

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046224**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.19</p> <p>(21) Номер заявки
202390452</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2023.02.27</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 38/05</i> (2006.01)
<i>A61K 47/14</i> (2017.01)
<i>A61K 47/26</i> (2006.01)
<i>A61K 47/38</i> (2006.01)
<i>A61P 25/22</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

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

- | | |
|---|---|
| <p>(43) 2024.02.15</p> <p>(96) 2023000037 (RU) 2023.02.27</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)</p> <p>(72) Изобретатель:
Захарова Екатерина Константиновна,
Глобенко Александр Александрович,
Владыкин Александр Львович (RU)</p> <p>(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)</p> | <p>(56) СОРОКИНА А.В. и др. Исследование хронической токсичности готовой лекарственной формы ГБ-115. Фармакокинетика и Фармакодинамика, 2019, № 4, с. 38, левый столбец, абзац 1
МУХИТДИНОВА М.И. и др. Влияние пищи на эффективность фармакотерапии. Наука и образование: сохраняя прошлое, создаём будущее. Сборник статей IX Международной научно-практической конференции, Часть 1, 2017, с. 197, абзац 4
КОЛИК Л.Г. и др. Экспериментальная фармакокинетика и фармакодинамика субстанций дипептидного анксиолитика ГБ-115. Экспериментальная и клиническая фармакология, 2015, Т. 78, № 11, с. 33, правый столбец, абзац 3
RU-C1-2709013
RU-C2-2663691
ИВАННИКОВА Е.В. и др. Исследование фармакокинетики и биодоступности в создании новых оригинальных лекарственных средств пептидной структуры и их оптимальных лекарственных форм. Фармакокинетика и Фармакодинамика, 2013, № 2, с. 12, левый столбец, абзац 3, правый столбец, последний абзац, с. 13, левый столбец, абзац 3
КУЛИК В.В. и др. Изучение востребованности информации об особенностях питания в период приема изучаемых лекарственных препаратов различными категориями потребителей. Современные проблемы управления и регулирования, 2016, с. 162, абзац 2, с. 171, абзацы 2, 5</p> |
|---|---|

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

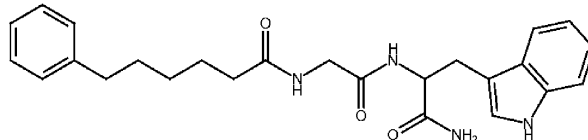
B1**046224****046224 B1**

Область техники

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

Уровень техники

Соединение амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана (ГБ-115) представляет собой синтетический дипептид, для которого известно применение в качестве антагониста холецистокининового рецептора (L.G. Kolik et al., Pharmacogenetic study of anxiolytic effects of new cholecystokinin receptor antagonists in animals with different levels of emotionality, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2003, V. 135, No. 5, p. 440-444).



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

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

Фармакокинетические исследования ГБ-115 опубликованы в работе S.S. Boyko et al., Experimental study of the pharmacokinetics of a tryptophan-containing dipeptide GB-115, Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2007, V. 144, No. 3, p. 312-313. Было установлено, что дипептид устойчив к ферментам плазмы крови и ЖКТ и характеризуется высокой биодоступностью в экспериментах *in vivo*. Фармакокинетика трёх лекарственных форм дополнительно была исследована в Е.В. Иванникова и др., Фармакокинетика трёх лекарственных форм нового дипептидного анксиолитика ГБ-115 для приема внутрь, Экспериментальная и клиническая фармакология, 2014, Т. 77, 7, с. 31-34. Другие композиции были испытаны в работе V.P. Zherdev et al., Preclinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Studies of Pharmaceutical Compositions of the Dipeptide Anxiolytic GB-115, Pharmaceutical Chemistry Journal, 2016, V. 50, No. 5, p. 323-327 и патенте RU 2602742 С2. Лекарственная форма с пленочным покрытием также раскрывается в патенте RU 2663691 С2.

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

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

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

Раскрытие сущности изобретения

Технический результат

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

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

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

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

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

Прием пищи является одним из наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на биодоступность лекарственных средств. На этапе всасывания лекарственного препарата в желудочно-кишечном тракте пища может изменять скорость растворения действующего вещества, значение pH в желудке и 12-перстной кишке, удельную площадь всасывания лекарственного средства за счет перераспределения химуса в просвете кишечника и другие физиологические параметры. Также лекарственный препарат может конкурировать с компонентами пищи за белки-переносчики и мембранные рецепторы, которые влияют на абсорбцию препарата. Помимо этого, содержащиеся в пище молекулы белков, жиров и углеводов могут образовывать комплексы с лекарственным средством, что также может изменять фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата. На этапе метаболизма в печени пищевые продукты могут как индуцировать, так и ингибировать ферменты системы цитохрома P450 и P-гликопротеина (А.А. Кирилук и Т.Л. Петрище, Особенности влияния пищевых продуктов и их компонентов на фармакологическую активность лекарственных средств. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики, 2017, 1, с. 51-63). Вышеописанные взаимодействия могут значительным образом изменять биодоступность вводимого препарата, что следует учитывать при разработке новых препаратов и особенно - их пероральных лекарственных форм.

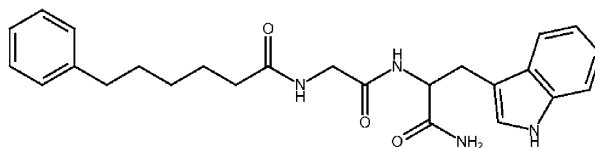
Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что применение амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана во время или после приема пищи для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в таком лечении, обеспечивает достижение указанного технического результата. Так, амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

варианте в качестве антифрикционного вещества используется стеарат магния.

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

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

Активное вещество:

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

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,0 мг

целлюлоза микрокристаллическая – 29,0 мг

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,5 мг

магния стеарат – 1,5 мг

Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана может находиться как в микронизированном, так и в кристаллическом состоянии. В предпочтительном варианте амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана находится в кристаллическом состоянии. В еще более предпочтительном варианте амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана представляет собой кристаллическую форму, описанную в I.S. Bushmarinov et al., Rietveld refinement and structure verification using Morse restraints, Journal of Applied Crystallography, 2012, V. 45, No. 6, p. 1187-1197.

Способ лечения.

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

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

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

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

Краткое описание чертежей

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

Осуществление изобретения

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

Пример 1. Исследование фармакокинетики.

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

В группу 1 (Натошак/Натошак/После приема пищи) вошли 5 мужчин и 8 женщин, в группу 2 (После приема пищи/После приема пищи/Натошак) вошли 6 мужчин и 7 женщин. Средний возраст добровольцев (среднее \pm стандартное отклонение [CO]) составил 29 ± 7 лет в группе 1 и 28 ± 5 лет в группе 2.

Все добровольцы являлись представителями европеоидной расы. Средний ИМТ добровольцев (среднее \pm CO) составлял $23,1 \pm 2,4$ кг/м в группе 1 и $23,0 \pm 2,4$ кг/м в группе 2.

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

Активное вещество:

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

Вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) – 67,0 мг

целлюлоза микрокристаллическая – 29,0 мг

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,5 мг

магния стеарат – 1,5 мг

В каждом периоде исследования фармакокинетики производили отбор 16 проб крови: непосредственно перед приемом исследуемого препарата (00:00) (Проба 0) и через 00:15, 00:30, 00:45, 01:00, 01:15, 01:30, 01:45, 02:00, 02:30, 03:00, 04:00, 05:00, 06:00, 08:00, 10:00 ч:мин после приема препарата. Образцы крови объемом 6 мл забирались в пробирки (вакутейнеры) с антикоагулянтом (K_2 ЭДТА). После отбора крови и до центрифугирования образцы крови хранились на ледяной бане (от 0 до 2°C). Образцы крови центрифугировали не позднее чем через 30 мин после взятия крови, в течение 10 мин при $3000 \times g$ и температуре $4 \pm 2^\circ C$. Все образцы полученной плазмы крови делили на две аликвоты. До отправки в лабораторию все образцы плазмы хранились в морозильной камере в исследовательском центре при контролируемой температуре $-70 \pm 10^\circ C$.

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

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

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

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

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

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

Примечания: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение;

* данные представлены в виде медианы и диапазона (минимум - максимум).

Относительная биодоступность амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана после однократного приема препаратов натощак [fasting] и после приема пищи составила: показатель степени абсорбции $\ln(AUC_{(0-t)})$ [fasting]/ $\ln(AUC_{(0-t)})$ [fed] (f) составил (среднее \pm CO) $88,042 \pm 42,328\%$, показатель скорости абсорбции $\ln(C_{max})$ [fasting]/ $\ln(C_{max})$ [fed] составил (среднее \pm CO) $95,571 \pm 38,272\%$.

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

шего вещества (показатель C_{\max}).

Пример 2. Исследование безопасности.

Безопасность исследуемого препарата оценивалась по следующим параметрам.

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

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

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

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

Во время исследования зафиксировано одно НЯ у одного добровольца - головная боль. НЯ было легкой степени тяжести, связь с исследуемым препаратом - возможная, завершилось выздоровлением и не потребовало медицинского вмешательства. Нежелательное явление наблюдалось после приема исследуемого препарата в режиме "После приема пищи". Таким образом, общая частота развития НЯ в данном исследовании составляет 3,8% (1/26). Клинически значимых отклонений со стороны жизненно важных показателей, результатов физикального обследования в ходе исследования не зарегистрировали. Все параметры ЭКГ и показатели лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) были в пределах нормальных референсных значений при проведении анализов на скрининге и при завершении исследования.

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

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

Пример 3. Исследование терапевтической эффективности.

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

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

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

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

Группа 4. 3 таблетки плацебо.

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

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

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

вспомогательные вещества:

лактозы моногидрат (сахар молочный) - 67,0 мг,

целлюлоза микрокристаллическая - 29,0 мг,

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) - 1,5 мг,

магния стеарат - 1,5 мг,

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

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

7. Применение амида N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана в виде пероральной лекарственной формы во время или после приема пищи в количестве 2 мг для лечения тревожных состояний у субъекта, нуждающегося в этом.

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

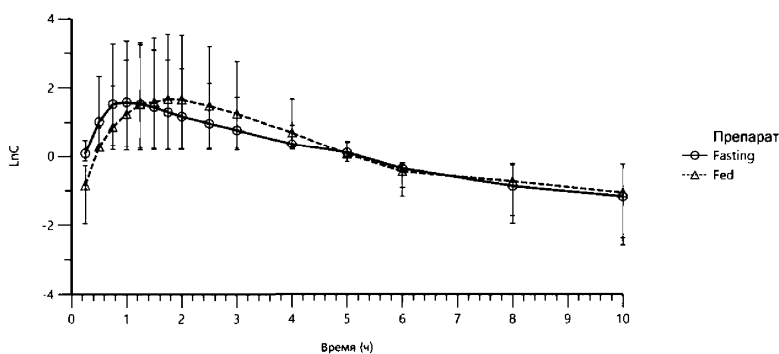
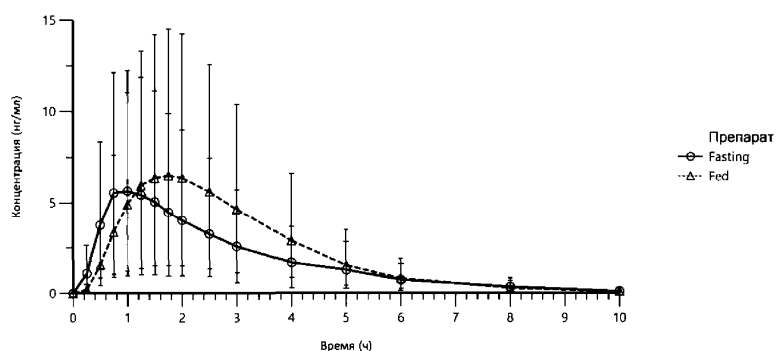
9. Применение по п.7, отличающееся тем, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана находится в кристаллическом состоянии.

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

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 6 мг.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 9 мг.

13. Способ по п.10, отличающийся тем, что амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана вводят указанному субъекту в количестве 2 мг 3 раза в сутки.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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