

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **048028**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2024.10.22**

(21) Номер заявки  
**202191715**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.12.16**

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

---

(54) **РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ LY3154207 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЦНС**

---

(31) **62/781,251; 62/904,048**

(32) **2018.12.18; 2019.09.23**

(33) **US**

(43) **2021.08.27**

(86) **PCT/US2019/066465**

(87) **WO 2020/131671 2020.06.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:  
**Биглан Кевин Майкл, Кайли  
Кристина Мари, Свенссон Чьелль  
Андерс Иван (US)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) **WO-A1-2017070068**

К. Biglan: "A D1 receptor positive allosteric modulator (LY3154207) enhances wakefulness in sleep deprived healthy volunteers (P3.6-041)/ Neurology", Neurology, 16 April 2019 (2019-04-16), pages 1-6, XP55673253, Retrieved from the Internet: URL:[https://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/P3.6-041](https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/P3.6-041) [retrieved on 2020-03-03] the whole document

(57) Изобретение относится к режимам дозирования и способам использования LY3154207, также описываемого как 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон, и/или его фармацевтических композиций для лечения дофаминергических нарушений центральной нервной системы. Дофаминергические нарушения ЦНС при использовании способов режимов дозирования включают болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ, LBD), сосудистую деменцию, шизофрению, СДВГ (ADHD), депрессию, аутизм, хроническую скелетно-мышечную боль, фибромиалгию, когнитивные нарушения, нарушения сна, избыточную дневную сонливость, нарколепсию, нарушение сна при сменной работе, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, ожирение и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргию, апатию и аддиктивные расстройства.

**B1****048028****048028****B1**

В изобретении предложены режимы дозирования и способы использования LY3154207, также описываемого как 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон, и/или его фармацевтических композиций для лечения дофаминергических нарушений центральной нервной системы. Дофаминергические нарушения ЦНС при использовании данных способов режимов дозирования включают болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ, LBD), сосудистую деменцию, шизофрению, СДВГ (ADHD), депрессию, аутизм, хроническую скелетно-мышечную боль, фибромиалгию, когнитивные нарушения, нарушения сна, избыточную дневную сонливость, нарколепсию, нарушение сна при сменной работе, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, ожирение и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргию, апатию и аддиктивные расстройства.

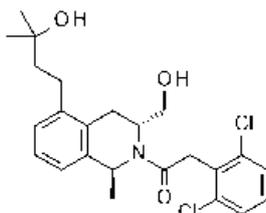
Болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ) представляет собой прогрессирующее заболевание головного мозга, при котором тельца Леви (аномальные отложения альфа-синуклеина) накапливаются в областях мозга, которые регулируют поведение, когнитивные функции и движение. БДТЛ является общим термином, который охватывает два родственных заболевания: деменцию при болезни Паркинсона (ДБП) и деменцию с тельцами Леви (ДТЛ). У людей с БДТЛ может быть затронут целый ряд признаков, включая когнитивные функции, движение, сон, настроение, поведение и вегетативную дисфункцию. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой хорошо известный пример дофаминергического нарушения ЦНС, возникающего в результате дисфункции и/или потери дофаминергических нейронов, и в результате чего происходит нарушение нормальной передачи сигналов дофамина. БП представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное двигательное расстройство из-за дегенерации дофаминергических нейронов в области черной субстанции головного мозга и образования телец Леви, что приводит к снижению уровня дофамина в стриатуме. БП проявляется тремором наряду с другими моторными симптомами (например, акинезией и брадикинезией, нарушением способности сохранять равновесие) и немоторными симптомами (например, когнитивными нарушениями, нарушениями сна, апатией и депрессией). Исполнительное функционирование, зрительно-пространственное распознавание, дефицит внимания, а также нарушения памяти и речи являются наиболее часто описываемыми доменами когнитивных функций, которые считаются связанными с фронтостриарной дофаминовой недостаточностью, при этом ранние признаки наблюдаются у 15-20% субъектов на момент постановки диагноза БП. Деменция, связанная с БП, встречается у 30% субъектов с БП, и ее распространенность увеличивается по мере прогрессирования заболевания, при этом пожизненный риск достигает 78%. Стандартом лечения БП является применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChEI), таких как ривастигмин, которые обеспечивают клиническую пользу в подгруппе субъектов с умеренной эффективностью, но могут быть связаны с побочными моторными эффектами. Ривастигмин в данное время является единственным одобренным препаратом для лечения деменции легкой и средней степени тяжести, связанной с болезнью Паркинсона. Следовательно, усовершенствованные способы лечения БП и когнитивных нарушений из-за ДБП, которые являются эффективными, безопасными и клинически хорошо переносимыми, остаются неудовлетворенной медицинской потребностью.

Недостаточность дофамина также наблюдается у субъектов с болезнью Альцгеймера (БА). БА представляет собой возрастное нейродегенеративное заболевание, которое приводит к медленному снижению когнитивных и поведенческих функций с характерным признаком потери памяти у субъектов. Доступные в данное время способы лечения БА имеют умеренную пользу для лечения когнитивных нарушений и ограниченную пользу или отсутствие пользы в отношении других симптомов у пациентов с БА легкой и средней степени тяжести, таких как бессонница, симптомы депрессии, бодрствование в дневное время, апатия, нарушение сна, ухудшение памяти, исполнительные функции (планирование/выполнение задач) и галлюцинации. Улучшение лечения БА и связанных с ним когнитивных нарушений, которые являются эффективными, безопасными и клинически хорошо переносимыми, также остаются неудовлетворенной медицинской потребностью.

Подтип дофаминового рецептора D1 (D1) представляет собой наиболее распространенный рецептор дофамина в центральной нервной системе и играет важную роль во многих функциях ЦНС, включая двигательную активность, удовлетворенность и когнитивные функции. Рецепторы D1 в префронтальной коре важны для когнитивных функций. Рецепторы D1 опосредуют высвобождение ацетилхолина в различных областях мозга, в частности, в гиппокампе, и рецепторы D1 на дендритных шипиках корковых нейронов имеют решающее значение для нормальной рабочей памяти, внимания и исполнительных функций. В течение многих лет пытались модулировать передачу сигналов дофамина при дофаминергических нарушениях ЦНС с помощью прямых агонистов рецептора D1, но различные агонисты рецептора D1 достигли не слишком большого успеха, поскольку отсутствие эффективности, безопасности, переносимости, включая крайне нежелательные нежелательные явления, ограничивали применимость таких агентов. Кроме того, агонисты D1 имеют колоколообразные кривые зависимости от дозы от дозы для конечных точек для когнитивных функций, что усложняет и затрудняет клиническое использование. Таким образом, предшествующие попытки разработать клинически применимые прямые

агонисты рецептора D1 были в значительной степени безуспешными из-за десенсibilизации рецептора, неблагоприятных свойств ВРМВ/ФК (ADME/ПК) и ограничивающих дозу побочных эффектов, таких как гипотензия. Эффективность дофаминовой терапии прямого действия также ограничена, отчасти из-за когнитивных нарушений, связанных с приемом высоких доз, риска судорог и развития толерантности. Таким образом, остается значительная неудовлетворенная потребность в безопасных, эффективных и клинически переносимых способах лечения болезни Паркинсона и других дофаминергических нарушений ЦНС.

LY3154207 представляет собой Положительный Аллостерический Модулятор дофаминового рецептора D1 (ПАМ D1, D1 ПАМ) и представляет собой потенциальное первое в своем классе средство для лечения деменции и других дофаминергических нарушений ЦНС. LY3154207 (регистрационный номер CAS 1638667-79-4) химически можно описать как 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон, и может быть структурно представлен как



Полезные формы LY3154207 включают кристаллическую форму (см. WO 2017/070068) и сокристаллическую форму, содержащую 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксibenзойную кислоту (регистрационный номер CAS 1638669-32-5) (см. WO 2014/193781). Как положительный аллостерический модулятор, также называемый "усилителем" подтипа дофаминового рецептора D1, LY3154207 является высокоселективным по отношению к D1. LY3154207 проявляет очень слабый прямой агонизм рецептора D1, активен только в присутствии дофамина и считается, что он зависит от эндогенного тонуса и подлежит нормальной регуляции по типу обратной связи. Таким образом, LY3154207 представляет собой инновационный фармакологический агент и подход к модуляции путей передачи сигналов D1 при БП, БА и других дофаминергических нарушениях ЦНС, при которых передача сигналов D1 может быть недостаточной.

LY3154207 имеет механизм действия, который отличается от других дофаминергических агентов, таких как прямые агонисты рецептора D1. LY3154207 связывается с недавно обнаруженным аллостерическим сайтом связывания на внутриклеточной петле 2 рецептора D1, при этом он увеличивает аффинность дофамина к рецептору D1. Поиск литературы на сегодняшний день показывает, что не было опубликовано данных о клинических исследованиях с участием людей для каких-либо агентов ПАМ D1. Из-за сложности дофаминергической передачи сигналов в нормальной физиологии и при клиническом проявлении заболевания, а также отсутствия клинических фармакологических рекомендаций со стороны ортостерических агонистов D1 остается важная неудовлетворенная потребность в клинических режимах дозирования ПАМ D1. В частности, остается неудовлетворенной потребность в клинических режимах дозирования LY3154207, которые обеспечивают комбинированный профиль эффективных, безопасных и клинически переносимых фармакологических эффектов, для использования при лечении БП, БА и других дофаминергических нарушений ЦНС.

В данном изобретении предложены клинические терапевтические режимы дозирования и способы использования LY3154207 и/или его фармацевтических композиций для применения при лечении дофаминергических нарушений центральной нервной системы. Дофаминергическое нарушение центральной нервной системы, как описано в данном документе, выбрано из группы, включающей болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию, шизофрению, СДВГ, депрессию, аутизм, хроническую скелетно-мышечную боль, фибромиалгию, когнитивные нарушения, нарушения сна, избыточную дневную сонливость, нарколепсию, нарушение сна при сменной работе, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, ожирение и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргию, апатию и аддиктивные расстройства. В режимах дозирования по данному изобретению и в контексте данного документа, LY3154207 представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон в любой форме и включает его кристаллические и сокристаллические формы, в частности сокристаллическую форму бензойной кислоты, и/или фармацевтические композиции содержащие данные агенты. В данном изобретении предложен способ использования LY3154207 при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, включающий введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции. В данном изобретении дополнительно предложен способ использования

LY3154207 при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, включающий введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

LY3154207 и родственное ПАМ D1 соединение, называемое в данном документе DPTQ, были изучены на приматах и/или людях в фазе I клинического исследования на здоровых добровольцах и пациентах с БП, и LY3154207 вошел в фазу II клинического исследования деменции при болезни Паркинсона (именуемой как "ПРИСУТСТВИЕ" (PRESENCE), NCT03305809). Исследования, включая те, что описаны в примере 1 (фаза I клинических исследований LY3154207) и примере 2 (Пространственная рабочая память у взрослых макак-резусов), привели к концепции, что LY3154207 при использовании в соответствии со схемами дозирования по данному изобретению может вызывать неожиданно заметное улучшение признаков и симптомов дофаминергических нарушений ЦНС, таких как лечение деменции при БП или БА, улучшение когнитивных функций и/или регулирование сна или аппетита. Таким образом, при использовании в соответствии с предложенными схемами дозирования LY3154207 обеспечивает средства для улучшения передачи сигналов дофамина D1 способом, который, как полагают, обеспечивает эффективный, безопасный и клинически переносимый терапевтический режим при различных дофаминергических нарушениях ЦНС.

Режимы дозирования по данному изобретению включают способы, которые обеспечивают неожиданные и непредсказуемые преимущества. В частности, пациенты с дофаминергическим нарушением ЦНС должны избегать значительной степени или риска развития бессонницы, тревожного возбуждения и/или нежелательных сердечно-сосудистых явлений, таких как повышение пульса и артериального давления, в то же время нуждаясь в преимуществах полезных действий LY3154207, таких как концентрация внимания, регуляция аппетита и/или прокогнитивный эффект или регуляция моторики. Неожиданно было обнаружено, что клинически полезные и желательные эффекты LY3154207 при дофаминергических нарушениях ЦНС, такие как прокогнитивные эффекты, восстановление двигательной функции, снижение аппетита, а также концентрация внимания или бодрость, фактически могут быть отделены от некоторых нежелательных явлений с помощью использования клинических режимов дозирования по данному изобретению.

Таким образом, в данном изобретении предложены определенные клинические режимы дозирования для ежедневного введения LY3154207, такие, что у пациента с дофаминергическим нарушением центральной нервной системы будет наблюдаться улучшение состояния признаков и симптомов его дофаминергического нарушения центральной нервной системы, избегая при этом других воздействий ПАМ D1, которые могли бы вытеснить эти клинические преимущества. Кроме того, в данном изобретении предложено длительное ежедневное введение LY3154207, так что пациент с дофаминергическим нарушением центральной нервной системы может дополнительно использовать либо более низкие, либо более высокие дозы LY3154207 в рамках режимов по данному изобретению, так что для конкретного пациента будет достигаться эффективное уменьшение симптомов, и при этом будут избегаться нежелательные явления.

Например, пациенты могут получить пользу от режима дозирования по данному изобретению, в котором эффекты бодрости и/или снижения аппетита могут быть максимизированы за счет применения более высоких доз, до 75 мг LY3154207 в день. В другом варианте реализации данного изобретения режим дозирования с низкой дозой до 15 мг LY3154207 в день предоставляет пациентам возможность получить пользу от эффектов улучшения когнитивных функций, и в то же время не испытывать чрезмерного стимулирования бодрствования, тревожного возбуждения и/или нежелательной потери аппетита. Как правило, режимы дозирования по данному изобретению предоставляют пациентам средства для получения пользы от активности ПАМ D1, избегая при этом некоторых нежелательных неблагоприятных сердечно-сосудистых воздействий, которые наблюдались клинически, и могут представлять мишень фармакологического воздействия для ПАМ D1 как класса. Кроме того, режимы дозирования по данному изобретению предоставляют средства для лечения пациентов с дофаминергическими нарушениями ЦНС, в то же время снижая риск лекарственного взаимодействия с ингибиторами Суp3A4.

Соответственно, в данном изобретении предложены режимы дозирования для перорального ежедневного введения LY3154207 пациенту, страдающему дофаминергическим нарушением центральной нервной системы, с использованием определенных конкретных доз LY3154207, которые подробно описаны ниже.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ использования LY3154207 при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, включающий введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ использования LY3154207 при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, включающий введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции.









В предпочтительном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования в соответствии с приведенными выше вариантами реализации данного изобретения, при этом пациент соответствует пересмотренным критериям MDS для БП и деменции от легкой до средней степени, что определяется снижением когнитивной функции с оценкой по шкале MoCA от 10 до 23.

В предпочтительном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования в соответствии с приведенными выше вариантами реализации данного изобретения, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.

В предпочтительном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования в соответствии с приведенными выше вариантами реализации данного изобретения, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы представляет собой ожирение.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту суточной дозы выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг и 75 мг LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту суточной дозы, выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг и 75 мг LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, шизофрении, СДВГ, депрессии, аутизма, хронической скелетно-мышечной боли, фибромиалгии, когнитивных нарушений, избыточной дневной сонливости, нарколепсии, нарушения сна при сменной работе, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, ожирения и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргии, апатии и аддиктивных расстройств.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, шизофрении, СДВГ, депрессии, аутизма, хронической скелетно-мышечной боли, фибромиалгии, когнитивных нарушений, избыточной дневной сонливости, нарколепсии, нарушения сна при сменной работе, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, ожирения и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргии, апатии и аддиктивных расстройств.





фармацевтическая композиция для использования при стимулировании снижения массы тела пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту суточной дозы выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг и 75 мг LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту суточной дозы, выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг и 75 мг LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, шизофрении, СДВГ, депрессии, аутизма, хронической скелетно-мышечной боли, фибромиалгии, когнитивных нарушений, избыточной дневной сонливости, нарколепсии, нарушения сна при сменной работе, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, ожирения и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргии, апатии и аддиктивных расстройств.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при лечении дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, которое включает введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы выбрано из группы, состоящей из болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, шизофрении, СДВГ, депрессии, аутизма, хронической скелетно-мышечной боли, фибромиалгии, когнитивных нарушений, избыточной дневной сонливости, нарколепсии, нарушения сна при сменной работе, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, ожирения и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргии, апатии и аддиктивных расстройств.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при





В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при стимулировании снижения массы тела пациента, которое включает введение указанному пациенту суточной дозы выбранной из группы, состоящей из 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 50 мг и 75 мг LY3154207 или его фармацевтической композиции.

В одном варианте реализации данного изобретения предложены LY3154207 или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для использования при стимулировании снижения массы тела пациента, которое включает длительное ежедневное введение указанному пациенту дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, при этом пациент проходит лечение в течение, по меньшей мере, 21 дня подряд.

Следует понимать, что следующие термины, упомянутые выше и во всем описании данного изобретения, если не указано иное, имеют следующие значения:

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" представляет собой среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активных агентов млекопитающим, например, людям.

"Доза" относится к заранее определенному количеству или единиц доз LY3154207, рассчитанных для получения желаемого терапевтического эффекта у пациента. Используемый в контексте данного документа термин "мг" относится к миллиграмму. Используемые в контексте данного документа предложенные диапазоны доз и дозы LY3154207 представляют собой массу активного фармацевтического ингредиента, 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанона, независимо от формы, в которой он предложен, такой как свободное основание, сокристаллическая форма или любой другой состав или форма. Предпочтительно стандартные дозы содержат 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксibenзойную кислоту в сокристаллической форме. Используемый в контексте данного документа термин "около" означает удовлетворительную близость к указанному числовому значению, такую как плюс или минус 10% от указанного числового значения.

Способы изготовления и приготовления LY3154207 и/или 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этан-1-она, известны в данной области техники и изложены, например, в WO 2014/193781 и/или WO 2017/070068. Способы приготовления LY3154207 и его сокристаллов, а также некоторых его приготовлений и дозированных лекарственных форм известны специалисту в данной области техники и описаны в WO 2014/193781 и WO 2017/070068. WO 2014/193781 описывает некоторые соединения 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ила как положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) рецептора дофамина 1 (D1), включая 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и сокристаллическую форму, содержащую 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон и 4-гидроксibenзойную кислоту, и их композиции. WO 2017/070068 описывает кристаллический 2-(2,6-дихлорфенил)-1-[(1S,3R)-3-(гидроксиметил)-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]этанон. LY3154207 предпочтительно приготавливают в виде фармацевтической композиции, которую вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения, включая пероральный, внутривенный и трансдермальный пути введения. Наиболее предпочтительно, указанные фармацевтические композиции предназначены для перорального введения. LY3154207 можно вводить отдельно или в форме фармацевтической композиции с фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. Во всем описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, предполагается, что композиции также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов. Такие фармацевтические композиции и способы их приготовления известны в данной области техники (см., например, *The Science and Practice of Pharmacy*, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012). В приготовлении LY3154207 обычно смешивают с эксципиентом, разбавляют эксципиентом или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумажного пакета или другой емкости. Если эксципиент служит в качестве разбавителя, то он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, приготовления могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, гелей, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков. Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Приготовления могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие

как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Соединения по данному изобретению могут быть введены в приготовление таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники. Специалист в области приготовления препаратов может легко выбрать правильную форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения и/или его формы, расстройства или состояния, подлежащего лечению, стадии расстройства или состояния и других соответствующих обстоятельств. В таблице ниже представлены примеры выбранных стандартных дозированных форм, предложенных в виде таблеток для перорального введения в соответствии с режимами дозирования по данному изобретению. Специалист в данной области техники может использовать данные примеры вместе с хорошо известными способами приготовления для получения дополнительных приготовлений и/или стандартных дозированных форм.

Стандартная Доза (мг LY3154207, активный ингредиент)	1	3	5	10	25	30	50	75
Компонент	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг	мг
Сокристал LY3154207- Бензойная Кислота (мг)	1,3	3,9	6,5	13,1	32,7	39,2	65,3	98
Микрокристаллическая Целлюлоза	116,8	112,3	109,7	126,4	81,1	142,8	162,2	243,3
Кроскармеллоза Натрия	6,3	6,3	6,3	7,5	6,3	10	12,5	18,8
Стеарилфумарат Натрия	0,6	2,5	2,5	3	2,5	4	5	7,5
Диоксид Кремния	0	0	0	0	2,5	4	5	7,5
Масса Ядра Таблетки (мг):	125	125	125	150	125	200	250	375
Покрытие:	4	5	5	6	5	8	10	15

Стандартные дозы по данному изобретению приготавливают в виде фармацевтических композиций, вводимых любым путем, который делает соединение биодоступным, предпочтительно такие композиции предназначены для перорального введения. Используемые в контексте данного документа термины "введение" или "вводить" включает процедуру, при которой пациент самостоятельно вводит LY3154207, и/или при которой LY3154207 вводит другой человек, и/или при которой пациента инструктируют и/или предписывают прием LY3154207 в соответствии с конкретным режим. Предпочтительно LY3154207 вводят утром. Предпочтительно указанные стандартные дозы LY3154207 принимают один раз в день, на что указывает использование в данном документе термина "в день". Предпочтительно LY3154207 принимают ежедневно. Используемый в контексте данного документа термин "ежедневное введение" включает введение LY3154207 в виде конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения положительного эффекта от длительного и регулярного приема LY3154207 в указанных дозах. В частности, "ежедневное введение" включает введение каждый день последовательно в течение, по меньшей мере, двадцати одного дня подряд или до тех пор, пока это будет необходимо для предотвращения у пациентов признаков и симптомов дофаминергического нарушения ЦНС. Если пациент иногда пропускает день, то он может просто возобновить введение на следующий день, указанный для введения, и такой случай будет продолжать представлять "ежедневное введение". Используемый в контексте данного документа термин "ежедневно" означает, что LY3154207 вводится один раз в каждый 24-часовой период или один раз в каждый календарный день. Используемый в контексте данного документа термин "ежедневно" означает, что LY3154207 вводят на постоянной непрерывной основе, при этом введение включает, как используется в данном документе, вариант, когда пациенту вводятся дозы и/или когда пациенту предписывают принимать дозы как часть схемы лечения. Когда способы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные стадии процесса, процессы также состоят по существу из или состоят из перечисленных стадий процесса. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не важен, если при этом изобретение может быть реализовано. Кроме того, две или более стадий или действий могут быть проведены одновременно.

Используемый в контексте данного документа термин "пациент" относится к человеку, и пациенты, которые проходят лечение с помощью данных режимов дозирования, являются пациентами с дофаминергическим нарушением ЦНС и, как таковые, имеют общие этиопатологические аспекты, при которых известно, что нарушения передачи сигналов дофамина вносят вклад в данные заболевания. Используемые в контексте данного документа дофаминергические нарушения ЦНС включают, но не ограничиваются ими, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь диффузных телец Леви (БДТЛ), сосудистую деменцию, шизофрению, СДВГ, депрессию, аутизм, хроническую скелетно-мышечную боль, фибромиалгию, когнитивные нарушения, нарушения сна, избыточную дневную сонливость, нарколепсию, нарушение сна при сменной работе, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, ожирение и нарушения регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргию, апатию и аддиктивные расстройства. Идентификация пациентов с данными дофаминергическими нарушениями ЦНС может быть достигнута общепринятыми способами, известными специалисту в данной области техники.

В вариантах реализации данного изобретения пациент представляет собой человека, у которого был диагностирован медицинский риск, состояние или нарушение, такого как дофаминергическое нарушение ЦНС, нуждающегося в лечении с использованием режима дозирования, описанного в данном документе. В тех случаях, когда расстройства, которые можно лечить с помощью способов по данному изобретению, известны по установленным и принятым классификациям, например БА, БП, БДТЛ, их классификации могут быть найдены в разных хорошо известных медицинских источниках. Например, в настоящее время 5-е изд. Диагностического и статистического руководства по психическим нарушениям (DSM-5) предоставляет диагностический инструмент для идентификации многих нарушений, описанных в данном документе. Кроме того, классификация многих расстройств, описанных в данном документе, представлена в Международной классификации болезней, десятая редакция (ICD-10). Специалист в данной области техники поймет, что существуют альтернативные номенклатуры, нозологии и системы классификации для расстройств, описанных в данном документе, включая те, которые описаны в DSM-5 и ICD-10, и что системы терминологии и классификации развиваются с развитием медицинской науки. Когнитивные нарушения у субъектов с болезнью Паркинсона обычно называют нейрокогнитивным расстройством. Диагностические критерии в DSM-5 (5-е изд. Диагностического и статистического руководства по психическим нарушениям) описывают свидетельства значительного снижения когнитивных функций по сравнению с предыдущим уровнем продуктивности (беспокойство индивидуума или осведомителя, задокументированное нейропсихологическим тестированием), и при этом когнитивные расстройства могут мешать или не мешать независимости в повседневной деятельности. Это квалифицируется как серьезное или легкое нейрокогнитивное расстройство. Используемый в контексте данного документа термин "снижение массы тела" относится к снижению массы тела и/или к постоянному контролю массы тела, при котором лечение способствует поддержанию массы тела в желаемом диапазоне.

В контексте данного документа подразумевается, что термины "лечение" и/или "лечить" относятся ко всем процессам, которые могут приводить к замедлению, прерыванию, сдерживанию, контролированию или прекращению прогрессирования существующего нарушения и/или его симптомов, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов.

Лечащий врач-диагност, как специалист в данной области техники, может легко определить дозу, выбранную из режимов дозирования, предложенных в данном документе, наблюдая за результатами, полученными в результате лечения. При определении конкретной дозы LY3154207 из режимов дозирования по данному изобретению учитывается ряд факторов, включая, но не ограничиваясь этим, дофаминергическое нарушение ЦНС, которым страдает пациент, массу тела, возраст и общее состояние здоровья пациента; степень поражения или тяжесть расстройства; реакцию отдельного пациента; использование других сопутствующих лекарственных средств; и другие соответствующие обстоятельства.

Режим дозирования по данному изобретению может использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые используются для лечения/профилактики/подавления или облегчения дофаминергического нарушения ЦНС. Такое другое лекарство(а) можно вводить обычно используемым способом и в обычно используемом количестве, одновременно или последовательно с LY3154207. Например, другие активные ингредиенты, эффективные при лечении болезни Паркинсона, которые можно комбинировать с LY3154207, включают, но не ограничиваются ими: (а) предшественники дофамина, такие как леводопа; мелеводопа и этилеводопа; и (б) агонисты дофамина, включая прамипексол, ропинирол, апоморфин, ротигогин, бромокриптин, каберголин и перголид.

#### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1 - дизайн исследования НВЕА, исследование однократной нарастающей дозы положительного аллостерического модулятора рецептора D1 LY3154207, с участием здоровых добровольцах.

<sup>a</sup> Обзор безопасности осуществляли после введения каждого уровня дозы до последующего повышения дозы. <sup>b</sup> Повышение дозы было прекращено на 200 мг из-за реакций со стороны сердечно-

сосудистой системы. СМЖ=спинномозговая жидкость; LY=LY3154207; ПБО=плацебо; ФК=фармакокинетика.

Фиг. 2 - НВЕВ, фаза 1, с однократным введением препарата, рандомизированное, плацебо-контролируемое, неполное перекрестное исследование, состоящее из 4 частей, с участием лишенных сна здоровых субъектов мужского пола (n=17). Влияние однократной дозы LY3154207 на состояние бодрствования, измеренное с помощью множественного теста латентности ко сну (МТЛС) с участием лишенных сна здоровых субъектов мужского пола. Латентный период сна представляет собой время от начала МТЛС до первого обнаружения сна (в минутах). Если субъект не спал в течение периода МТЛС, регистрировался латентный период сна 20 мин. ДИ=доверительный интервал; наименьший квадрат=способ наименьших квадратов; МТЛС=множественный тест латентности ко сну.

Фиг. 3 - дизайн исследования НВЕС, исследование многократных возрастающих доз LY3154207, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с многократным введением возрастающих доз, исследование на параллельных группах с участием здоровых субъектов (часть А) и участников с БП (часть В), которые получали однократные суточные дозы LY3154207 (15, 30, 75 или 150 мг в части А и до 75 мг в части В) или плацебо в течение 14 дней.

<sup>a</sup> Исследование каждой когорты с возрастающей дозой начинали только после анализа данных по безопасности, по меньшей мере, на День 7 из предыдущей когорты. <sup>b</sup> Участники с БП в когорте 6 получали титруемые дозы для определения влияния данного режима дозирования (например, Дни 1-3: 15 мг; Дни 4-6: 30 мг и Дни 7-14: 75 мг) на реакции со стороны сердечно-сосудистой системы. Примечание: Все когорты получали дозу в течение 14 дней. ОКИ=отдел клинических исследований; LY=LY3154207; ПБО=плацебо; БП=болезнь Паркинсона; Р=рандомизировано.

Фиг. 4 - исследование НВЕС, моторные симптомы у пациентов с БП при 14-дневном лечении с использованием LY3154207. Оценку двигательной активности для участников с БП, получавших LY3154207, сравнивали с оценкой для участников, получавшими плацебо, с использованием шкалы MDS-UPDRS Часть III. Когорта 5 (LY 75 мг), когорта 6 (титрование LY 75 мг) (участники с БП в когорте 6 получали 15 мг в Дни 1-3 и 30 мг в Дни 4-6), когорта 5/6 (ПБО).

Фиг. 5 - пространственная рабочая память у взрослой макаки-резус: однократное введение наполнителя, данные для группы из 10 животных, наполнитель вводили в День 1.

Фиг. 6 - пространственная рабочая память у взрослой макаки-резус: однократное введение DPTQ в дозе 2,5 мг/кг.

Фиг. 7 - пространственная рабочая память у взрослой макаки-резуса: влияние повторной дозы DPTQ 2,5 мг/кг в День 5.

Фиг. 8 - пространственная рабочая память у взрослой макаки-резус: влияние DPTQ при введении в низкой дозе равной 0,1 мг/кг.

Фиг. 9 - пространственная рабочая память у взрослых макак-резусов: влияние дозы 1,0 мг/кг DPTQ на пространственную рабочую память.

Пример 1. Клинические исследования LY3154207, фаза I.

LY3154207 в данное время находится в фазе 2 клинического исследования при лечении болезни диффузных телец Леви (NCT03305809). Предыдущие данные 3 завершенных клинических фармакологических исследований фазы I LY3154207, исследований НВЕА, НВЕВ и НВЕС, предоставляют доказательства концепции использования LY3154207 для лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента, включая введение указанному пациенту доза от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции.

НВЕА представляет собой исследование однократной нарастающей дозы положительного аллостерического модулятора LY3154207 рецептора D1 с участием здоровых добровольцев. Исследование НВЕА направлено на определение безопасности, переносимости, а также фармакокинетики (ФК) в целевых органах и периферических тканях однократных возрастающих доз LY3154207 у здоровых субъектов. Исследование НВЕВ направлено на оценку влияния однократной дозы LY3154207 на латентный период сна у здоровых субъектов мужского пола, лишенных сна, по результатам множественного теста латентности ко сну (МТЛС). НВЕА представляет собой фазу 1, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, состоящее из 2 частей, с участием здоровых мужчин или женщин. Часть А имеет 3-периодный перекрестный план исследования с 2 чередующимися когортами с нарастающей однократной дозой, и субъекты были рандомизированы на прием LY3154207 (n=6) или плацебо (n=3) в каждой когорте в каждый период дозирования. Часть В имеет однопериодный план исследования с 2 когортами с однократным приемом и с отбором образцов спинномозговой жидкости (СМЖ), и в каждой когорте пациенты были рандомизированы на прием LY3154207 (n=8) или плацебо (n=4). План исследования представлен на фиг. 1.

НВЕА. Часть А - исследование однократной нарастающей дозы (ОНД, SAD).

Данное исследование представляет собой фазу 1, ОНД, перекрестный план исследования LY3154207 с участием здоровых субъектов, проведенный в 2 чередующихся когортах с увеличением дозы. Субъектам вводят дозы 25 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг и 200 мг или плацебо. Оцениваемые параметры

безопасности включают нежелательные явления (НЯ), лабораторные исследования безопасности, показатели жизненно важных функций, амбулаторный мониторинг артериального давления (АМАД, АВРМ) и электрокардиограмму (ЭКГ). Субъекты предоставляют образцы крови после введения дозы препарата для измерения концентрации LY3154207 в плазме для оценки ФК.

В исследование было включено восемнадцать субъектов, из которых 17 завершили исследование. Средний возраст субъектов (SD) составлял 33,6 (13,0), 16 субъектов были мужчинами (89%) и 16 были представителями европеоидной расы (89%). Один субъект выбыл из исследования из-за чувства тревоги после приема дозы 150 мг. В общей сложности зафиксировано 111 НЯ, возникших в ходе лечения, и в основном они были легкими (101/111). Бессонница, снижение аппетита, чувство тревоги, головокружение, головная боль, тошнота, боль в верхней области живота и дисгевзия были наиболее частыми НЯ, и большинство (69/111) возникали при дозах  $\geq 100$  мг. Дозозависимый сигнал об учащении пульса и артериального давления наблюдался и возвращался к норме через 24 часа.  $C_{max}$  и AUC были пропорциональны введенной дозе. Медиана  $t_{max}$  и  $t_{1/2}$  составляла приблизительно 2-3 и 12 ч, соответственно. Выведение с мочой введенной дозы LY3154207 составило 0,02%. В диапазоне доз 25-200 мг LY3154207 демонстрирует приемлемый профиль безопасности и линейный профиль ФК. Эти данные фазы I с участием здоровых добровольцев предполагают, что режимы дозирования по данному изобретению могут обеспечивать эффекты снижения аппетита у субъектов с дофаминергическими нарушениями центральной нервной системы или у здоровых субъектов. Данные, указывающие на дозозависимый сигнал об увеличении пульса и артериального давления, также указывают на то, что режимы дозирования по данному изобретению могут обеспечить улучшенную комбинацию эффективности, безопасности и клинической переносимости во время использования LY3154207, что может предотвратить и/или минимизировать данные нежелательные эффекты. LY3154207 хорошо переносился с увеличением НЯ, связанных с центральной активацией, при дозах  $\geq 75$  мг. В НВЕА Часть А нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, возникали в основном при дозах  $\geq 100$  мг и были в основном легкими. В НВЕА Часть В НЯ, связанные с лечением, наблюдались только при приеме 75 мг (25% пациентов), и все они были легкими: повышение активности, чувство тревоги, снижение аппетита и головокружение. Серьезных или тяжелых НЯ не было выявлено. LY3154207 вызывал дозозависимое повышение артериального давления и частоты пульса при амбулаторном мониторинге артериального давления (АМАД) с сохранением суточного ритма. Дозозависимое повышение систолического и диастолического артериального давления и частоты пульса наблюдалось при АМАД, достигая пика между 4 и 12 ч после введения дозы и в основном возвращалось в норму в течение 24 ч. Основываясь на АМАД, оценки разницы средних значений, определенных способом наименьших квадратов в период времени от 4 до 8 ч, для LY3154207 200 мг по сравнению с плацебо составили 32 удара в минуту (уд/мин) для частоты пульса и 14 мм рт. ст. и 10 мм рт. ст. для систолического и диастолического артериального давления, соответственно. Результаты представлены в табл. А.

Таблица А

НВЕА Часть А	Плацебо (N=18)	LY 25 мг (N=6)	LY 75 мг (N=6)	LY 100 мг (N=8)	LY 150 мг (N=9)	LY 200 мг (N=6)
НЯ, связанные с лечением, n (%) [явления]	5 (27,8) [6]	1 (16,7) [1]	4 (66,7) [8]	6 (75,0) [17]	8 (88,9) [34]	5 (83,3) [18]
Бессонница <sup>a</sup>	0	0	1 [1]	4 [4]	3 [3]	3 [3]
Снижение аппетита <sup>a</sup>	1 [1]	0	1 [1]	1 [1]	3 [3]	2 [2]
Чувство тревоги <sup>a</sup>	0	0	0	2 [2]	3 <sup>b</sup> [4]	1 [1]
НВЕА Часть А	Плацебо (N=18)	LY 25 мг (N=6)	LY 75 мг (N=6)	LY 100 мг (N=8)	LY 150 мг (N=9)	LY 200 мг (N=6)
Головокружение <sup>a</sup>	0	0	2 [2]	1 [1]	2 [2]	1 [1]
Тошнота <sup>a</sup>	1 [1]	0	0	0	2 [2]	2 [2]
Дисгевзия <sup>a</sup>	0	0	0	2 [2]	2 [2]	0
Увеличение активности <sup>a</sup>	0	0	0	1 [1]	1 [1]	1 [1]
Чувство жара <sup>a</sup>	0	0	0	1 [1]	1 [1]	1 [1]
Цефалгия <sup>a</sup>	0	0	1 [1]	0	2 [2]	0
<sup>a</sup> Связанные с лечением НЯ у ≥3 субъектов. <sup>b</sup> Один субъект досрочно выбыл из исследования из-за НЯ чувства тревоги после приема 150 мг LY3154207. НЯ=нежелательное явление; LY=LY3154207.						

Дозы LY3154207 ≤75 мг обладали допустимыми безопасностью и переносимостью. LY3154207 вызывал дозозависимое повышение артериального давления и частоты пульса, измеряемых с помощью АМАД, с сохранением суточного ритма.

НВЕА. Часть В - спинномозговая жидкость.

НВЕА часть В представляет собой исследование фармакокинетического (ФК) профиля в спинномозговой жидкости (СМЖ) и плазме крови после однократного приема LY3154207 здоровыми добровольцами. Целью исследования является определение ФК профиля LY3154207 в СМЖ и плазме крови в исследовании однократной дозы с участием здоровых добровольцев. Данное исследование состояло из 2 когорт в однопериодном, плацебо-контролируемом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с параллельными группами, с использованием однократной дозы. Субъекты были рандомизированы на группы по 25 и 75 мг и прошли серийный отбор образцов крови и СМЖ за 2 ч до введения дозы и через 24 ч после введения дозы для измерения концентраций LY3154207. В исследовании приняли участие двадцать четыре субъекта, и все они завершили исследование. Средний возраст субъектов (SD) составлял 29,4 (9,8), 22 субъекта были мужчинами (92%) и 22 были представителями европеоидной расы (92%). Концентрации LY3154207 в СМЖ определялись до 8 ч после введения дозы 25 мг и до 24 ч после введения дозы 75 мг. При каждой дозе около 1% от общей экспозиции LY3154207 в плазме крови было доступно в СМЖ. При дозах 25 и 75 мг проникновение LY3154207 в центральные органы было подтверждено измерением LY3154207 в СМЖ, что

свидетельствует в пользу его использования в соответствии с режимами дозирования по данному изобретению при дофаминергических нарушениях ЦНС. LY3154207 продемонстрировал линейную ФК в плазме крови и свидетельство проникновения в центральные органы. LY3154207 продемонстрировал линейную ФК в плазме крови со средним временем достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) около 2-3 ч, конечный период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) около 12 ч, наблюдаемым клиренсом ( $CL/F$ ) 19-25 л/ч в зависимости от доз, и незначительное выведение почками. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ) увеличивалась пропорционально дозе LY3154207 от 25 до 200 мг. В СМЖ медиана  $t_{max}$  для LY3154207 составляла 3-4 ч, а  $t_{1/2}$  составляло 8 ч. Около 1% от общей экспозиции LY3154207 в плазме крови было доступно в СМЖ с соотношением СМЖ/несвязанная форма в плазме 0,3. Таким образом, проникновение LY3154207 в центральные органы было подтверждено с помощью ФК в СПЖ при дозах 25 и 75 мг в НВЕА часть В.

НВЕВ, фаза 1, исследование латентного периода сна с участием здоровых добровольцев.

Дозозависимые нежелательные явления активации также наблюдались в исследовании однократной нарастающей дозы. Для определения влияния однократной дозы LY3154207 изучали состояние бодрствования, измеряемое с помощью множественного теста латентности ко сну (МТЛС) у лишенных сна здоровых субъектов мужского пола. НВЕВ представляло собой фазу 1, с однократным введением препарата, рандомизированное, плацебо-контролируемое, неполное перекрестное исследование, состоящее из 4 частей, с участием лишенных сна здоровых субъектов мужского пола ( $n=17$ ). Субъекты были рандомизированы для получения однократной дозы либо LY3154207 15, 30 или 75 мг, либо плацебо (двойное слепое исследование), либо модафинила (исследование с открытым контролем). В каждый период субъекты лишались сна приблизительно на 26 ч перед введением дозы и приблизительно через 12 ч после введения дозы. МТЛС проводился каждые 2 ч до 10 ч после введения дозы. Анализ, основанный на смешанной модели повторных измерений, включал лечение, период, время и зависимость эффекта лечения от времени как фиксированные эффекты, и субъект как случайный эффект; общий латентный период сна представлял собой среднее значение из 4 латентных периодов сна после приема дозы. Все субъекты рандомизированы для получения 4 из 5 доступных однократных доз (15, 30, 75 мг LY3154207, плацебо или модафинила 200 мг), при этом все субъекты получали плацебо. Период вымывания составляет, по меньшей мере, 7 дней. МТЛС представляет собой первичную оценку бодрствования. Вторичные результаты включают Каролинскую шкалу сонливости (KSS), ЭЭГ и эффективность выполнения простой задачи на реакцию. Образцы крови собирали для измерения концентраций LY3154207 и модафинила в плазме крови. Семнадцать субъектов включены в исследование и получают, по меньшей мере, одну дозу исследуемого лекарственного средства, при этом шестнадцать субъектов проходят все 4 периода испытания. Дозозависимое увеличение МТЛС наблюдается при разнице средних значений, определенных способом наименьших квадратов (ДИ 95%), по сравнению с плацебо: 5,2 мин (3,3, 7,1) для 75 мг, 3,2 мин (1,4, 5,1) для 30 мг, 1,3 мин (-0,6, 3,2) для 15 мг, как изображено на фиг. 2. LY3154207 также продемонстрировал дозозависимое повышение концентрации внимания, измеренное с помощью использования Каролинской шкалы сонливости. ФК является линейной с  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  около 3 и 9 ч в диапазоне доз. Данные результаты представлены на фиг. 2. LY3144207 увеличивает бодрствование у лишенных сна здоровых добровольцев, что предоставляет клинические доказательства взаимодействия с рецептором D1 и, как следствие, стимулирования бодрствования в фазе 1 исследования латентного периода сна (НВЕВ). Таким образом, фармакодинамическая активность в центральных органах подтверждена дозозависимым увеличением бодрствования. НВЕВ Фаза I, исследование латентного периода сна с участием здоровых добровольцев демонстрирует, что LY3154207 улучшает бодрствование дозозависимым образом у лишенных сна здоровых мужчин, свидетельствуя в пользу использования LY3154207 при расстройствах, связанных с чрезмерной дневной сонливостью и другими дофаминергическими нарушениями центральной нервной системы, в соответствии с режимами дозирования по данному изобретению.

НВЕС. Исследование многократных нарастающих доз LY3154207.

В данном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с многократными нарастающими дозами в параллельных группах, НВЕС, здоровые субъекты (часть А) и участники с БП (часть В) получали однократные ежедневные дозы LY3154207 (15, 30, 75 или 150 мг в части А и до 75 мг в части В) или плацебо в течение 14 дней, как представлено на фиг. 3.

Результаты исследования включали 24-часовой амбулаторный мониторинг артериального давления (АМАД), нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), и оценку ФК у здоровых субъектов и участников с БП, а также Унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона Международного общества изучения расстройств движений (MDS-UPDRS) для оценки влияния LY3154207 на двигательную функцию у участников с БП. Целью было изучить безопасность, переносимость и фармакокинетику (ФК) многократного перорального ежедневного приема LY3154207 у здоровых субъектов (часть А) и у участников с БП (часть В).

Исследование НВЕС, часть А. Результаты исследования когнитивных функций из фазы 1 у здоровых добровольцев и двигательные симптомы у пациентов с БП при 14-дневном лечении с использованием LY3154207.

У здоровых субъектов и участников с БП, НЯВЛ в основном были легкими без тяжелых или серьезных НЯВЛ или НЯВЛ, приводящих к прекращению лечения. У участников с БП, получавших LY3154207, нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, включали боль в верхней части живота (n=1), зрительные галлюцинации (n=1), головную боль (n=1) и гипестезию (n=1). У здоровых субъектов частота НЯВЛ показала дозозависимое увеличение после многократного введения LY3154207. У здоровых субъектов, получавших LY3154207, распространенными НЯ, связанными с лечением (в основном при дозе 150 мг), были бессонница (n=4), головокружение (n=3), нервозность (n=3), palpitation (n=3) и тошнота (=2). У участников с БП влияние LY3154207 на жизненно важные показатели было менее очевидным, чем у здоровых субъектов. Результаты представлены в табл. В. Многократные ежедневные дозы LY3154207 до 150 мг для здоровых субъектов и до 75 мг для участников с БП хорошо переносились. Первоначальное увеличение САД, ДАД и частоты пульса, наблюдавшееся при начальном введении LY3154207, продемонстрировало аккомодацию с повторным дозированием как у здоровых субъектов, так и у участников с БП, хотя эффект аккомодации был менее заметным у участников с БП. Свойства ФК LY3154207 в целом были сходными у здоровых субъектов и участников с БП, хотя у участников с БМ наблюдалось небольшое увеличение воздействия LY3154207.

Таблица Б

	Здоровые Субъекты					Участники с БП				
	ПБО (N=12)	LY 15 мг (N=9)	LY 30 мг (N=9)	LY 75 мг (N=9)	LY 150 мг (N=9)	Всего (N=48)	ПБ О (N=8)	LY 75 мг (N=9)	Титров ание <sup>a</sup> LY 75 мг (N=8)	Всего (N=25)
Субъекты с ≥1 НЯВЛ, n (%)	5 (41,7)	4 (44,4)	5 (55,6)	3 (33,3)	8 (88,9)	25 (52,1)	3 (37,5)	6 (66,7)	5 (62,5)	14 (56,0)
Количество НЯВЛ	5	6	5	6	35	57	5	14	7	26
Легкое	5	6	5	6	35	57	4	13	6	23
Умеренное	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
<sup>a</sup> Участники с БП получали титруемые дозы: Дни 1-3: 15 мг; Дни 4-6: 30 мг; и Дни 7-14: 75 мг. LY=LY3154207; ПБО= плацебо; БП= болезнь Паркинсона; НЯВЛ=нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.										

Как представлено на фиг. 4, Участники с БП, получавшие LY3154207, продемонстрировали более устойчивое улучшение по подшкале оценки двигательной активности, чем те, кто получал плацебо, как было измерено с помощью шкалы MDS-UPDRS часть III, что предполагает потенциальную эффективность для моторных симптомов при БП.

Параметры ФК LY3154207 у здоровых субъектов и участников с БП демонстрируют дозозависимое увеличение воздействия и минимальное накопление при повторном введении доз препарата. Воздействие LY3154207 на здоровых субъектов и участников с БП на День 14 после введения LY3154207 в дозе 75 мг демонстрирует увеличение C<sub>max</sub> и AUC (0-24) на 25% и 42%, соответственно, у участников с БП.

Таблица С

	Здоровые Субъекты (День 14)				Участники с БП (День 14)	
	LY 15 мг (N=9)	LY 30 мг (N=9)	LY 75 мг (N=9)	LY 150 мг (N=9)	LY 75 мг (N=8)	Титрование <sup>a</sup> LY 75 мг (N=8)
$C_{max}$ , нг/мл	66,2	149	307	500	335	400
$t_{max}$ , часы, медиана	2,0	2,0	2,0	3,0	2,0	2,5
$AUC_{(0-24)}$ , нг·ч/мл	492	1240	2220	4350	3050	3680
$CL_{ss}/F$ , л/ч	30,5	24,2	33,8	34,5	24,6	20,4
$R_A C_{max}^b$	1,18	1,12	1,13	0,92	1,05	НР
$R_A AUC_{(0-24)}^b$	1,34	1,03	0,99	0,93	1,06	НР
$CL_r$ , л/ч	НР	0,0036	0,0024	0,0034	НР	НР

<sup>a</sup> Участники с БП получали титруемые дозы: Дни 1-3: 15 мг; Дни 4-6: 30 мг и Дни 7-14: 75 мг.

<sup>b</sup> Коэффициент накопления составлял День 14: День 1.

Примечание: все приведенные в таблице значения являются средними геометрическими, если не указано иное.  $AUC_{(0-24)}$ —площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 ч;  $CL_r$ —почечный клиренс;  $CL_{ss}/F$ —наблюдаемый общий клиренс лекарственного средства в стабильном состоянии, рассчитанный после внесосудистого введения;  $C_{max}$ —максимальная концентрация лекарственного средства; LY=LY3154207; НР=не рассчитывалось; БП=болезнь Паркинсона;  $R_A$ —коэффициент накопления (День 14: День 1);  $t_{max}$ —время достижения максимальной концентрации лекарственного средства.

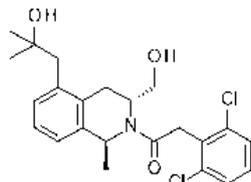
По тесту замены символов цифрами (ТЗЦ, DSST) - оценки во всех группах (включая плацебо) со временем улучшаются, при этом наибольшее улучшение оценки по сравнению с исходным уровнем наблюдалось на День 13, что свидетельствует о том, что эффект обучения все еще присутствует на День 13. Доза LY3154207 15 мг, самая низкая испытанная доза LY, неожиданно показала самое высокое среднее отклонение от исходного уровня в обеих временных точках после введения дозы. Тест на заучивание списка слов Хопкинса (HVLТ) предоставил некоторые доказательства обратной зависимости доза-ответ, при этом 15 мг LY3154207 дали наибольшее среднее улучшение по сравнению с исходным уровнем. Эти данные фазы 1 с участием здоровых добровольцев позволяют предположить, что режим дозирования с низким диапазоном доз, максимальная суммарная доза до 15 мг в день, может оказывать прокогнитивные эффекты у субъектов с дофаминергическими нарушениями центральной нервной системы или у здоровых субъектов.

Сокращения:  $AUC_{(0-24)}$ —площадь под кривой зависимости концентрации от времени от 0 до 24 ч.  $AUC_{0-\infty}$ —площадь под кривой зависимости концентрации от времени от времени 0 до бесконечности; ДИ=доверительный интервал;  $CL/F$ —наблюдаемый клиренс;  $CL_r$ —почечный клиренс;  $CL_{ss}/F$ —наблюдаемый общий клиренс лекарственного средства в стабильном состоянии, рассчитанный после внесосудистого введения;  $C_{max}$ —максимальная концентрация;  $t_{max}$ —время достижения максимальной концентрации лекарственного средства; СМЖ=спинномозговая жидкость; наименьший квадрат=способ наименьших квадратов; LY=LY3154207; МИЛС=множественный тест латентности ко сну; ПБО=плацебо; ФК=фармакокинетика;  $t_{1/2}$ =конечный период полувыведения;  $t_{max}$ —время достижения максимальной концентрации; уд/мин=ударов в минуту; ДАД=диастолическое артериальное давление; САД=систолическое артериальное давление; наименьший квадрат=способ наименьших квадратов; LY=LY3154207; MDS-UPDRS=Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений; НР=не рассчитывалось; БП=болезнь Паркинсона;  $R_A$ —коэффициент накопления (День 14: День 1); НЯ=нежелательное явление; НЯВЛ=нежелательное явление, возникшее в ходе лечения.

Пример 2. Пространственная рабочая память у взрослой макаки-резус.

Было установлено, что основная когнитивная функция рабочей памяти сильно зависит от передачи сигналов рецептора D1 в префронтальной коре. В то время как агонисты D1 представляют

фармацевтические проблемы из-за чрезмерной стимуляции и толерантности, положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) D1 могут оказаться многообещающими в избирательном повышении соответствующей активности D1 в ответ на пространственно-временную динамику передачи дофамина и, следовательно, могут избежать данных проблем. Соединение ПАМ D1, называемое DPTQ или LY3151944, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-5-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он, представленный ниже, неожиданно демонстрирует устойчивое улучшение пространственной рабочей памяти у взрослых макак-резусов.



DPTQ продемонстрировал тенденцию к снижению продуктивности пространственной рабочей памяти у макак-резусов при кратковременном введении доз от 2,5 до 10 мг/кг внутримышечно, но оказал незначительное влияние на защиту от когнитивных расстройств, вызванных кетамином. Однако, несмотря на это очевидное отсутствие сильных прокогнитивных эффектов, при исследовании в дни после введения препарата было замечено удивительно постоянное и значительное влияние на продуктивность. В частности, характеристики были существенно ухудшены через 24-48 ч после инъекции, но значительно улучшились при исследовании через 96-120 ч.

Были проведены исследования для оценки влияния только низких доз DPTQ в 0,1, 1,0 и 10,0 мг/кг, а также влияния однократной дозы 2,5 мг/кг, повторенной во время отсроченного улучшения когнитивных функций. Было замечено, что существует умеренная степень зависимости от дозы величины отсроченного ухудшения и улучшения когнитивных функций, что может дать особо важную информацию о понимании терапевтической эффективности. Было обнаружено, что при повторении дозы 2,5 мг/кг во время улучшения когнитивных функций, может быть вызвано временное нарушение, которое позже сменялось длительным улучшением когнитивных функций. Это уникальное и неожиданное открытие демонстрирует влияние длительного и перемежающегося характера при повторном введении.

#### Обзор эксперимента.

Группа как пожилых, так и молодых животных была исследована при введении однократной дозы 2,5 мг/кг, и их продуктивность отслеживалась ежедневно в течение первых шести дней и в последующие дни через день. Это было сделано для того, чтобы убедиться, что мы можем повторить эффекты, которые наблюдали ранее, при минимально возможной дозе. Влияния повторения данной дозы на День 5, на отметке 120 ч, были изучены, чтобы определить, можно ли: (i) увидеть немедленное снижение продуктивности на следующий день и (ii) может ли лечение привести к относительно последовательному и стойкому повышению продуктивности в последующие дни. Поскольку данная доза также способна вызвать кратковременное нарушение продуктивности, исследовали влияние однократного введения в более низких дозах 0,1 и 1,0 мг/кг.

Все животные представляли собой макак-резусов, за исключением одной медвежьей макаки (*macaca arctoides*). Подробная информация о демографических характеристиках в группах животных приводится с каждым набором результатов. Было желательно, чтобы в каждом исследовании были более молодые животные, однако изучались преобладающие животные старшего возраста, и количество самок превышало количество самцов в 2 или 3 раза. Задача с пространственным отсроченным ответом признана одной из самых надежных, чувствительных и значимой моделей для исследования пространственной рабочей памяти приматов. Задача с пространственным отсроченным ответом жестко реализована в полностью систематизированном формате, который единообразен внутри и между группами животных, а также между исследованиями. Задача с пространственным отсроченным ответом предназначена для нормализации продуктивности животных, так что все они обычно выполняются с точностью ~70%. Задача с пространственным отсроченным ответом напрямую провоцирует одну и ту же совокупность связей пространственной рабочей памяти у человека и приматов, не относящихся к человеку, включая дорсолатеральную префронтальную кору, заднюю теменную кору и МД (MD) таламуса. Задача с пространственным отсроченным ответом чувствительна к множественным нейрофармакологическим манипуляциям, независимо от того, вводятся ли они локально или системно, включая дофаминергические, никотиновые, глутаматергические и ГАМК-ергические агенты. В данной задаче одна из нескольких ячеек наполняется кормом на виду у животного, а затем все ячейки накрываются идентичными пластинами. Затем непрозрачная заслонка опускается в течение одной из 5 переменных временных задержек, а затем поднимается, чтобы животное могло отреагировать на одну из ячеек и достать лакомство. Каждое животное стабилизируется (65-75% с точностью  $\pm 2,5\%$ ) перед началом любого введения путем варьирования количества ячеек и продолжительности задержки.

Каждый сеанс исследования состоит из 20 испытаний, по 4 испытания с каждой из 5 задержек (распределенных полуслучайно) в диапазоне от 0, 1, 2, 3 и 4 N с, где N увеличивается от 1 до 10 в зависимости от способности. Количество лунок колеблется от 2 до 7, и, таким образом, стабильность достигается за счет постепенного изменения количества ячеек и коэффициента N. Исходный базовый уровень достигается при первоначальном обучении и стандартизируется на протяжении двадцати сеансов, после чего животное обычно подвергается очередному исследованию для обеспечения достаточно стабильного исходного уровня. Абсолютный минимум трех базовых сеансов требуется провести до любых экспериментальных условий. Животных не лишают пищи, а вместо этого награждают за правильные ответы наиболее предпочтительными лакомствами (такими как йогурт, изюм, мармеладные мишки и миндаль), и затем вскоре после исследования когнитивных функций кормят соответствующим их норме рационом из питательного печенья.

DPTQ был приготовлен в виде суспензии в 20% Каптизоле/ФСБ при pH 8. Особое внимание было уделено защите соединения при обработке ультразвуком, и его вводили (в объеме 0,2 мл/кг) через иглу для подкожных инъекций 21G (во избежание закупорки) в большую ягодичную мышцу в течение 2 ч после приготовления (держали на льду). Наполнитель замораживали в стерильных флаконах для инъекций на срок до одного месяца. Животные были полностью адаптированы ко всем процедурам до включения в какое-либо исследование. Они были включены в исследование на основе готовности к исследованию, и, где это уместно, распределение было полуслучайным между группами с лечением и с наполнителем. Внутримышечные инъекции проводили в домашней клетке животных за 1 час до исследования когнитивных функций. Исследование проводилось в звукопоглощающей камере, основанной на стандартной конструкции WGTA, в специальных процедурных комнатах, примыкающих к помещению для животных.

Влияние однократного введения DPTQ наблюдалось в течение 14 дней. Однократные дозы первоначально исследовались при 2,5 мг/кг по сравнению с наполнителем, и те же данные о наполнителе обосновано применимы к исследованиям, проведенным позже для однократных доз 0,1 и 1,0 мг/кг DPTQ. Для данных двух условий использовались отдельные, но перекрывающиеся исходные уровни.

Данные о наполнителе представлены на фиг. 5 для группы из 10 животных. В течение следующих двух недель изменения в показателях группы мало отличались от исходного уровня, при этом отклонение для среднего показателя по группе достигло всего 5%. Наполнитель, введенный в День 1, не вызывает долговременных изменений когнитивных функций.

На фиг. 6 представлено однократное введение DPTQ в дозе 2,5 мг/кг. Данные лечения представлены на фиг. 6 для группы из 9 животных. Не наблюдалось немедленного влияния в День 1, но снижение продуктивности было очевидным ко Дню 2, которое стало устойчивым ко Дню 3 (ANOVA  $F[1,14]=4,543$ ,  $p=0,051$  по сравнению с исходным уровнем). За этим очевидным ухудшением когнитивных функций сразу же последовало устойчивое улучшение когнитивных функций, начиная с Дня 4 и дальше (ANOVA  $F[1,14] = 45,061$ ,  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем). Из этих 9 животных 5 были в возрасте и 4 были юными. Объединив оценки за Дни 4, 5 и 6, мы смогли сравнить эти две группы. Между ними не было обнаружено значительных различий (ANOVA:  $F[1,22] = 0,066$ ,  $p=0,799$ ). Никакого немедленного влияния DPTQ не наблюдалось, но ухудшение когнитивных функций почти на 10% стало очевидным на День 3 с последующим продолжительным улучшением когнитивных функций, начиная со Дня 4, снова почти на 10%.

Также оценивали влияние при повторном введении DPTQ на День 5 наблюдаемого 14-дневного периода. На фиг. 7 представлены эффекты повторения дозы 2,5 мг/кг на День 5. В данном исследовании доза 2,5 мг/кг вводилась однократно в День 1 (за 1 ч до исследования), а затем либо наполнитель, либо дополнительная доза 2,5 мг/кг вводилась в День 5 (сразу после исследования). Животных полуслучайным образом распределяли для введения либо наполнителя, либо лекарственного средства сначала при повторном введении. Когда 2,5 мг/кг вводили снова в качестве второй дозы на День 5, теперь мы наблюдали второе последующее снижение продуктивности на День 6 (фиг. 7). Хотя продуктивность была незначительно ниже исходного уровня, она продемонстрировала существенное снижение по сравнению с улучшением, наблюдавшимся в предыдущие два дня. Тем не менее, продуктивность восстановилась в течение двух дней (День 4 ANOVA:  $F[1,10] = 15,564$ ,  $p=0,003$ ) и, по-видимому, оставалась высокой в течение недели (День 10 ANOVA;  $f[1,10] = 25,912$ ,  $p < 0,001$ ). Ранее снижение продуктивности снова было замечено в День 3, но не было значительным. После однократной дозы в День 1 снова наблюдалось ухудшение продуктивности на День 3, а затем обратное улучшение на День 4. Однако после повторения дозы на День 5 наблюдается отчетливое падение продуктивности на День 6, которое затем немедленно переходит в улучшение на следующей неделе.

Чтобы лучше понять динамический диапазон данных эффектов, было оценено введение DPTQ в низкой дозе 0,1 мг/кг. На фиг. 8 представлено влияние DPTQ при введении в низкой дозе 0,1 мг/кг. Никаких признаков ухудшения продуктивности не наблюдалось, но наблюдаемое улучшение было умеренным. Интересно, что в группе из 10 животных отсутствие какого-либо когнитивного нарушения не наблюдается на третий день, а вместо этого наблюдаются признаки умеренного улучшения, которые демонстрируют некоторую стойкость в течение 2-недельного периода (фиг. 8). Тем не менее, День 4

показал значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем (ANOVA:  $F[1,18] = 24,132$ ,  $p < 0,001$ ). В данной группе было 6 животных в возрасте и 4 юных животных. Когда оценки сравнивались по Дню, между ними не было обнаружено значимой разницы (ANOVA  $F[1,8]=0,816$ ,  $p=0,393$ ).

Оценивали влияние приема DPTQ в дозе 1,0 мг/кг на пространственную рабочую память. Как представлено на фиг. 9, раннее нарушение не было очевидным, а улучшение когнитивных функций оказалось более сильным, чем для дозы 0,1 мг/кг, и было значимым на День 5 (ANOVA  $F[1,14]=22,449$ ,  $p < 0,001$ ). В эту группу в данное время входят 6 животных в возрасте и 2 юных животных и дополнительные 2 юных животных, которые еще не завершили исследование. Никаких признаков разницы в баллах между двумя возрастными группами не наблюдалось.

Таким образом, DPTQ в дозе 1-10 мг/кг или ниже может улучшить пространственную рабочую память (поскольку даже самая низкая изученная доза продемонстрировала значительное улучшение). Неожиданно прокогнитивные эффекты наблюдались при низких дозах у обезьян - 0,1 и 1 мг/кг, в/м. Более высокие дозы DPTQ 2,5 мг/кг и выше продемонстрировали небольшое уменьшение продуктивности в течение первых 48 ч, но затем устойчивый положительный эффект, продолжающийся, по меньшей мере, до 14 дней. Эти данные свидетельствуют о том, что DPTQ и/или LY3154207 могут улучшать когнитивные функции у приматов в зависимости от времени. Данный когнитивный сигнал у приматов в дозе 0,1 мг/кг (приблизительно эквивалентной пероральной дозе 1 мг LY3154207 для людей) предполагает, что DPTQ может оказывать прокогнитивное воздействие в более низких дозах, не демонстрируя признаков первоначальной потери эффективности, которая, как считается, связана с чрезмерной активацией. Согласно прогнозам ФК-ФД, доза DPTQ 1,0 мг/кг в/м соответствует 10 мг LY3154207 для человека, а доза DPTQ 2,5 мг/кг соответствует 25 мг LY3154207 для человека. Клинические данные фазы I для дозы 15 мг LY3154207 также продемонстрировали тенденцию к лучшим когнитивным эффектам в задаче ТЗСЦ по сравнению с более высокими дозами.

Эти данные, если их рассматривать вместе с данными из исследований фазы I, приведенных выше, приводят к концепции, что режимы дозирования по данному изобретению в диапазоне низких доз от 0,5 мг до 15 мг могут обеспечивать эффективное усиление определенных опосредованных сигналом D1 ответов, таких как прокогнитивные эффекты, избегая при этом более высоких уровней стимуляции, наблюдаемых при более высоких дозах, например, 20-75 мг, таких как чрезмерное стимулирование бодрствования, ведущее к бессоннице, и/или определенное нежелательное связанное с дозой влияние на сердечно-сосудистую систему, такое как повышение частоты пульса и артериального давления, а также снижение риска лекарственного взаимодействия с ингибиторами Суp3A4. В частности, было обнаружено, что высокие режимы дозирования LY3154207, превышающие 75 мг в день, могут быть связаны с бессонницей и тревожным возбуждением от легкой до умеренной степени и/или нежелательными воздействиями на сердечно-сосудистую систему, при которых дозы выше 75 мг могут вызывать резкое и/или стойкое повышение АД и частоты пульса. В исследовании НВЕРВ наблюдался линейный и дозозависимый эффект на латентный период сна при дозах от 15 до 75 мг у лишенных сна здоровых субъектов, получавших однократную дозу LY3154207. Активация нежелательных явлений, таких как бессонница, наблюдается при значительном увеличении количества выше дозы 75 мг LY3154207. Таким образом, в данных режимах дозирования доза 75 мг представляет собой неожиданное и непредсказуемое разделение желательных и нежелательных воздействий LY3154207.

Таким образом, объединенные результаты I клинических исследований на людях и исследований на приматах привели к концепции данного изобретения, в котором предложены улучшенные клинические терапевтические режимы дозирования и способы использования LY3154207 и/или его фармацевтических композиций для лечения дофаминергических нарушений центральной нервной системы. В частности, ежедневное введение LY3154207 обеспечивает улучшенное средство для уменьшения признаков и симптомов дофаминергических нарушений центральной нервной системы клинически выгодным образом, так что достигается безопасное, переносимое и эффективное облегчение клинических признаков и симптомов.

В частности, данное изобретение дополнительно относится к способам использования режима введения низких доз, который, как полагают, способствует нормализации эндогенной дофаминергической передачи сигналов при различных болезненных состояниях, опосредованных дофамином, с более низкой склонностью к определенным эффектам, наблюдаемым при более высоких дозах, таких как чрезмерная стимуляция, и меньшим потенциалом для развития толерантности и нежелательных эффектов, связанных с ортостерическими агонистами D1. В результате этого нормализующего эффекта клинические режимы дозирования LY3154207 по данному изобретению и, в частности, режим введения низких доз, обеспечивают улучшенные средства для лечения ряда дофамин-опосредованных нарушений ЦНС с удивительной и неожиданной комбинацией полезной клинической фармакологической эффективности, безопасности и переносимости для человека.

LY3154207 в данное время проходит фазу 2 исследования влияния на когнитивные функции при болезни диффузных телец Леви (NCT03305809). Результаты данного клинического исследования могут дополнительно подтвердить удивительные и неожиданные преимущества режимов дозирования и доз для использования при лечении дофаминергических нарушений ЦНС, таких как БДТЛ, БП и БА.

Пример 3. Протокол исследования режима дозирования при БП - исследование НВЕН, также называемое как "Присутствие".

Ниже представлен протокол исследования режима дозирования при БП с определенными дозами режимов дозирования по данному изобретению. Специалист в данной области техники сможет применить идеи данного Примера 3 и других описаний, представленных в данном документе, и провести аналогичные исследования с дополнительными дозами и режимами дозирования по данному изобретению.

Лечение когнитивных нарушений вызванных ДБП, которое хорошо переносится, остается неудовлетворенной медицинской необходимостью. Усиливая реакцию на оставшийся в головном мозге дофамин (или введенный леводопа) у субъектов с ДБП, ПАМ D1 должен улучшить когнитивные функции. Кроме того, ПАМ D1 должен оказывать положительное влияние на моторные нарушения, депрессию и дневную сонливость, наблюдаемые у субъектов с БП.

LY3154207 может улучшить множество сфер, важных для людей с болезнью диффузных телец Леви, включая признаки Паркинсонизма, такие как моторные симптомы, бодрствование, настроение и функциональность. LY3154207 разрабатывается для лечения симптомов когнитивных нарушений при деменции, когда он может обеспечить улучшение в относительно короткий период постоянного ежедневного приема (12 недель или менее). В качестве симптоматического агента LY3154207 важен, потому что даже когда доступны агенты, замедляющие прогрессирование заболевания, пациенты будут продолжать страдать от симптомов деменции. Усиливая реакцию на оставшийся дофамин мозга (или вводимый леводопа) у субъектов с болезнью Паркинсона, LY3154207, как полагают, улучшает когнитивные функции и обеспечивает лечение субъектов с болезнью Паркинсона с нейрокогнитивными нарушениями. Конечными целями использования LY3154207 являются улучшение когнитивных функций при деменции при болезни Паркинсона (ДБП), включая и деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), с дополнительными благотворным воздействием на моторику и/или бодрствование.

Исследование "ПРИСУТСТВИЕ" оценивает три дозы (10 мг, 30 мг и/или 75 мг в день (или 50 мг на основании промежуточного анализа) (1 р/д) пероральное введение) LY3154207 по сравнению с плацебо в течение 12 недель лечения. Первичный результат представляет собой показатель когнитивных функций, и мы оцениваем дополнительные показатели когнитивных функций в качестве ключевых вторичных конечных точек. "ПРИСУТСТВИЕ" представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием индивидуумов с деменцией при болезни Паркинсона для оценки безопасности и эффективности (трех доз исследуемого препарата) LY3154207 у участников с деменцией при болезни Паркинсона от легкой до умеренной степени, получавших лечение в течение 12 недель. Первичный результат представляет собой показатель когнитивных функций, а дополнительные показатели когнитивных функций являются ключевыми вторичными конечными точками. Механизм ПАМ D1 может влиять на различные сферы, важные для людей с болезнью диффузных телец Леви, и оцениваются показатели Паркинсонизма (включая моторные симптомы), бодрствование, настроение и функционирование.

В исследовании НВЕН будут включены субъекты, которые соответствуют пересмотренным критериям MDS для БП (Postuma et al., 2015) и деменции от легкой до умеренной степени, что определяется снижением когнитивной функции, которое, по мнению исследователя, привело к функциональным нарушениям, и оценкой MoCA от 10 до 23 (Trzepacz et al. 2015). Согласно пересмотренным критериям MDS, ДБП можно диагностировать при наличии деменции, независимо от времени начала деменции относительно диагностирования БП. Субъекты, у которых диагностирована деменция с тельцами Леви (ДТЛ), также должны рассматриваться как имеющих БП, если они соответствуют критериям MDS для БП. Следовательно, у субъектов может быть деменция до, во время или после диагностирования БП. В отличие от регистрационных исследований симптоматической терапии при ДБП (Emre et al. 2004), текущее исследование будет включать некоторых субъектов, которые при прочих равных условиях соответствовали бы традиционному критерию (деменция до или в течение 1 года с момента появления нарушения моторики) для ДТЛ, основанному на времени их деменции (McKeith et al. 2005). Данный критерий заключался в том, что деменция возникает до или в течение 1 года после появления симптомов болезни Паркинсона. Правило 1-го года является произвольным и основано на историческом убеждении, что БП не связана с деменцией; тем не менее, существует растущая полемика относительно обоснованности этого традиционного подхода к разделению диагнозов (Berg et al. 2014). В поддержку предлагаемого подхода оба расстройства имеют множество общих клинических, генетических и патологических признаков (Lippa et al. 2007; Postuma et al. 2009; Johansen et al. 2010). И ДТЛ, и ДБП связаны с аналогичными нарушениями когнитивных функций с преобладающими зрительно-перцепционными нарушениями, улучшением памяти с помощью использования стимула и т.д. Оба связаны с выраженным психозом, нейролептической чувствительностью и нарушениями сна. Продромальные признаки (например, нарушение поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз [БДГ], потеря обоняния) одинаковы в обоих состояниях. Немоторные симптомы, включая депрессию, чувство тревоги, вегетативную дисфункцию и нарушения сна, возникают в обоих случаях с одинаковой относительной частотой. Одни и те же генетические

мутации (дупликации альфа-синуклеина, мутации глюкоцереброзидазы) связаны с развитием каждого из двух состояний. Наконец, у них есть общая патология с образованием альфа-синуклеина и телец Леви в стволе и коре головного мозга. Таким образом, исследование НВЕН соответствует современным представлениям о ДБП и ДТЛ, согласно которым, помимо времени начала когнитивных нарушений, они клинически и патологически неразличимы и, вероятно, будут реагировать на аналогичные терапевтические подходы (Aarsland et al. 2004; Ballard et al. 2006). Плацебо включено в качестве контроля, в неведении для исследователя, персонала и субъектов, чтобы обеспечить беспристрастную оценку полученных данных о безопасности, что позволит провести более надежное сравнение между данными LY3154207 и плацебо. Сравнение 3 уровней дозировки LY3154207 было выбрано для оценки реакции воздействия дозы на безопасность и эффективность. Начальные визиты (от визита 3 до визита 7) были выбраны для проведения с недельным интервалом, чтобы обеспечить подробную оценку эффективности и безопасности LY3154207 во время начального лечения. Была выбрана продолжительность приема 12 недель, поскольку она считается минимальной продолжительностью, при которой может наблюдаться положительный эффект на когнитивные функции.

Основная цель представляет собой проверку гипотезы о том, что введение LY3154207 в дозе 10 мг, 30 мг и/или 75 мг в день (или 50 мг на основании промежуточного анализа) (1 р/д) перорально в течение 12 недель приведет к значительному улучшению когнитивных функций у субъектов с ДБП от легкой до умеренной степени в сравнении с плацебо. Основные конечные точки представляют собой изменения суммарного балла НВ по CDR-CCB от этапа включения в исследование (исходного уровня) до недели 12. Вторичные цели описаны ниже.

Вторичные цели по эффективности	Вторичные конечные точки эффективности
Оценить общую эффективность LY3154207	Оценка ADCS-CGIC от исходного уровня до Недели 12
Оценить эффективность LY3154207 на результат лечения когнитивных функций	Изменение суммарного балла MB по CDR-CCB по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить эффективность LY3154207 на результат лечения когнитивных функций	Изменение оценки по шкале ADAS-Cog13 по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить эффективность LY3154207 на результат лечения когнитивных функций	Изменение оценки MoCA от начала скрининга до Недели 12
Оценить эффективность LY3154207 на психоневрологические симптомы	Изменение общего балла НПИ и баллов по отдельным пунктам НПИ по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить влияние LY3154207 на дневную сонливость	Изменение оценки по ESS по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить влияние LY3154207 на тяжесть БП	Изменение общего балла MDS-UPDRS (сумма Частей I-III) по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить эффективность LY3154207 на функциональный результат	Изменение общей оценки по PDAQ-15 по сравнению с исходным уровнем до Недели 12
Оценить влияние LY3154207 на беглость речи	Изменение оценки по тесту на беглость речи D-KEFS по сравнению с исходным

	уровнем до Недели 12
<u>Цели по безопасности</u>	<u>Конечные точки безопасности</u>
Оценить влияние LY3154207 на резкие изменения жизненно важных функций в первый день приема препарата	Количество субъектов, которые соответствовали потенциально клинически значимым критериям жизненно важных функций в 3 последовательных временных точках при Визите 3 (правило прекращения участия в исследовании в День 1)
Оценить влияние LY3154207 на САД в первый день приема препарата	Изменение САД, измерение которого выполняли в клинике, от 0 до 8 часов после введения дозы в первый день приема исследуемого препарата
Оценить влияние LY3154207 на частоту пульса в первый день приема препарата	Изменение частоты пульса, измерение которого выполняли в клинике, от 0 до 8 часов после введения дозы в первый день приема исследуемого препарата
Оценить влияние LY3154207 на САД от исходного уровня до Недели 12	Изменение среднего САД, измерение которого выполняли в клинике, на момент включения в исследование по сравнению со средним САД на Неделе 12
Оценить влияние LY3154207 на частоту пульса от исходного уровня до Недели 12	Изменение средней частоты пульса, измерение которого выполняли в клинике, на момент включения в исследование по сравнению со средней частоты пульса на Неделе 12
<u>Фармакокинетические цели:</u>	<u>Фармакокинетические цели:</u>
Оценить ФК LY3154207 в группе субъектов с деменцией легкой и средней степени тяжести, вызванной БП	Стабильные минимальные концентрации LY3154207 в плазме крови на Неделе 12

Сокращения: ADAS-Cog13=13-пунктовая шкала оценки болезни Альцгеймера - когнитивная подшкала; ADCS-CGIC=шкала общего клинического впечатления об изменении состояния пациента - кооперативное исследование болезни Альцгеймера (Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinician Global Impression of Change); CDR-CCB=комплексная оценка когнитивных функций, с применением батарей компьютерных тестов (Cognitive Drug Research - Computerized Cognition Battery); НВ=непрерывность внимания (CoA, Continuity of Attention); D-KEFS=Система оценки исполнительных функций Делиса-Каплана; ESS=шкала сонливости Эпворта; MDS-UPDRS=унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества изучения расстройств движений; MoCA=Монреальская шкала оценки когнитивных функций; НПИ=нейропсихиатрическая инвентаризация (NPI); БП=болезнь Паркинсона; ДБП=деменция при болезни Паркинсона; PDAQ-15=опросник-15 Пенна Паркинсона по повседневной деятельности (Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire-15); ФК=фармакокинетика; МВ=мощность внимания (PoA, Power of Attention); 1 р/д=один раз в день; САД=систолическое артериальное давление.

## Список литературы:

- Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.
- Trzepacz PT, Hochstetler H, Wang S, Walker B, Saykin AJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15:107.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2509-2518.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Lodos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-1872.
- Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, Goetz CG, Halliday GM, Hardy

J, Lang AE, Litvan I, Marek K, Obeso J, Oertel W, Olanow CW, Poewe W, Stern M, Deuschl G. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):454-462.

Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, Brooks DJ, Dickson DW, Dubois B, Emre M, Fahn S, Farmer JM, Galasko D, Galvin JE, Goetz CG, Growdon JH,

Gwinn-Hardy KA, Hardy J, Heutink P, Iwatsubo T, Kosaka K, Lee VM, Leverenz JB, Masliah E, McKeith IG, Nussbaum RL, Olanow CW, Ravina BM, Singleton AB, Tanner CM, Trojanowski JQ, Wszolek ZK; DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology.* 2007;68(11):812-819.

Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord.* 2009;24(15):2225-2232.

Johansen KK, White LR, Sando SB, Aasly JO. Biomarkers: Parkinson disease with dementia

and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(5):307-315.

Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004;17(3):137-145.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

5th

ed. Washington, DC; 2013.

Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D.

Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum.

*Neurology.* 2006;67(11):1931-1934.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M., Leirer VO. Development and

validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.

Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development

of a shorter version. *Clin Gerontologist.* 1986;5:165-173.

Обобщение дизайна исследования: исследование I7S-MC-НВЕН (НВЕН) представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, исследование с фиксированными дозами, фазу 2а клинического исследования, в котором сравнивают 3 дозы LY3154207 (10, 30 или 75 мг перорально [или 50 мг на основании промежуточного анализа] один раз в день [1 р/д] с плацебо в течение 12 недель у пациентов с ДБП легкой или средней степени тяжести. Исследование включает период скрининга (визиты с 1 по 2) продолжительностью от 7 до 14 дней, период подготовки к лечению минимум от 11 дней до 17 дней (визиты с 2 по 3), 12-недельный период лечения (визит с 3 по 11) и 14-дневный период последующей оценки безопасности (визиты с 11 по 801 или по визит преждевременного [ПВ]/досрочного [ДС] завершения исследования до визита 801). Субъекты, соответствующие критериям включения в исследование, будут рандомизированы в соотношении 1:1:1 для введения LY3154207 (10 или 30 или 75 мг 1 р/д) или плацебо. Основная цель данного исследования представляет собой проверку гипотезы о том, что введение LY3154207 в течение 12 недель приведет к значительному улучшению когнитивных функций, что будет измерено путем оценки изменений от исходного уровня до недели 12 с помощью суммарного балла непрерывности внимания (НВ), полученного с использованием комплексной оценки когнитивных функций, с применением батарей компьютерных тестов (CDR-CCB) у субъектов с ДБП от легкой до умеренной степени по сравнению с плацебо. Анализ НВ продемонстрировал значительный лечебный эффект в предыдущих исследованиях у субъектов с ДБП (Wesnes et al. 2005; Rowan et al. 2007).

Группы и продолжительность лечения.

Исследование НВЕН включает сравнение LY3154207 10 мг, 30 мг и 75 мг (или 50 мг на основании промежуточного анализа), вводимых перорально 1 р/д с плацебо в течение 12 недель. Количество субъектов: Около 400 субъектов будут подвергнуты скринингу для отбора и распределения по группам 340 из них, предполагается всего по 85 оцениваемых субъектов в каждой группе лечения.

Статистический анализ.

Анализ эффективности.

Все субъекты в поддающейся оценке группе пациентов (ПОГП, ЕРР), будут рассматриваться для анализа эффективности. Основной анализ определения НВ будет проводиться, когда все субъекты завершат 12 недель лечения. Анализ НВ будет использовать Байесовскую модель MMRM. Байесовский анализ может использовать неинформативные априорные значения для всех членов модели. Это будут размытые нормальные распределения с центром в нуле. Априорные значения дисперсии будут соответствовать обратному гамма-распределению. Более подробная информация о байесовском анализе будет представлена в SAP. Модель MMRM будет учитывать данные длительного наблюдения, оцениваемые на протяжении всего исследования, после 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 12 недель приема препарата. Изменение НВ от исходного уровня к неделе 12 будет зависимой переменной. Модель будет включать фиксированные (исходное значение, лечение, визит) и случайные эффекты (субъект), а также условия взаимодействия (взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита, взаимодействие с эффектом фактора исходного состояния в зависимости от визита). В модели будет применяться неструктурированная структура дисперсии, но если она не будет подходить, то будут исследованы другие подходящие структуры. Первичным сравнением будет противопоставление (разница среднего значения, полученного способом наименьших квадратов) между лечением и плацебо для изменения на неделе 12 неделе по сравнению с исходным уровнем. Вторичные результаты эффективности: изменение по сравнению с исходным уровнем в 12-недельную временную точку общих баллов (или суммарных значений) по шкале общего клинического впечатления об изменении состояния пациента - Кооперативное исследование болезни Альцгеймера (ADCS-CGIC), оценки мощности внимания (МВ) по шкале комплексной оценки когнитивных функций, с применением батарей компьютерных тестов, 13-пунктовой шкале оценки болезни Альцгеймера - Когнитивной подшкале (ADAS-Cog13), Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA), нейропсихиатрической инвентаризации (НПИ), шкале сонливости Эпворта (ESS), унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона международного общества расстройств движений (MDS-UPDRS), опроснику-15 Пенна Паркинсона по повседневной деятельности (PDAQ-15) и системе оценки исполнительных функций Делиса-Каплана (D-KEFS), которые будут следовать тому же способу анализа, как указано выше. Отсутствующие записи в некоторых шкалах (например, ADAS-Cog) будут замещены, как указано в плане статистического анализа. Для шкал, в которых условная подстановка не производится, если какой-либо элемент отсутствует, любой общий балл или сумма, включающая этот элемент, будет считаться отсутствующей. Никакие поправки на множественные сравнения производиться не будут.

#### Анализ безопасности.

Анализ безопасности основаны на группе безопасности, и анализ будет включать в себя перечень и/или обобщение следующего: нежелательные явления (НЯ), серьезные нежелательные явления (СНЯ), нежелательные явления, возникшие в ходе лечения (НЯВЛ), лабораторные измерения, жизненно важные функции, показания электрокардиограммы и количество субъектов, которые соответствовали потенциально клинически значимым критериям жизненно важных функций в 3 последовательных временных точках на момент визита 3 (правило прекращения участия в исследовании в День 1). Смешанная модель повторных измерений будет использоваться для сравнения изменений артериального давления (АД) и частоты пульса, измеренных в клинике от момента подготовки к лечению до 8 ч после введения дозы в первый день приема исследуемого лекарственного средства (V3). При отклонении от исходного анализа будут учитываться два исходных уровня: значение при подготовке к лечению V3 и согласованные по времени исходные уровни при визите 2 (почасовое значение от 0 до 6 ч). Для второго исходного уровня временные точки V3, 7 и 8 ч, будут использовать 6-часовую точку V2 в качестве исходного значения. Отдельное изменение по сравнению с исходным анализом будет выполнено для каждого исходного подхода. Смешанная модель повторных измерений также будет использоваться для сравнения изменения АД и частоты пульса, измеренных в клинике, от V2 (среднесуточное значение от 0 до 6 ч) к неделе 6/визите 8 и неделе 12/визиту 11 (среднесуточное значение от 0 до 6 ч), чтобы оценить изменение АД и частоты пульса в течение 12 недель приема препарата.

#### Фармакокинетика (ФК).

Фармакокинетические анализы будут проводиться на субъектах, которые получили, по меньшей мере, 1 дозу исследуемого препарата, и у которых было проведено измерение, по меньшей мере, 1 концентрации.

Подход, основанный на модели, может быть реализован с использованием нелинейной модели со смешанными эффектами (NONMEM) или другое подходящее программное обеспечение для оценки параметров ФК.

Дополнительные конечные точки и данные биомаркеров, собранные в ходе исследования, могут быть оценены исследовательским способом.

#### Промежуточный анализ.

Промежуточные анализы безопасности будут проводиться по количеству субъектов на каждый вид лечения, которое соответствует потенциально клинически значимым критериям жизненно важных функций в 3 последовательных временных точках при визите 3 (правило прекращения участия в исследовании в День 1). Это будет сделано после того, как 50, 100 и 150 субъектов совершат визит 3.

Если существует вероятность >60% того, что разница в количестве субъектов, попадающих под правило прекращения участия в исследовании в День 1 в группе с приемом 75 мг LY3154207 по сравнению с плацебо составит >0,3, уровень дозы 75 мг будет заменен на 50 мг для последующих включенных субъектов. Те, кто уже получил дозу 75 мг и обошел правило прекращения участия в исследовании в День 1, останутся на дозе 75 мг. В случае неприемлемого количества субъектов, отвечающих правилу прекращения участия в исследовании в День 1 при других дозах, поправки доз могут быть сделаны для впоследствии рандомизированных субъектов по усмотрению Комитета по внутренней оценке (IAC). Дополнительные анализы эффективности могут быть проведены во время этих промежуточных анализов безопасности. Промежуточный анализ безопасности и эффективности будет проведен, когда 170 рандомизированных субъектов завершат оценку при визите 11 (неделя 12). Все анализы потенциальной эффективности могут использоваться для внутреннего принятия решений, но не для планирования прекращения исследования.

В исследование НВЕН будут включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 85 лет с ДБП легкой и средней степени тяжести. Субъекты имеют право быть включенными в исследование только в том случае, если они соответствуют всем следующим критериям при включении (визит 1) (обратите внимание, что критерии включения с [6] по [10] должны быть выполнены и при дополнительном визите[ах]).

Тип субъекта и характеристики заболевания. [1] Субъекты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 85 лет (включительно). [2] Имеют идиопатическую БП согласно критериям MDS (Postuma et al. 2015) с симптомами БП, по меньшей мере, 2 года. [3] Имеют деменцию, определяемую снижением когнитивной функции, которое, по мнению исследователя, привело к функциональному нарушению. [4] Имеют оценку MoCA от 10 до 23 на момент скрининга. [5] Стадия по Модифицированной шкале Хен-Яра с 1 по 4. [6] Имеют АД или частоту пульса при визите 1 и визите 3, которые определяются 3 последовательными измерениями АД/частоты пульса в положении сидя.

Для субъектов <60 лет: среднее систолическое артериальное давление (САД) менее или равно 140 мм рт. ст., среднее диастолическое АД менее или равно 90 мм рт. ст., и средняя частота пульса менее или равна 90 ударов/мин в положении сидя, и каждое из 3 измерений САД должно составлять менее 180 мм рт. ст.

Для субъектов старше 60 лет: среднее САД менее или равно 150 мм рт. ст., среднее диастолическое АД менее или равно 90 мм рт. ст. и средняя частота пульса менее или равна 90 ударов/мин в положении сидя, и каждое из 3 измерений САД должно составлять менее 180 мм рт. ст.

Следующие оценки тяжести БП и оценки когнитивных функций, а также оценка по шкале оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета (C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale), будут выполнены при визите 1 в рамках оценки соответствия субъекта критериям отбора: клинические диагностические критерии для болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений (MDS). Включенные в исследования индивидуумы должны будут соответствовать критериям MDS для клинически вероятной БП (Postuma et al. 2015). У субъектов должна быть брадикинезия с тремором покоя и/или ригидностью. У субъектов не должно быть никаких критериев абсолютного исключения из исследования, описанных в приложении 5. У субъектов не должно быть более 2 настораживающих признаков; если присутствует 1 настораживающий признак, то он должен быть компенсирован 1 дополнительным критерием, а если присутствуют 2 настораживающих признака, то они должны быть компенсированы 2 дополнительными критериями.

Помимо соответствия критериям БП, субъекты должны соответствовать критериям деменции, как описано ниже (Монреальская шкала оценки когнитивных функций [MoCA]). Критерии MDS не рассматривают деменцию как критерий исключения для субъектов с БП, и поэтому не будет никаких ограничений по срокам начала деменции относительно развития моторных признаков БП.

Модифицированная шкала Хен-Яра. Включенные в исследование лица должны соответствовать стадии от 1 до 4 по шкале Хен-Яра на этапе скрининга. Шкала Хен-Яра (Hoehn and Yahr 1967) используется для описания прогрессирования симптомов БП. Первоначально шкала была описана в 1967 году и включала стадии с 1 по 5. С тех пор шкала была модифицирована с добавлением стадий 1.5 и 2.5 для учета промежуточного течения болезни Паркинсона. Модифицированная шкала Хен-Яра выглядит следующим образом: стадия 0: отсутствие признаков заболевания, стадия 1: одностороннее проявление заболевания, стадия 1.5: одностороннее плюс осевое поражение, стадия 2: двустороннее проявление заболевания, без нарушения равновесия, стадия 2.5: легкое двустороннее проявление заболевания, с нормализацией состояния при тесте на устойчивость, стадия 3: двустороннее проявление заболевания от легкой до средней степени тяжести; некоторая постуральная неустойчивость; физическая неустойчивость, способность к самообслуживанию, стадия 4: тяжелое нарушение функций; больной все еще способен ходить или стоять без поддержки, стадия 5: при отсутствии помощи окружающих больной прикован к креслу или кровати.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций. Включенные в исследование лица должны иметь оценку по MoCA от 10 до 23 на этапе скрининга.

Гериатрическая шкала депрессии. Включенные в исследование лица должны иметь при скрининге оценку по гериатрической шкале депрессии - краткой форме (GDS-S) равную  $\leq 6$ . GDS представляет

собой опросник для выявления депрессии у пожилых людей, проводимый на месте (Yesavage et al. 1983). Лица отвечают в формате "Да/Нет". Первоначально была разработана как шкала из 30 пунктов (длинная форма), с тех пор она была сокращена до шкалы из 15 пунктов (краткая форма), которая может быть заполнена приблизительно за 5-7 мин (Sheikh and Yesavage 1986). Из 15 пунктов 10 указывают на депрессию при ответе "Да" и 5 указывают на депрессию при ответе "Нет".

Шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета - детская версия: C-SSRS представляет собой шкалу, которая фиксирует возникновение, серьезность и частоту суицидальных мыслей и поведения в течение соответствующего периода оценки. C-SSRS, включенная в данное исследование в качестве оценки при скрининге, подробно описана в разделе 9.4.4. "Базовая" версия C-SSRS будет использоваться при скрининге, а результаты будут составлять исходную оценку состояния. C-SSRS будет применима к субъекту после когнитивной и функциональной оценки. Ответы испытуемого будут учтены при применении шкалы. Если будет установлено, что субъект имеет суицидальные мысли или поведение при этой исходной оценке состояния, то субъект не будет рандомизирован и будет исключен из исследования.

Пример 4. Протокол исследования режима дозирования при БА.

Считается, что LY3154207 эффективен для улучшения когнитивных дисфункций при болезни Альцгеймера за счет активации кортикальных нейронов, повышенной синаптической пластичности и высвобождения нейротрансмиттеров. Другие потенциальные эффекты LY3154207, такие как снижение дневной сонливости, улучшение настроения и/или апатии и целенаправленное поведение, ведущее к снижению апатии (через активацию кортикальных и стриарных рецепторов D1), также будут полезны в группе пациентов с болезнью Альцгеймера. Используя способы, известные специалистам в данной области техники, полезность при БА может быть продемонстрирована у пациентов с БА от легкой до умеренной степени (MMSE 13-26) в клинических исследованиях продолжительностью 24 недели или более, когда пациентам вводят дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, а эффективность, безопасность и переносимость оценивают способами, известными специалисту в данной области техники, включая, например, ADAS-Cog13, MMSE, ADCS-CGIC, ADCS -ADL, AD-QOL, NPI и ESS.

Пример 5. Другие дофаминергические нарушения ЦНС.

Полезность при различных других дофаминергических нарушениях ЦНС, включая сосудистую деменцию, шизофрению, СДВГ, депрессию, аутизм, хроническую скелетно-мышечную боль, фибромиалгию, нарушения когнитивных функций, нарушения сна, избыточную дневную сонливость, нарколепсию, нарушение сна при сменной работе, черепно-мозговые травмы, хроническую травматическую энцефалопатию, ожирение и нарушение регуляции аппетита, расстройства настроения, летаргию, апатию и аддиктивные расстройства, может быть продемонстрирована клиническими исследованиями, в которых пациентам с указанными нарушениями вводят дозы от около 0,5 мг до около 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день, LY3154207 или его фармацевтической композиции, а эффективность, безопасность и переносимость оценивают способами, известными специалисту в данной области техники.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции для лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, которое включает введение указанному пациенту-человеку одной или более доз от 0,5 до 75 мг в день, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

2. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.1, включающее введение указанному пациенту-человеку одной или более доз от 0,5 до 15 мг в день, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

3. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.1, включающее введение указанному пациенту-человеку суточной дозы, выбранной из группы, состоящей из 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 50 и 75 мг LY3154207, или его фармацевтической композиции.

4. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.1, включающее длительное введение указанному пациенту-человеку одной или более доз от 0,5 до 75 мг в день, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции, при этом пациент-человек проходит лечение в течение по меньшей мере 21 дня подряд.

5. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.4, включающее постоянное введение указанному пациенту-человеку одной или более доз от 0,5 до 15 мг в день, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

6. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.4, включающее длительное введение указанному пациенту-человеку суточной дозы, выбранной из группы, состоящей из 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 50 и 75 мг LY3154207, или его фармацевтической композиции.

7. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции как указано в любом из пп.1-6, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы выбрано из группы,

состоящей из болезни диффузных телец Леви (БДТЛ), болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, шизофрении, СДВГ, депрессии, аутизма, хронической скелетно-мышечной боли, фибромиалгии, когнитивных нарушений, избыточной дневной сонливости, нарколепсии, нарушения сна при сменной работе, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, ожирения и нарушения регуляции аппетита, расстройств настроения, летаргии, апатии и аддиктивных расстройств.

8. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 0,5 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

9. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 1 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

10. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 2 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

11. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 3 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

12. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 5 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

13. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 10 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

14. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 15 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

15. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 20 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

16. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 30 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

17. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 50 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

18. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.3, включающее введение указанному пациенту-человеку дозы 75 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

19. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.7, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы представляет собой болезнь Паркинсона.

20. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.19, при этом пациент-человек соответствует пересмотренным критериям MDS для БП и деменции от легкой до средней степени, что определяется снижением когнитивной функции с оценкой по шкале MoCA от 10 до 23.

21. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.7, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы представляет собой болезнь Альцгеймера.

22. Применение LY3154207 или его фармацевтической композиции, как указано в п.7, при этом указанное дофаминергическое нарушение центральной нервной системы представляет собой ожирение.

23. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы от 0,5 до 75 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 75 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

24. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы от 0,5 до 15 мг, вплоть до максимальной суммарной дозы 15 мг в день LY3154207, или его фармацевтической композиции.

25. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку суточной дозы, выбранной из группы, состоящей из 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 50 и 75 мг LY3154207, или его фармацевтической композиции.

26. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы

0,5 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

27. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 1 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

28. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 2 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

29. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 3 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

30. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 5 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

31. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 10 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

32. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 15 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

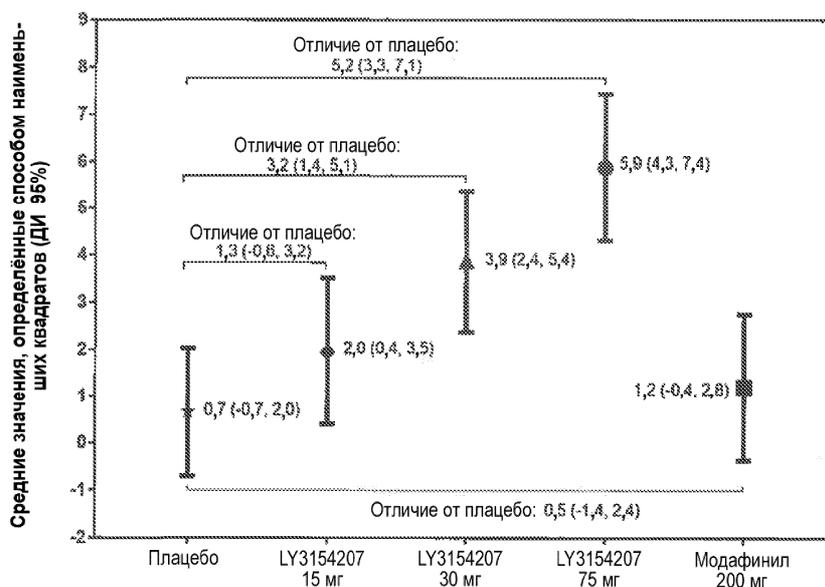
33. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 20 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

34. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 50 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.

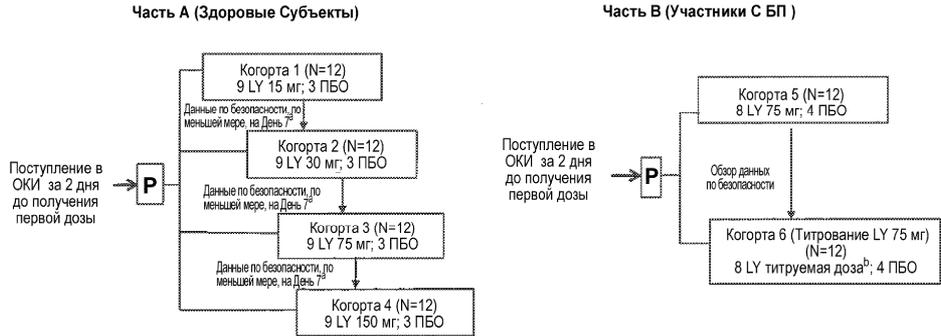
35. Способ лечения дофаминергического нарушения центральной нервной системы у пациента-человека, нуждающегося в этом, по п.23, включающий введение указанному пациенту-человеку дозы 75 мг в день LY3154207 или его фармацевтической композиции.



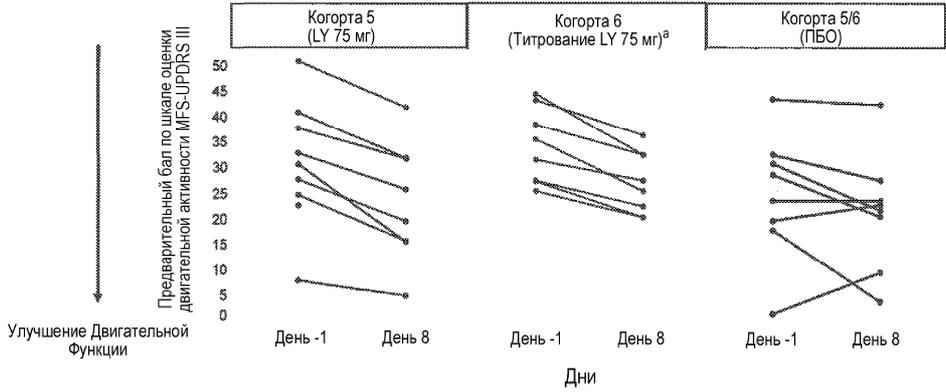
Фиг. 1



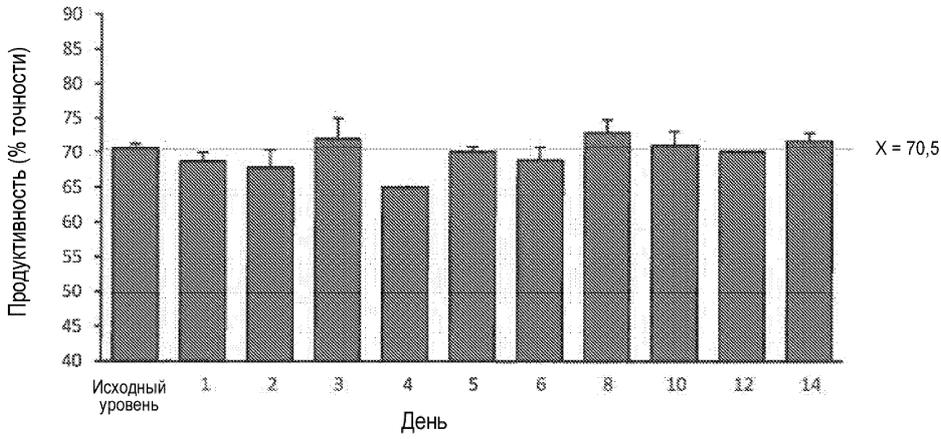
Фиг. 2



Фиг. 3

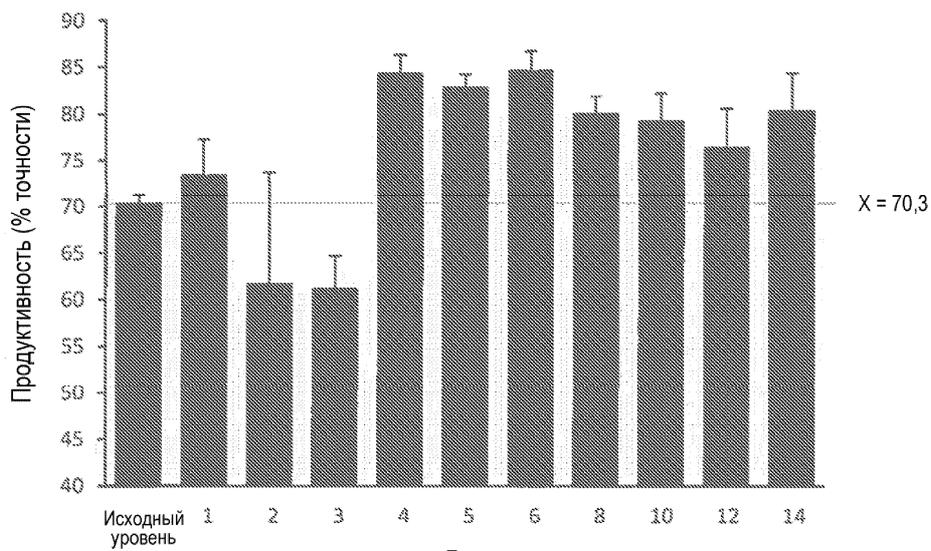


Фиг. 4

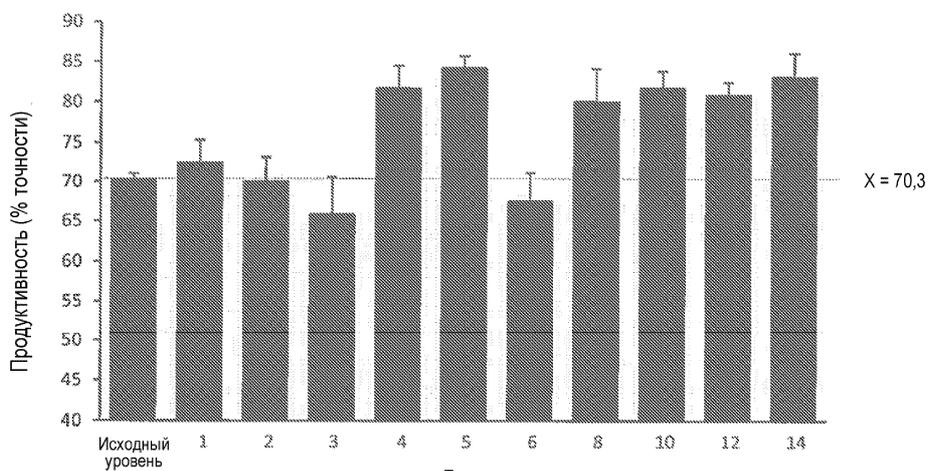


Фиг. 5

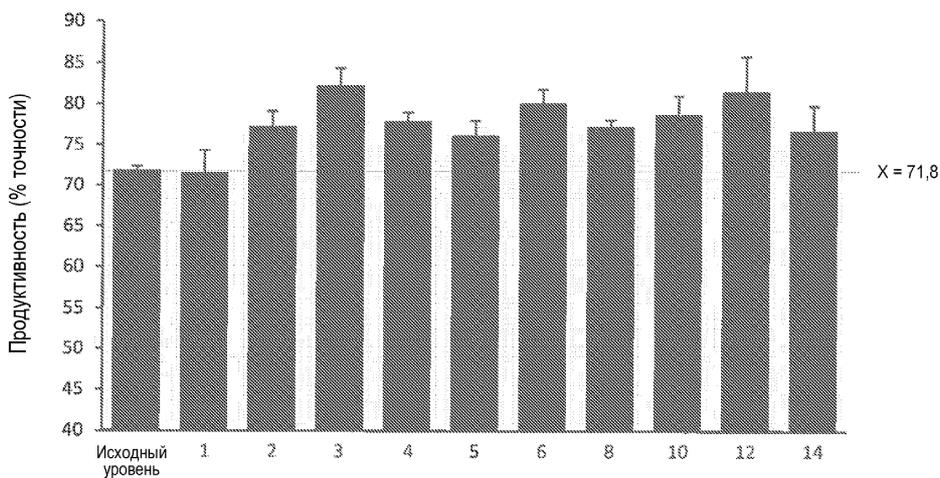
048028



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

048028

