017357 вводят в различных фармацевтических композициях.
- Способ по любому из пп.1-17, где рилузол и СК-2017357 вводят в одной и той же фармацевтической композиции.
- Фармацевтическая композиция для лечения бокового амиотрофического склероза, содержащая терапевтически эффективное количество рилузола и терапевтически эффективное количество СК-2017357.



Фиг. 1

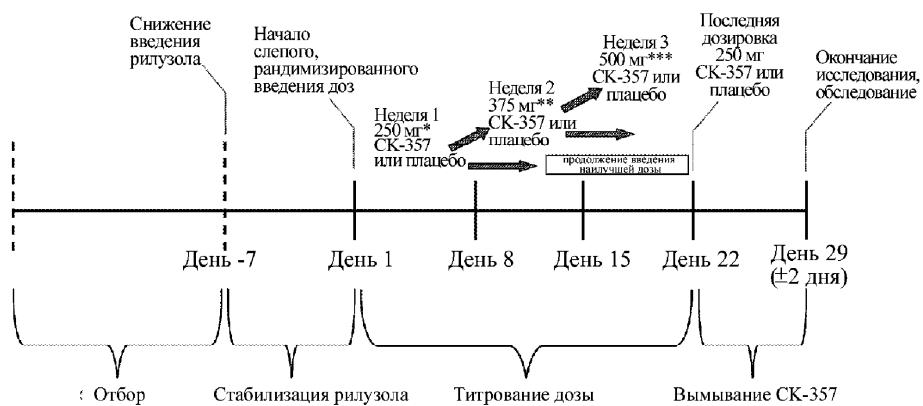


Фиг. 2



Фиг. 3

Диаграмма хода исследования



\*общая дневная доза 250 мг, вводимая как две дозы по 125 мг в день

\*\* общая дневная доза 375 мг, вводимая как 125 мг утром и 250 мг вечером

\*\*\* общая дневная доза 500 мг, вводимая как две дозы по 250 мг в день

Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2