



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.12.25

(21) Номер заявки
201890108

(22) Дата подачи заявки
2016.06.23

(51) Int. Cl. **A61K 31/437** (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ VMAT2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/183,519; 62/183,520; 62/183,525; 62/183,530;
62/248,797; 62/248,803; 62/251,007; 62/251,009;
62/251,012; 62/251,018; 62/251,019; 62/251,023;
62/262,856; 62/262,860; 62/290,839; 62/290,864

(32) 2015.06.23; 2015.06.23; 2015.06.23; 2015.06.23;
2015.10.30; 2015.10.30; 2015.11.04; 2015.11.04;
2015.11.04; 2015.11.04; 2015.11.04; 2015.11.04;
2015.12.03; 2015.12.03; 2016.02.03; 2016.02.03

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/039098

(87) WO 2016/210180 2016.12.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**НЕЙРОКРИН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
О'Брайен Кристофер Ф. (US)

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Карпенко О.Ю.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)**

(56) WO-A1-2014047167
WO-A1-2008058261

WATTS ET AL.: "Clinical and biochemical studies on treatment of Lesch-Nylan syndrome", ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD., vol. 49, 1974, pages 693-702, XP002764462, DOI: 10.1136/adc.49.9.693 abstract

JANKOVIC ET AL.: "Lesch-Nylan Syndrome. A Study of Motor Behaviour and Cerebrospinal Fluid Neurotransmitters", ANN. NEURO., vol. 23, no. 5, May 1988 (1988-05), pages 466-469, XP002764463, DOI: 10.1002/ana.410230507 table 3

GUILLOTEAU D. ET AL.: CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN, vol. 11, no. 25, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 3237-3245, XP009192465, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, NL ISSN: 1381-6128 page 3239, paragraph 2

Vivienne Shen et al.: "Articles Safety and Efficacy of Tetrabenazine and Use of Concomitant Medications During Long-Term, Open-Label Treatment of Chorea Associated with Huntington's and Other Diseases", 22 October 2013 (2013-10-22), XP055321497, Retrieved from the Internet: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822048/pdf/tre-03-191-4337-l.pdf> [retrieved on 2016-11-22] "Baseline demographics and clinical characteristics"

(57) В документе предусмотрены способы лечения мании при расстройствах настроения и других неврологических заболеваний или расстройств. Предусмотренные в настоящем документе способы предусматривают введение ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Ингибитор VMAT2, применимый в предусмотренных в настоящем документе способах, включает в себя (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

В настоящем документе предусмотрены способы лечения определенных неврологических заболеваний или расстройств, связанных частично с дисбалансом моноаминов, включая в себя следующее: мания при расстройствах настроения, депрессия при расстройствах настроения, рефрактерное к лечению обсессивно-компульсивное расстройство, неврологическая дисфункция, ассоциированная с синдромом Леша-Нихена, тревожное возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, синдром ломкой X-хромосомы или тремор/атаксия, ассоциированные с ломкой X-хромосомой, расстройство аутистического спектра, синдром Ретта или хореоакантоцитоз, путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Расстройства настроения представляют категорию психических расстройств, при которых лежащая в их основе проблема в первую очередь затрагивает устойчивое эмоциональное состояние человека (его настроение). Расстройства настроения включают в себя следующее: большое депрессивное расстройство (также называемое большой депрессией), биполярное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство (продолжительная слабо выраженная депрессия), циклотимия (легкая форма биполярного расстройства), кататоническая депрессия, постнатальная депрессия, мания и сезонное аффективное расстройство (SAD). Расстройства настроения включают в себя индуцированные веществами расстройства настроения и расстройства настроения вследствие медицинского состояния, например гипотиреоза или болезни Паркинсона.

Биполярное расстройство, также известное как биполярное аффективное расстройство или маниакально-депрессивное расстройство, представляет собой психическое расстройство, характеризующееся периодами приподнятого настроения и периодами депрессии. Периоды приподнятого настроения известны как мания или гипомания в зависимости от тяжести или наличия психоза. Симптомы мании или маниакального эпизода включают в себя следующее: длительный период ощущения восторга или чрезмерно счастливого или общительного настроения, крайняя раздражительность, очень быстрая речь, скачки идей, перескакивание с одной идеи на другую, пациент легко отвлекается, характеризуется повышенной двигательной активностью, пациент является чрезмерно беспокойным, мало спит, имеет нереалистичную веру в свои способности, импульсивное поведение и участие в доставляющих удовольствие формах поведения с высокой степенью риска. Симптомы депрессии или депрессивного эпизода включают в себя следующее: чрезмерно длительный период подавленности или безысходности, потеря интереса к различным видам деятельности, ощущение усталости, проблемы с концентрацией внимания или памятью, трудность в принятии решений, пациент является беспокойным или раздражительным, изменение в привычном характере питания или сна и мысли о самоубийстве. Пациенты с биполярным расстройством подвержены высокому риску самоубийства и самоповреждения. Причина биполярного расстройства не полностью понятна, но, как полагают, играют роль как генетические, так и факторы окружающей среды. Факторы окружающей среды включают в себя длительный стресс и перенесенное насилие в детском возрасте в анамнезе.

Лекарственные средства для лечения маниакального, психотического или депрессивного аспектов биполярного расстройства, как правило, включают в себя стабилизаторы настроения, атипичные антипсихотики или антидепрессанты, в комбинации с психотерапией. Лекарственные средства для коррекции сна также можно использовать, чтобы помочь с нарушениями сна. Для тяжелых случаев, при которых лекарственная терапия и психотерапия не эффективны, можно использовать электросудорожную терапию. Биполярное расстройство, как правило, представляет собой длящееся всю жизнь заболевание и может ухудшаться, если его не лечить. Длительное, непрерывное лечение необходимо для контроля симптомов, и даже при правильном лечении все еще могут происходить изменения настроения. Пациентам часто необходимо попробовать несколько различных лекарственных средств, прежде чем найти те, которые помогут контролировать симптомы. Учитывая неприятные и потенциально тяжелые побочные эффекты, ассоциированные с указанными лекарственными средствами, в частности антипсихотическими лекарственными средствами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения мании при расстройствах настроения и связанных с ней симптомов.

Обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) представляет собой тревожное расстройство, характеризующееся повторяющимися и стойкими провоцирующими тревогу мыслями (обсессиями), которые приводят к повторяющимся действиям (компульсиям), которые направлены на облегчение дистресса, вызванного навязчивыми мыслями. Пациенты могут признавать или не признавать, что обсессии и компульсии являются необоснованными, и эти мысли и виды поведения могут отнимать много времени и нарушать функционирование.

OCD, как правило, лечат с помощью психотерапии, лекарственных средств или и того и другого. Когнитивно-поведенческая терапия (CBT), которая учит человека различным способам мышления, поведения и реагирования на ситуации, которые помогают ему или ей чувствовать себя менее тревожными или напуганными, не имея навязчивых мыслей или действий принудительно (когнитивное переструктурирование и техника конфронтации с подавлением тревожной реакции). Тем не менее, CBT предпринимает усилия и практические подходы для изучения здоровых способов справиться с тревогой. Для лече-

ния OCD также могут назначать лекарственные средства. Наиболее часто назначаемые лекарственные средства представляют собой анксиолитические лекарственные средства и антидепрессанты. Анксиолитические лекарственные средства начинают действовать сразу, но их нельзя принимать в течение длительных периодов времени. До начала действия антидепрессантов может пройти 10-12 недель, и они могут вызывать такие побочные эффекты, как головная боль, тошнота, нарушение сна и сниженное либидо. Также могут назначать атипичные антипсихотические средства. Нет ничего необычного в том, что пациенты с OCD пробуют несколько лекарственных средств перед тем, как найти то, которое контролирует симптомы OCD.

Тем не менее, даже когда OCD надлежащим образом диагностировано и лечится, многие пациенты с OCD являются "терапевтически резистентными" или "рефрактерными к лечению" и не проявляют адекватный ответ на стандартные виды терапии. По оценкам, 10-40% пациентов с OCD являются рефрактерными к лечению (Bystritsky, *Mol. Psychiatry* 11:805-814). Терапевтическая резистентность, как правило, относится к отсутствию достаточного улучшения, несмотря на многочисленные адекватные и надлежащие пробные виды лечения. Для расстройств настроения ее можно определить по неспособности ослаблять или отвечать клинически (50% снижение симптомов), несмотря на ≥ 2 адекватные пробы антидепрессантов, или по неспособности отвечать клинически, несмотря на адекватные пробы лекарственных средств из нескольких классов нейромедиаторов. Pallanti и Quercioli (*Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30:400-412) предложили разделить ответ обсессивно-компульсивного расстройства на лечение на несколько стадий в спектре от полного восстановления (или ремиссии) при полном или частичном ответе до отсутствия ответа (или полной рефрактерности). Какое бы определение не использовалось, пациенты с терапевтической резистентностью при тревожных расстройствах испытывают минимальное восстановление функции, несмотря на несколько соответствующих лечебных воздействий. Факторы, которые вносят вклад в терапевтическую резистентность при OCD, включают в себя без ограничения следующее: тяжесть заболевания, медицинская коморбидность, психиатрическая коморбидность, отсутствие комплаентности, культурные факторы, стресс-факторы в детском возрасте, длительные устойчивые стресс-факторы, стадия жизни и пределы возможностей врача/системы здравоохранения (Khalsa et al., *Curr. Psychiatry*, 2011, 10:45-52). Инвазивные виды терапии, включая в себя некоторые, которые являются необратимыми, такие как электросудорожная терапия, стимуляция блуждающего нерва, повторная транскраниальная магнитная стимуляция и хирургические способы, оставляют для пациентов с наиболее сильной терапевтической резистентностью. Следовательно, необходимы более эффективные виды лечения для лечения симптомов, ассоциированных с рефрактерным к лечению OCD.

Синдром Леша-Нихена характеризуется неврологической дисфункцией, когнитивными нарушениями и нарушениями поведения, а также избыточной продукцией мочевой кислоты и характеризуется распространенностью, составляющей 1:380000. Пациенты с этим синдромом страдают от когнитивных расстройств, двигательных расстройств и самоповреждающего поведения. Наиболее распространенной характеристикой синдрома Леша-Нихена является задержка развития в течение первого года жизни; гипотония и замедленное развитие двигательных навыков, которые, как правило, проявляются в возрасте 3-6 месяцев. Дети с синдромом Леша-Нихена, как правило, не сидят, не ползают, не ходят и, в конечном итоге, ограничены инвалидной коляской. Даже при эффективном лечении симптомов наиболее пораженные индивиды доживают только до второго или третьего десятилетия жизни.

Синдром Леша-Нихена наследуется по X-сцепленному рецессивному наследованию и вызван недостаточностью фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT), который катализирует превращение гипоксантина в инозинмонофосфат (инозиновая кислота, IMP) и гуанин в гуанинмонофосфат (гуаниловая кислота, GMP) в присутствии фосфорибозилпирофосфата. Для лечения гиперурикемии и тем самым снижения риска почечнокаменной болезни, уратной нефропатии, подагрического артрита и образования тофусов, избыточную продукцию мочевой кислоты контролируют с помощью аллопуринола, который блокирует метаболизм гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, катализируемый ксантиноксидазой.

Не существует равномерно эффективного вмешательства для лечения нейрораспорядоченческих аспектов указанного заболевания. Самоповреждающие и другие наносящие вред типы поведения, как правило, контролируют с помощью комбинации физических, поведенческих и медицинских видов лечения. Практически все пораженные индивиды нуждаются в физических ограничениях для предотвращения самоповреждения. Таких индивидов подвергают ограничениям больше чем в 75% случаев, часто по их собственной просьбе. Ни одно лекарственное средство не было одинаково эффективным в контроле двигательных признаков заболевания. Следовательно, необходимы эффективные виды лечения для контроля состояний, ассоциированных с синдромом Леша-Нихена.

Тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера относится к кластеру нескольких поведенческих симптомов, ассоциированных с заболеванием. Тревожное возбуждение развивается по мере прогрессирования заболевания и происходит в дополнение к потере когнитивных способностей. Кластер симптомов включает в себя тревогу, депрессию, раздражительность и моторное беспокойство (такое как расхаживание, бесцельное блуждание, постоянное движение). Другие симптомы, которые могут возникать, включают в себя нарушения сна, бредовые представления, галлюцинации, компульсивные типы поведе-

ния, агрессию и общий эмоциональный дистресс. Тревожное возбуждение может возникать у вплоть до половин всех индивидуумов с болезнью Альцгеймера. Тревожное возбуждение связано с пациентами, которые характеризуются низким качеством жизни, ухудшением семейных отношений и у которых есть профессиональные сиделки, что в конечном итоге приводит к поступлению в учреждение проживания с уходом.

Пациенты с болезнью Альцгеймера, которые проявляют тревожное возбуждение, получали лечение с помощью атипичных антипсихотиков (например, рисперидона, оланзапина) и типичных антипсихотиков (например, галоперидола) лишь с небольшим успехом и с риском серьезных побочных эффектов. Соответственно, существует потребность в идентификации и разработке более эффективных терапевтических средств для лечения тревожного возбуждения у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Синдром ломкой X-хромосомы (также называемый синдромом Мартина-Белла) представляет собой генетическое состояние, которое вызывает спектр проблем развития, включая в себя неспособность к обучению и когнитивное нарушение. Как правило, этим расстройством мужчины сильнее страдают, чем женщины. Синдром ломкой X-хромосомы наследуется по X-сцепленному доминантному наследованию. Синдром ломкой X-хромосомы возникает у приблизительно 1 из 4000 мужчин и 1 из 8000 женщин. Этот синдром вызван потерей связанного с умственной отсталостью белка ломкой X-хромосомы (FMRP), как правило, вследствие транскрипционного сайленсинга из экспансии повтора CGG в 5' нетранслируемой области гена FMR1 (см., например, Verkerk et al., Cell 65:905-14 (1991)).

Пораженные индивидуумы, как правило, характеризуются заторможенным развитием речи и языка к возрасту 2 лет. Большинство мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы характеризуются умственной отсталостью от слабой до умеренной степени, при этом приблизительно одна треть пораженных женщин являются умственно отсталыми. Дети с синдромом ломкой X-хромосомы также могут проявлять проблемы в поведении, включая в себя тревогу, дефицит внимания, беспокойство и гиперактивное поведение, такое как ерзание или импульсивные действия. У детей с синдромом ломкой X-хромосомы и которые характеризуются дефицитом внимания, может быть диагностировано расстройство дефицита внимания (ADD), которое включает в себя нарушенная способность поддерживать внимание и трудность сосредоточиться на конкретных заданиях. Приблизительно одна треть индивидуумов с синдромом ломкой X-хромосомы характеризуются признаками расстройств аутистического спектра, которые поражают коммуникацию и социальное взаимодействие, например тревога и повторяющиеся, стереотипные модели поведения (т.е. стереотипии). Судорожные пароксизмы возникают у приблизительно 15% мужчин и приблизительно 5% женщин с этим синдромом.

Экспансия повтора CGG у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы происходит больше чем 200 раз. Если экспансия повтора происходит с меньшей степенью (т.е. приблизительно 50-200 раз), происходит пермутация гена FMR1 и FMRP производится в некоторой степени. Пермутация гена FMR1 может приводить к другому генетическому состоянию, которое называется тремор/атаксия, ассоциированное с ломкой X-хромосомой (FXTAS). FXTAS характеризуется двигательными трудностями и проблемами с познавательными способностями. FXTAS представляет собой расстройство с поздним началом, как правило, возникающее в возрасте после 50 лет; симптомы ухудшаются с возрастом. Это состояние также поражает мужчин чаще и тяжелее, чем женщин, с распространенностью, составляющей приблизительно 1 на 3000 мужчин.

Характеристики FXTAS включают в себя проблемы с координацией и равновесием (атаксия) и интенционный тремор, при котором происходит дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный индивидуум пытается совершить произвольное движение, такое как достижение объекта. Наиболее часто интенционные виды тремора развиваются первыми, а затем через несколько лет развивается атаксия. Не все индивидуумы с FXTAS характеризуются наличием обоих признаков. У многих пораженных индивидуумов развиваются другие двигательные проблемы, такие как паркинсонизм, который включает в себя виды тремора при отсутствии движения (тремор покоя), ригидность и необычно медленное движение (брадикинезия). Кроме того, пораженные индивидуумы могут характеризоваться сниженной чувствительностью, онемением или ощущением покалывания, болью или мышечной слабостью в нижних конечностях. Некоторые люди с FXTAS испытывают проблемы с автономной нервной системой, приводящие к неспособности контролировать мочевого пузырь или кишечник.

Женщины, которые характеризуются наличием премутации в своем гене FMR1, подвержены повышенному риску первичной недостаточности яичников (ассоциированная с ломкой X-хромосомой первичная недостаточность яичников), а также подвержены повышенному риску рождения детей с синдромом ломкой X-хромосомы. Ассоциированная с ломкой X-хромосомой первичная недостаточность яичников представляет собой причину бесплодия и ранней менопаузы.

Не существует равномерно эффективного вмешательства для лечения нейрораспорядоченческих аспектов синдрома ломкой X-хромосомы или FXTAS. Следовательно, необходимы более эффективные виды лечения для контроля состояний, ассоциированных с указанными генетическими заболеваниями.

Расстройство аутистического спектра (ASD) представляет собой спектр сложных расстройств неврологического развития, характеризующихся нарушениями социальной адаптации; трудностями с коммуникацией и ограниченными, повторяющимися и стереотипными паттернами поведения (стереотипия-

ми). Аутистическое расстройство, которое иногда называется аутизм или классическое ASD, является наиболее тяжелой формой ASD. Другие состояния включают в себя более легкую форму, известную как синдром Аспергера, дезинтегративное расстройство детского возраста, первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений (которое как правило называется PDD-NOS). Хотя ASD значительно различается по характеру и тяжести, оно возникает во всех этнических и социальноэкономических группах и поражает каждую возрастную группу. На основании современных данных эксперты подсчитали, что приблизительно один из 70 детей в возрасте восьми лет будет характеризоваться наличием ASD. Мужчины в четыре-пять раз чаще страдают от ASD, чем женщины.

Характерной особенностью ASD является нарушенное социальное взаимодействие. Многие дети с ASD вовлечены в повторяющиеся движения, такие как раскачивание и раскручивание, или проявляют самоагрессивное поведение, такое как кусание или совершение ударов головой.

Отсутствуют направленные на полное излечение средства для лечения ASD. Виды терапии и поведенческие вмешательства предназначены для устранения конкретных симптомов и могут привести к значительному улучшению. Врачи могут назначать лекарственные средства для лечения конкретных связанных с аутизмом симптомов, таких как тревога, депрессия или обсессивно-компульсивное расстройство. Антипсихотические лекарственные средства используют для лечения тяжелых поведенческих проблем и судорожные пароксизмы можно лечить с помощью одного или нескольких противосудорожных лекарственных средств. Лекарственное средство, используемое для лечения людей с расстройством дефицита внимания, можно эффективно использовать для содействия в снижении импульсивности и гиперактивности. Учитывая побочные эффекты, ассоциированные с указанными лекарственными средствами, в частности антипсихотическими лекарственными средствами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения ASD и связанных с ним симптомов.

Депрессия представляет собой общий признак психического заболевания независимо от его природы и происхождения. Индивидуум с любым серьезным психиатрическим расстройством в анамнезе характеризуется почти таким же высоким шансом развития большой депрессии, как и тот, у кого была большая депрессия сама по себе в прошлом. Приблизительно 20% населения США сообщают по меньшей мере об одном депрессивном симптоме в текущем месяце, и 12% сообщают о двух или более в году. Расстройства настроения представляют категорию психических расстройств, при которых основная проблема в первую очередь поражает устойчивое эмоциональное состояние индивидуума (его настроение). Биполярное расстройство является менее распространенным, возникая с частотой, составляющей 1% в общей популяции, но некоторые полагают, что диагноз зачастую не замечают, поскольку о маниакальной эйфории слишком редко сообщают как о заболевании. Биполярное расстройство представляет собой заболевание, включающее в себя один или несколько эпизодов серьезной мании и депрессии. Иногда индивидуум может испытывать только симптомы мании. Если индивидуум испытывает только ощущения подавленности, это считают депрессией. Во время эпизодов биполярного расстройства настроение индивидуума может колебаться от чрезмерно "приподнятого" и/или раздражительного до грустного и безысходного, с периодами нормального настроения между ними.

Большое депрессивное расстройство представляет собой одно из наиболее распространенных психических заболеваний. Депрессия вызывает у людей потерю удовольствия от повседневной жизни, может усложнить другие медицинские состояния и даже может являться достаточно серьезной, чтобы привести к самоубийству. Депрессия может возникнуть у любого человека, в любом возрасте и у людей любой расы и этнической группы. Депрессию, как правило, лечат с помощью лекарственных средств, психотерапии или их комбинации. Лекарственные средства для большого депрессивного расстройства попадают в многочисленные классы лекарственных средств, включая в себя трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и атипичные антидепрессанты. Тем не менее, для большинства антидепрессантов необходимо по меньшей мере 4-6 недель для появления эффективности, и многие антидепрессанты характеризуются неприятными побочными эффектами. Более того, почти две трети пациентов с депрессией испытывают неудачу лечения с помощью первого антидепрессанта, и вплоть до одной трети пациентов с депрессией не отвечают на несколько попыток при лечении. Учитывая неприятные и потенциально тяжелые побочные эффекты, ассоциированные с указанными лекарственными средствами, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения депрессии при расстройствах настроения и связанных с ними симптомов.

Синдром Ретта (RTT), который изначально назывался цереброастрофическая гипераммониемия, представляет собой редкое генетическое постнатальное неврологическое расстройство серого вещества головного мозга, которое поражает как пациентов-женщин, так и пациентов-мужчин, с преобладанием женщин. Синдром Ретта вызывает проблемы в функциях головного мозга, которые отвечают за когнитивные, сенсорные, эмоциональные, двигательные и автономные функции. Наиболее часто возникающие проблемы включают в себя проблемы, включающие в себя обучение, речь, сенсорные ощущения, настроение, движение, дыхание, сердечную функцию, жевание, глотание и переваривание пищи. Он характеризуется нормальным ранним ростом и развитием с последующим замедлением развития, потерей целенаправленного использования рук, характерным движением рук, замедленным ростом головного мозга

и головы, проблемами с ходьбой, судорожными пароксизмами и умственной отсталостью. В частности, повторяющиеся стереотипные движения рук, такие как заламывание и/или повторяющееся помещение ладоней в рот, являются обычными симптомами. Апраксия - неспособность выполнять двигательные функции - вероятно, наиболее тяжело инвалидизирующий признак синдрома Ретта, препятствующий любому движению тела, включая в себя взгляд и речь. Дети с синдромом Ретта часто проявляют подобные аутистическим модели поведения на ранних стадиях (http://www.ninds.nih.gov/disorders/rettp/detail_rett.htm).

Почти все случаи синдрома Ретта вызваны мутацией в гене метил-СрG-связывающего белка 2, или MECP2. Ген MECP2 содержит инструкции для синтеза белка, носящего название метилцитозин-связывающий белок 2 (MeCP2), который необходим для развития головного мозга и действует как один из многих биохимических переключателей, которые могут либо увеличивать экспрессию гена, либо сообщать другим генам, когда выключаться и останавливать продукцию своих собственных уникальных белков. Поскольку ген MECP2 не функционирует правильным образом у индивидуумов с синдромом Ретта, производятся недостаточные количества или структурно аномальные формы белка, и они могут вызывать аномальную экспрессию других генов. Тем не менее, не каждый, кто характеризуется мутацией MECP2, характеризуется наличием синдрома Ретта. Хотя синдром Ретта представляет собой генетическое расстройство, меньше чем 1% зарегистрированных случаев наследуется или передается из одного поколения в следующее. Большинство случаев являются спонтанными, что означает, что мутация происходит случайно. Синдром Ретта по оценкам поражает одну на каждые 10000-15000 родившихся живых женщин во всех расовых и этнических группах во всем мире.

В настоящее время отсутствует направленное на полное излечение средство для лечения синдрома Ретта. Лечение расстройства является симптоматическим, сосредотачиваясь на контроле симптомов, и поддерживающим, требующим мультидисциплинарного подхода. Бромкриптин и карбидопа-леводопа, которые являются агонистами дофамина, пробовали в качестве видов лечения для двигательной дисфункции у индивидуумов с синдромом Ретта. Тем не менее, положительные результаты не являются ни существенными, ни долгосрочными. Таким образом, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения синдрома Ретта и связанных с ним симптомов.

Хореоакантацитоз (ChAc) представляет собой неврологическое расстройство, которое поражает движения во многих частях тела. Хорея относится к непроизвольным подергиваниям, производимым людьми с этим расстройством. Люди с этим состоянием также характеризуются аномальными эритроцитами звездчатой формы (акантоцитоз). Указанное расстройство является одним из группы состояний, носящих название нейроакантацитозы, которые включают в себя неврологические проблемы и аномальные эритроцитозы. Клинически оно характеризуется фенотипом, подобным болезни Гентингтона с прогрессирующими неврологическими симптомами, включая в себя двигательные расстройства, психиатрические проявления и когнитивные нарушения.

Распространенность и частота возникновения хореоакантацитоза неизвестны, но по оценкам составляет приблизительно 1000 случаев во всем мире. Начало происходит в старшем юношеском возрасте, и начальное проявление часто представляет собой слабовыраженные когнитивные или психиатрические симптомы. В течение заболевания у большинства пациентов развиваются характерный фенотип, включая в себя хорею. У большинства пациентов развивается генерализованная хорея и некоторая степень паркинсонизма. Частым является нарушение памяти и исполнительных функций. Психиатрические проявления являются распространенными и могут присутствовать в виде подобного шизофрении психоза или обсессивно-компульсивного расстройства (OCD). Хореоакантацитоз, как правило, прогрессирует медленно в течение 15-30 лет, но может происходить внезапная смерть, преимущественно вызванная судорожными пароксизмами или поражением вегетативной нервной системы.

Хореоакантацитоз вызван различными мутациями в гене VPS13A, кодирующем хореин. Никаких очевидных корреляций генотипа и фенотипа не наблюдалось. Это состояние наследуется по аутосомному рецессивному наследованию, что означает, что обе копии гена в каждой клетке содержат мутации. Каждый из родителей индивидуума с аутосомным рецессивным состоянием несет одну копию мутированного гена, но они, как правило, не проявляют признаки и симптомы состояния. В настоящее время отсутствуют какие-либо приводящие к выздоровлению или модифицирующие заболевание виды лечения, и лечение является исключительно симптоматическим. Таким образом, существует потребность в разработке новых терапевтических средств для лечения хореоакантацитоза и связанных с ним симптомов.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены подходы и варианты осуществления, направленные на решение таких потребностей и дополнительно предусматривающие другие, связанные с ними, преимущества.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения мании при расстройствах настроения. В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения мании при расстройствах настроения, например биполярном расстройстве, у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены

следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 1. Способ лечения мании при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 2. Способ лечения мании при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, при котором расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 6. Способ согласно варианту осуществления 5, при котором мания при расстройстве настроения представляет собой гипоманию или тяжелую манию.

Вариант осуществления 7. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-6, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 9. Способ согласно варианту осуществления 8, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 10. Фармацевтическая композиция для применения в лечении мании при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 11. Фармацевтическая композиция для применения в лечении мании при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 12. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 10 или 11, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 13. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 12, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 14. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 11-13, причем расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 14, причем мания при расстройстве настроения представляет собой гипоманию или тяжелую манию.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 11-15, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 11-16, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 17,

причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения симптомов, ассоциированных с рефрактерным к лечению OCD. В настоящем документе рассмотрены новые способы лечения рефрактерного к лечению OCD у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 19. Способ лечения рефрактерного к лечению обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 20. Способ лечения рефрактерного к лечению OCD у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 19 или 20, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 21, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант, или его полиморф.

Вариант осуществления 23. Способ согласно любому из вариантов осуществления 19-22, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 24. Способ согласно любому из вариантов осуществления 19-23, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 24, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 26. Способ согласно любому из вариантов осуществления 19-25, при котором частота или тяжесть следующего: уборка, патологическое накопительство, ритуал подсчета, ритуал проверки, пересечение линий, ритуал молитвы, ритуал мытья рук, следование строгой последовательности действий, стремление к упорядоченности, требование уверения или их комбинация, снижаются.

Вариант осуществления 27. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рефрактерного к лечению OCD, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 28. Фармацевтическая композиция для применения в лечении рефрактерного к лечению OCD, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 29. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 27 или 28, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 30. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 28 или 29, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 31. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 27-30, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 10 мг - приблизительно 80 мг ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 32. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 27-31, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

Вариант осуществления 33. Фармацевтическая композиция по п.32, причем фармацевтическая композиция составлена в виде раствора, таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 34. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 27-33, причем частота или тяжесть уборки, патологического накопительства, ритуала подсчета, ритуала проверки, пересечения линий, ритуала молитвы, ритуала мытья рук, следования строгой последовательности действий, стремления к упорядоченности, требования уверения или их комбинации снижаются.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена. В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения синдрома Леша-Нихена у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 35. Способ лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 36. Способ лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 37. Способ согласно варианту осуществления 35 или 36, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 38. Способ согласно варианту осуществления 37, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-38, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 40. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-39, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 41. Способ согласно варианту осуществления 40, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 42. Способ согласно любому из вариантов осуществления 35-41, при котором неврологическая дисфункция, ассоциированная с синдромом Леша-Нихена, представляет собой одно или несколько из следующего: самоповреждение, дистония, спастичность, хорей, хореоатетоз, опистотонус, баллизм, гиперрефлексия и стопный разгибательный рефлекс.

Вариант осуществления 43. Фармацевтическая композиция для применения в лечении неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 44. Фармацевтическая композиция для применения в лечении неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 45. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 43 или 44, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной ки-

слоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 46. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 45, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 47. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 43-46, причем ингибитор VMAT2 введен в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 48. Фармацевтическая композиция согласно любому варианту осуществления 43-47, причем ингибитор VMAT2 введен перорально.

Вариант осуществления 49. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 48, причем ингибитор VMAT2 введен в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 50. Фармацевтическая композиция согласно вариантам осуществления 43-49, причем неврологическая дисфункция, ассоциированная с синдромом Леша-Нихена, представляет собой одно или несколько из следующего: самоповреждение, дистония, спастичность, хорей, хорееатетоз, опистотонус, баллизм, гиперрефлексия и стопный разгибательный рефлекс.

Согласно еще одному аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера (которое в настоящем документе также называется тревожное возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера). В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения тревожного возбуждения у субъекта, который характеризуется наличием болезни Альцгеймера, путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления 51. Способ лечения тревожного возбуждения у субъекта, который характеризуется наличием болезни Альцгеймера, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 52. Способ согласно варианту осуществления 51, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 53. Способ согласно варианту осуществления 51 или 52, при котором ингибитор VMAT2 выбирают из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль, полиморф.

Вариант осуществления 54. Способ согласно варианту осуществления 52 или 53, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 55. Способ согласно варианту осуществления 54, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 56. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-55, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 57. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-56, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 58. Способ согласно варианту осуществления 67, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 59. Способ согласно любому из вариантов осуществления 51-58, при котором тревожное возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, представляет собой одно или несколько из следующего: тревога, раздражительность, расхаживание, чрезмерное ерзание, повторяющиеся модели поведения, аномальная вокализация и моторное беспокойство.

Вариант осуществления 60. Фармацевтическая композиция для применения в лечении тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 61. Фармацевтическая композиция для применения согласно варианту осуществления 60 в лечении тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 62. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 60

или 61, в которой ингибитор VMAT2 выбран из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 63. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 61 или 62, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 64. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 63, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 65. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 60-64, причем ингибитор VMAT2 введен в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 66. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 60-65, причем ингибитор VMAT2 введен перорально.

Вариант осуществления 67. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 66, причем ингибитор VMAT2 введен в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 68. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 60-67, причем тревожное возбуждение, ассоциированное с болезнью Альцгеймера, представляет собой одно или несколько из следующего: тревога, раздражительность, расхаживание, чрезмерное ерзание, повторяющиеся модели поведения, аномальная вокализация и моторное беспокойство.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения синдрома ломкой X-хромосомы и тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой. В настоящем документе предусмотрены способы лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) и тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления 69. Способ лечения синдрома ломкой X-хромосомы или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 70. Способ лечения синдрома ломкой X-хромосомы или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 71. Способ согласно варианту осуществления 69 или 70, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 72. Способ согласно варианту осуществления 71, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 73. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-72, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-73, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 75. Способ согласно варианту осуществления 74, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 76. Способ согласно любому из вариантов осуществления 70-75, при кото-

ром одно или несколько из следующего: тревога, дефицит внимания, гиперактивное поведение (например, ерзание или импульсивные действия), поведение аутистического типа (например, повторяющееся поведение), судорожные пароксизмы, атаксия, интенционный тремор (дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный индивидуум пытается совершить произвольное движение), паркинсонизм, тремор покоя, ригидность, брадикинезия, сниженное чувственное восприятие, онемение, боль и мышечная слабость, снижаются.

Вариант осуществления 77. Фармацевтическая композиция для применения в лечении синдрома ломкой X-хромосомы или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 78. Фармацевтическая композиция для применения в лечении синдрома ломкой X-хромосомы или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 79. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 77 или 78, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 80. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 79, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 81. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 77-80, причем ингибитор VMAT2 введен в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 82. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 77-81, причем ингибитор VMAT2 введен перорально.

Вариант осуществления 83. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 82, причем ингибитор VMAT2 введен в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 84. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 77-83, причем одно или несколько из следующего: тревога, дефицит внимания, гиперактивное поведение (например, ерзание или импульсивные действия), поведение аутистического типа (например, повторяющееся поведение), судорожные пароксизмы, атаксия, интенционный тремор (дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный индивидуум пытается совершить произвольное движение), паркинсонизм, тремор покоя, ригидность, брадикинезия, сниженное чувственное восприятие, онемение, боль и мышечная слабость, снижаются.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения расстройства аутистического спектра. В настоящем документе предусмотрены способы лечения расстройства аутистического спектра у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления.

Вариант осуществления 85. Способ лечения расстройства аутистического спектра (ASD) у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 86. Способ согласно варианту осуществления 85, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 87. Способ согласно варианту осуществления 85 или 86, при котором ингибитор VMAT2 выбирают из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 88. Способ согласно варианту осуществления 86 или 87, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-

пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 89. Способ согласно варианту осуществления 88, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 90. Способ согласно любому из вариантов осуществления 85-89, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 91. Способ согласно любому из вариантов осуществления 85-90, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 92. Способ согласно варианту осуществления 91, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 93. Способ согласно любому из вариантов осуществления 85-92, при котором одно или несколько из следующего: гиперактивность, неспособность сосредоточиться, депрессия, тревожное, обсессивно-компульсивное поведение, судорожные пароксизмы, повторяющиеся движения или самоповреждение снижаются.

Вариант осуществления 94. Фармацевтическая композиция для применения в лечении расстройства аутистического спектра (ASD), причем указанная композиция содержит ингибитор VMAT2 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 95. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 94, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 96. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 94 или 95, в которой ингибитор VMAT2 выбран из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 97. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 95 или 96, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 98. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 97, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 99. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 94-98, причем ингибитор VMAT2 введен в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 100. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 94-99, причем ингибитор VMAT2 введен перорально.

Вариант осуществления 101. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 100, причем ингибитор VMAT2 введен в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 102. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 94-101, причем одно или несколько из следующего: гиперактивность, неспособность сосредоточиться, депрессия, тревожное, обсессивно-компульсивное поведение, судорожные пароксизмы, непроизвольные движения, повторяющиеся движения, стереотипий или самоповреждение снижаются.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения депрессии при расстройствах настроения. В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения депрессии при расстройствах настроения у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 103. Способ лечения депрессии при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 104. Способ лечения депрессии при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или

его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 105. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 106. Способ согласно варианту осуществления 105, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 107. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-106, при котором расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 108. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-106, при котором расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 109. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-108, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 110. Способ согласно любому из вариантов осуществления 103-109, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 111. Способ согласно варианту осуществления 110, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 112. Фармацевтическая композиция для применения в лечении депрессии при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 113. Фармацевтическая композиция для применения в лечении депрессии при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник; и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 114. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 112 или 113, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 115. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 114, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант, или его полиморф.

Вариант осуществления 116. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 112-115, причем расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

Вариант осуществления 117. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 116, причем расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство.

Вариант осуществления 118. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 112-117, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 119. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 110-116, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

Вариант осуществления 120. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 119, причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

Согласно другому аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения хореоакантацидоза. В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения хореоакантацидоза у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 121. Способ лечения хореоакантацидоза у субъекта, предусматривающий

введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 122. Способ лечения хореоакантацитоза у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 123. Способ согласно варианту осуществления 121 или 122 для лечения дискинезии языка при хореоакантацитозе.

Вариант осуществления 124. Способ согласно любому из вариантов осуществления 121-123, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 125. Способ согласно варианту осуществления 124, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 126. Способ согласно любому из вариантов осуществления 121-125, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 127. Способ согласно любому из вариантов осуществления 121-126, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 128. Способ согласно варианту осуществления 127, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 129. Фармацевтическая композиция для применения в лечении хореоакантацитоза, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 130. Фармацевтическая композиция для применения в лечении хореоакантацитоза, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 131. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 129 или 130 для лечения дискинезии языка при хореоакантацитозе.

Вариант осуществления 132. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 127-129, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 133. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 130, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 134. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 129-133, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 135. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 129-134, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

Вариант осуществления 136. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 135, причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

Согласно еще одному аспекту настоящее раскрытие относится к применению ингибитора VMAT2 для лечения синдрома Ретта. В настоящем документе предусмотрены новые способы лечения синдрома Ретта у нуждающихся в этом субъектов путем введения ингибитора VMAT2. Согласно настоящему раскрытию предусмотрены следующие варианты осуществления. Указанные и дополнительные варианты осуществления описаны более подробно в настоящем документе.

Вариант осуществления 137. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, предусматривающий введение субъекту селективного ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 138. Способ лечения синдрома Ретта у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 139. Способ согласно варианту осуществления 137 или 138 для лечения апраксии при синдроме Ретта.

Вариант осуществления 140. Способ согласно любому из вариантов осуществления 137-139, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 141. Способ согласно варианту осуществления 140, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 142. Способ согласно любому из вариантов осуществления 137-141, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

Вариант осуществления 143. Способ согласно любому из вариантов осуществления 137-142, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

Вариант осуществления 144. Способ согласно варианту осуществления 143, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

Вариант осуществления 145. Фармацевтическая композиция для применения в лечении синдрома Ретта, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и селективный ингибитор VMAT2.

Вариант осуществления 146. Фармацевтическая композиция для применения в лечении синдрома Ретта, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего: тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он); (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник; (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты; [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник и 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); или их изотопный вариант, фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

Вариант осуществления 147. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 145 или 146 для лечения апраксии при синдроме Ретта.

Вариант осуществления 148. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 145-146, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

Вариант осуществления 149. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 148, в которой ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф.

Вариант осуществления 150. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 145-149, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.

Вариант осуществления 151. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 145-150, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

Вариант осуществления 152. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 151, причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

Согласно варианту осуществления композиций и способов, описанных выше и в настоящем документе, ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому конкретному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-

изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно еще одному конкретному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты. Согласно другому конкретному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой фармацевтически приемлемую соль сложного эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила, например дитозилатную соль. Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой дейтерированный тетрабеназин, в частности 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его предшественник или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно другим конкретным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы и применения предусматривают введение фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2.

Указанные и другие аспекты настоящего изобретения станут очевидными при ссылке на представленное ниже подробное описание. С этой целью в настоящем документе представлены различные ссылки, которые описывают более подробно некоторую исходную информацию, процедуры, соединения и/или композиции, и каждая из них полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Терминам, не определенным конкретно в настоящем документе, должны быть даны значения, которые им будут даны специалистом в настоящей области в свете настоящего раскрытия и контекста. Тем не менее, если не указано иное, используемые в настоящем описании изобретения термины имеют указанное значение.

Ссылка во всем настоящем описании изобретения на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, появление фраз "согласно одному варианту осуществления" или "согласно варианту осуществления" в различных местах по всему настоящему описанию изобретения не обязательно всегда относится к одному и тому же варианту осуществления. Более того, конкретные признаки, структуры или характеристики можно комбинировать любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах осуществления.

Кроме того, используемые в настоящем описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя определяемые объекты во множественном числе, если контекст явно не диктует иное. Таким образом, например, ссылка на "не являющееся человеком животное" может относиться к одному или нескольким не являющимся человеком животным или множеству таких животных, и ссылка на "клетку" включает в себя ссылку на одну или несколько клеток и их эквивалентов (например, множество клеток), известных специалистам в настоящей области техники, и так далее. Если описаны или заявлены стадии способа и стадии описаны как происходящие в конкретном порядке, описание первой стадии, происходящей (или проводимой) "перед" (т.е. до) второй стадии, имеет то же значение, если переписано, чтобы указать, что вторая стадия происходит (или ее проводят) "вслед за" первой стадией. Термин "приблизительно" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или числовой диапазон представляют собой приближенное представление в пределах колебаний показаний от эксперимента к эксперименту (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьировать от 1 до 15% от указанного числа или числового диапазона. Кроме того, следует отметить, что термин "или", как правило, используют в его смысле, включающем в себя "и/или", если контекст явно не диктует иное. Термин "по меньшей мере один", например, при ссылке на по меньшей мере одно соединение или по меньшей мере одну композицию, имеет то же значение и истолкование, что и термин "один или несколько".

Краткое описание графических материалов

На чертеже показан общий показатель в баллах по оценочной шкале маний Янга и значения изменения относительно исходных значений (CFB) у субъектов с основными расстройствами настроения, получающих плацебо или дитозилат сложного эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила (валбеназин дитозилат, также известный как NBI-98854), которые вводили на 6 неделю лечения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее раскрытие относится к способам лечения заболеваний или расстройств, связанных с дисбалансом нейромедиаторов, в частности дисбалансом моноаминов. Моноаминовые нейромедиаторы содержат одну аминогруппу, которая соединена с ароматическим кольцом цепью из двух атомов углерода. Моноаминовые нейромедиаторы включают в себя, например, катехоламины (например, дофамин, норадреналин), триптамины (например, серотонин) и гистамин. VMAT2 представляет собой транспортер, который присутствует в мембране пресинаптических везикул в моноаминергических нейронах. Их основная функция, по-видимому, заключается в упаковке моноаминов (например, дофамина) из цито-

плазмы пресинаптического нейрона в везикулы для последующего высвобождения в синапс. Ингибирование VMAT2 приводит к модулированной активности в ассоциированных нейронных сетях.

Без ограничения какой-либо теорией дисбаланс моноаминов, например, избыточная активность дофамина, может вносить свой вклад в определенные поведенческие симптомы, например повторяющиеся, непроизвольные физические модели поведения и стереотипий. Один подход в модулировании дофаминергических путей в головном мозге состоит в применении лекарственных средств - антагонистов рецепторов дофамина 2 (D2). Тем не менее, некоторые пациенты не отвечают на антагонисты D2-рецепторов, и они зачастую являются плохо переносимыми вследствие их побочных эффектов (например, седативного эффекта, депрессии, набора массы тела, метаболического синдрома). Другой подход состоит в применении тетрабеназина. Тетрабеназин представляет собой ингибитор VMAT2, который истощает пресинаптический дофамин. Тем не менее, тетрабеназин является плохо переносимым вследствие побочных эффектов избыточного истощения дофамина, включая в себя седативный эффект, депрессию, акатизию и паркинсонизм. Более того, тетрабеназин характеризуется потенциалом вызывать позднюю дискинезию вследствие нецелевого связывания одним из стереоизомерных метаболитов с постсинаптическим D2-рецептором. Другие недостатки лечения тетрабеназином представляют собой флуктуирующий ответ и необходимость частого приема вследствие быстрого метаболизма TBZ. Следовательно, в настоящей области техники существует неудовлетворенная потребность в разработке эффективных терапевтических средств для лечения неврологических расстройств, включая в себя манию или депрессию при расстройствах настроения, рефрактерное к лечению OCD, тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера, расстройство аутистического спектра, болезни Леша-Нихена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и хореоакантоцитоза.

Согласно настоящему раскрытию предусмотрены композиции и способы для стабилизации моноаминов для лечения неврологических заболеваний или расстройств, связанных частично с дисбалансом нейромедиаторов, в частности дисбалансом моноаминов, с использованием ингибитора VMAT2.

Согласно одному аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 может являться применимым в способах лечения мании при расстройствах настроения, включая в себя биполярное расстройство. Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения мании при биполярном расстройстве путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Согласно определенным вариантам осуществления подлежащая лечению мания при биполярном расстройстве представляет собой гипоманию или тяжелую манию. Любой из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может лечить одну или несколько проблемных модальностей настроения или моделей поведения, ассоциированных с манией при расстройствах настроения. В качестве примера, ингибитор VMAT2 можно использовать для лечения проблемных модальностей настроения или моделей поведения, ассоциированных с манией при биполярном расстройстве, включая в себя следующее: чрезмерно возбужденное или радостное состояние, крайняя раздражительность, скачка идей, вихрь идей, психомоторное возбуждение, очень быстрое говорение, повышенная разговорчивость, повышенное беспокойство, увеличение целенаправленной деятельности, снижение потребности во сне, завышенная самооценка или идеи величия, импульсивное поведение и чрезмерное участие в приятных действиях, которые имеют высокий потенциал болезненных последствий. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина). Данные из различных областей, например генетики, фармакологии и нейровизуализации, указывают на роль повышенной передачи дофамина при мании, и, по сути, снижение интенсивности, частоты и амплитуды мании при биполярном расстройстве можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 может являться применимым в способах лечения рефрактерного к лечению обсессивно-компульсивного расстройства (OCD). Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения рефрактерного к лечению OCD путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Любой из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может снижать одну или несколько обсессивно-компульсивных моделей поведения, включая в себя следующее: уборка, патологическое накопительство, ритуал подсчета, ритуал проверки, пересечение линий, ритуал молитвы, ритуал мытья рук, следование строгой последовательности действий, стремление к упорядоченности, требование уверения или их комбинация. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, связаны с патофизиологией OCD и, по сути, снижение частоты и тяжести интенсивности, частоты и амплитуды различных моделей поведения при OCD можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 может являться применимым в способах лечения синдрома Леша-Нихена. Более конкретно, ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, которая включает в себя непроизвольные движения, стереотипий и самоповреждающее поведение. Ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения любого одного или нескольких двигательных расстройств, ассоциированных с синдромом Леша-Нихена, таких как дистония (сокращение мышц), спастичность, хорей (движение подергивания), стереотипий, хореоатетоз, опистотонус, баллизм (подергивание или размахивание).

вание конечностями), гиперрефлексия (гиперреактивный рефлекс или рефлекс повышенной реактивности) и стопный разгибательный рефлекс (разгибание большого пальца ноги и сгибание остальных пальцев ноги при штриховом раздражении подошвы стопы). Спастичность наблюдается как комбинация паралич, повышенная активность сухожильного рефлекса и гипертонус. Хореоатетоз представляет собой комбинацию хореи (нерегулярные мигрирующие сокращения) и атетоз (скручивание и извивание), т.е. хореические и атетоидные движения. Опистотонус представляет собой состояние спазма мышц спины, что заставляет голову и нижние конечности сгибаться назад, а туловище - выгибаться вперед.

Согласно другому аспекту ингибитор VMAT2 можно использовать в способах лечения самоповреждающего поведения, ассоциированного с синдромом Леша-Нихена. Самоповреждающее поведение включает в себя, например, кусание пальцев рук, ладоней, губ и щек; и совершение ударов головой или конечностями.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать в способах лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у нуждающихся в этом субъектов. Тревожное возбуждение представляет собой кластер связанных симптомов, включая в себя тревогу, раздражительность и моторное беспокойство, которое может привести к агрессии, выкрикиванию, беспечному блужданию и расхаживанию (см., например, Howard et al., *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 16:714-17 (2001)). Лечение с помощью ингибитора VMAT2 может снижать уровень или степень любого одного или нескольких симптомов, которые являются типичными для тревожного возбуждения (например, тревога, раздражительность и моторное беспокойство). Введение ингибитора VMAT2 также может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), снижать частоту возникновения или снижать тяжесть одного или нескольких симптомов, которые включены в кластер симптомов тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера. Некоторые аспекты тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, особенно поддаются ингибированию VMAT2 на основании нейрофармакологии соответствующей нейронной сети, включая в себя двигательные расстройства (например, моторное беспокойство). Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, вероятно, являются центральными для моторного беспокойства, и, по сути, снижение частоты и амплитуды различных двигательных дисфункций можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать в способах лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) и тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой (FXTAS). Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Любой из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может лечить одну или несколько проблемных моделей поведения, включая в себя тревогу, дефицит внимания (такой как ADD или ADHD), тревогу и гиперактивное поведение (например, ерзание или импульсивные действия). Согласно другим вариантам осуществления способы могут являться применимыми для лечения повторяющихся моделей поведения, стереотипий или судорожных пароксизмов. Согласно другому варианту осуществления способы предусмотрены для лечения FXTAS путем введения ингибитора VMAT2, описанного в настоящем документе. Указанные способы могут являться применимыми для лечения состояний, ассоциированных с FXTAS, таких как атаксия, интенционный тремор (дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный индивидуум пытается совершить произвольное движение), паркинсонизм, тремор покоя, ригидность, брадикинезия, сниженное чувственное восприятие, онемение, боль и мышечная слабость.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать в способах лечения расстройства аутистического спектра (ASD). Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения или контроля состояний, ассоциированных с ASD, например контроля таких моделей поведения, как, гиперактивность, неспособность сосредоточиться, депрессия, тревога, обсессивно-компульсивные модели поведения, или контроля физических состояний, ассоциированных с ASD, таких как судорожные пароксизмы, повторяющиеся непроизвольные движения, стереотипий, самоповреждение (такое как совершение ударов головой, кусание губ, щек и конечностей). Некоторые аспекты ASD особенно поддаются ингибированию VMAT2 на основании нейрофармакологии соответствующей нейронной сети, включая в себя двигательные расстройства (например, стереотипии) и поведенческие трудности (например, раздражительность, обсессивно-компульсивные модели поведения). Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, являются центральными для моторных стереотипий, и, по сути, снижение интенсивности, частоты и амплитуды стереотипий и самоповреждающего поведения можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки. Тем не менее, судорожные пароксизмы не поддаются лечению с помощью ингибирования VMAT2.

Согласно другому аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать для лечения депрессии при расстройствах настроения. Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения депрессии при расстройстве настроения путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Согласно определенным вариантам осуществления можно использовать при расстройстве настроения, биполярном расстройстве или большом депрессивном расстройстве. Любой из описан-

ных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может лечить одну или несколько проблемных модальностей настроения или моделей поведения, ассоциированных с депрессией при расстройствах настроения. В качестве примера ингибитор VMAT2 можно использовать для лечения проблемных модальностей настроения или моделей поведения, ассоциированных с депрессией при расстройстве настроения, включая в себя устойчивую подавленность, тревогу или настроение "опустошенности", слишком продолжительный или слишком недолгий сон, пробуждение посреди ночи или рано утром, сниженный аппетит и потеря массы тела или повышенный аппетит и набор массы тела, потеря удовольствия и интереса к действиям, которые когда-то доставляли радость, включая в себя секс, беспокойство, раздражительность, устойчивые физические симптомы, которые не отвечают на лечение (такие как хроническая боль или расстройства пищеварения), трудность с концентрацией внимания, забыванием или принятием решений, патологическая усталость или упадок сил, ощущение себя виноватым, безнадежным или бесполезным и мысли о самоубийстве. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина). Генетические и фармакологические данные указывают на роль моноаминов в признаках депрессии, и, по сути, снижение интенсивности, частоты и амплитуды депрессии при расстройстве настроения можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Согласно еще одному аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать для лечения синдрома Ретта. Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения синдрома Ретта путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Любой из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может снижать один или несколько симптомов, ассоциированных с синдромом Ретта, включая в себя следующее: потеря коммуникативных навыков, потеря целенаправленного использования рук, стереотипные движения рук, компульсивные движения рук, такие как заламывание и мытье, трудность с ходьбой или в случае детей грудного возраста с ползанием, в более широком смысле, неспособность осуществлять двигательные функции, также известная как апраксия, трудность в установлении зрительного контакта или говорении или любая их комбинация. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, связаны с патофизиологией синдрома Ретта, и, по сути, снижение частоты и тяжести интенсивности, частоты и амплитуды симптомов синдрома Ретта можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Согласно еще одному аспекту неожиданно ингибитор VMAT2 можно использовать для лечения хореоакантацитоза. Согласно одному варианту осуществления способ предусмотрен для лечения хореоакантацитоза путем введения ингибитора VMAT2 нуждающемуся в этом субъекту. Любой из описанных в настоящем документе ингибиторов VMAT2 может снижать один или несколько симптомов, ассоциированных с хореоакантацитозом, включая в себя следующее: непроизвольное сокращение различных мышц (дистония), таких как мышцы конечностей, лица, рта, языка и глотки. Указанные сокращения могут вызывать вокальные тики, такие как хрюканье, непроизвольная отрыжка и спазмы конечностей. Пищевое поведение также может быть нарушено. Хореоакантацитоз отличается от хореи Гентингтона, которая вызвана аутоматной доминантной мутацией гена белка гентингтина. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, связаны с патофизиологией синдрома Ретта, и, по сути, снижение частоты и тяжести интенсивности, частоты и амплитуды симптомов синдрома Ретта можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Ингибиторы VMAT2.

Термин "VMAT2", также известный как "представитель 2 семейства транспортеров растворённых веществ 18" (SLC18A2), относится к изоформе 2 везикулярного транспортера моноаминов человека, интегральному мембранному белку, которые транспортирует моноамины, в частности нейромедиаторы, такие как дофамин, норадреналин, серотонин и гистамин, из цитозоля клетки в синаптические везикулы.

Термины "активный ингредиент" и "активное вещество" относятся к соединению, которое вводят, отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, субъекту для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния. Согласно определенным вариантам осуществления "активный ингредиент" и "активное вещество" можно представлять собой оптически активный изомер или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе.

Термины "лекарственное средство", "терапевтическое средство" и "химиотерапевтическое средство" относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, профилактики или уменьшения интенсивности одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния.

Термин "ингибитор VMAT2", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" относится к способности раскрытого в настоящем документе соединения изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или снижать активность VMAT2 путем образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или посредством образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в конкретных типах клеток или может быть обусловлено конкретным биологическим явлением. Термины "ингибитор VMAT2", "инги-

бировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" также относятся к изменению функции VMAT2 путем уменьшения вероятности образования комплекса между VMAT2 и природным субстратом. Согласно некоторым вариантам осуществления модуляцию VMAT2 можно оценить с использованием способа, описанного в международных патентных публикациях WO 2005077946; WO 2008/058261; европейском патенте EP 1716145; Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* 1995, (278), 249-252; Lee et al., *J. Med. Chem.*, 1996, (39), 191-196; Scherman et al., *Journal of Neurochemistry* 1988, 50(4), 1131-36; Kilbourn et al., *Synapse* 2002, 43(3), 188-194; Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* 1997, 331(2-3), 161-68; и Erickson et al., *Journal of Molecular Neuroscience* 1995, 6(4), 277-87. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 не включает в себя тетрабеназин. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой селективный ингибитор VMAT2, который не проявляет значимое ингибирование везикулярного транспортера моноаминов типа 1 человека (VMAT1), дофаминового рецептора 2 типа (D2) или серотонинового рецептора. Согласно определенным вариантам осуществления селективные ингибиторы VMAT2 с меньшей вероятностью проявляют "нецелевые" побочные эффекты или избыточное истощение моноаминов, которое может вызвать седативный эффект, депрессию, акатизию и паркинсонизм.

Используемый в настоящем документе тетрабеназин не представляет собой селективный ингибитор VMAT2. Согласно определенным вариантам осуществления селективный ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его соль (например, дитозилатная соль), или [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол или его пролекарственное средство.

Ингибиторы VMAT2 (и их изотопные варианты, полиморфы, физиологически приемлемые соли) могут снижать поставку моноаминов в центральную нервную систему путем ингибирования изоформы 2 везикулярного транспортера моноаминов (VMAT2). Примеры ингибиторов VMAT2 и деплеторов моноаминов, которые можно использовать в описанных в настоящем документе способах для лечения мании при расстройствах настроения, рефрактерного к лечению OCD, синдрома Леша-Нихена, тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой, расстройства аутистического спектра, синдрома Ретта, депрессии при расстройствах настроения и хореоакантацитоза, включают в себя, например, тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он, TBZ). TBZ одобрен для лечения хореи, ассоциированной с болезнью Гентингтона. Также было описано применение тетрабеназина для лечения поздней дискинезии и разнообразных гиперкинетических двигательных расстройств. Тетрабеназин легко метаболизируется при введении до дигидротетрабеназина (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол, DHTBZ), при этом считают, что R,R,R стереоизомер DHTBZ является наиболее активным метаболитом. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 для применения в описанных в настоящем документе способах не включает в себя тетрабеназин. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 для применения в описанных в настоящем документе способах представляет собой селективный ингибитор VMAT2.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения мании при расстройствах настроения предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно PCT WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627, полностью включенный посредством ссылки в настоящий документ). Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе носит название соединения 5-1, см. заявку согласно PCT № PCT/US 2016/016892, полностью включенную посредством ссылки в настоящий документ) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно PCT № PCT/U S2016/016892, полностью включенную посредством ссылки в настоящий документ). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-

1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d_6 -TBZ) (см. патент США № 8524733, полностью включенный посредством ссылки в настоящий документ). d_6 -TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции для применения в описанных в настоящем документе способах.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения рефрактерного к лечению OCD предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ило-вый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10- d_6 -диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d_6 -TBZ) (см. патент США № 8524733). d_6 -TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции для применения в описанных в настоящем документе способах.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения синдрома Леша-Нихена путем лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2, используемый в описанных в настоящем документе способах, представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10- d_6 -диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d_6 -TBZ) (см. патент США № 8524733). d_6 -TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции для применения в описанных в настоящем документе способах.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) или тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1Н,2Н,3Н,4Н,6Н,7Н,11bН-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892), или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения расстройства аутистического спектра (ASD) предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2Н-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Согласно другому варианту осуществления ингибитор

VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения депрессии у пациента с расстройством настроения предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Например, ингибитор VMAT2 может представлять собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант, или его полиморф. Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения синдрома Ретта предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью разнообразных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Например, ингибитор VMAT2 может представлять собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф. Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US2016/016892), или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления инги-

битор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью различных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем документе способы лечения хореоакантацитоза предусматривают введение аналогов и метаболитов TBZ, резерпина, лобелина и аналогов и соединений, описанных в патентах США №№ 8039627; 8357697 и 8524733, раскрытие каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Тетрабеназин можно вводить с помощью различных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикациях согласно РСТ WO 2010/018408, WO 2011/019956 и WO 2014/047167, каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Согласно одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль (например, дитозилатную соль) или полиморф (см. патент США № 8039627). Например, ингибитор VMAT2 может представлять собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его изотопный вариант или его полиморф. Согласно другому варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,311,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) или его предшественник. Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол (который в настоящем документе также носит название соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892) или его предшественник (например, пролекарственное средство соединения 5-1, см. заявку согласно РСТ № PCT/US 2016/016892). Согласно еще одному варианту осуществления ингибитор VMAT2 представляет собой тетрабеназин или дейтерированный тетрабеназин. Дейтерированный тетрабеназин включает в себя 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) (см. патент США № 8524733). d₆-TBZ можно вводить с помощью различных способов, включая в себя составы, раскрытые в публикации согласно РСТ № WO 2014/047167, полностью включенной в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, любой из ингибиторов VMAT2 можно комбинировать с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, носителем и/или разбавителем с образованием фармацевтической композиции.

Характеристики активности ингибитора VMAT2 можно легко определить с использованием *in vitro* способов и моделей на животных, описанных в настоящей области техники и в настоящем документе (см., например, Teng, et al., J. Neurochem. 71, 258-65, 1998; Near, (1986), Near, (1986), Mol. Pharmacol. 30: 252-57).

Специалистам в настоящей области техники понятно, что такие анализы и техники проводят с использованием соответствующих отрицательных контролей (например, только несущая среда, только разбавитель и т.д.) и соответствующих положительных контролей. Условия для конкретного *in vitro* анализа включают в себя температура, буферы (включая в себя соли, катионы, среды) и другие компоненты, которые поддерживают целостность исследуемого средства и реагентов, используемых в анализе, и с которыми знаком специалист в настоящей области техники и/или которые можно легко определить. Определение эффективности ингибитора VMAT2 в модели на животных, как правило, проводят с использованием одного или нескольких статистических анализов, с которыми знаком специалист в настоящей области техники. В качестве примера такие статистические анализы, как двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), точный критерий Фишера и/или критерий Бонферрони, можно использовать для определения статистической достоверности различий между группами животных.

Описанные в настоящем документе соединения включают в себя все их полиморфы, пролекарственные средства, изомеры (включая в себя оптические, геометрические и таутомерные), соли, сольваты и изотопы. По отношению к стереоизомерам ингибиторы VMAT2 могут содержать хиральные центры и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров. Предусмотрены все такие изомерные формы, включая в себя их смеси. Если специально не указано, по всему настоящему описанию изобретения и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны включать таутомеры и все стереоизомеры, оптические и геометрически изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных соотношениях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из перечисленных выше форм, если такие изомеры и энантиомеры существуют, а также их соли, включая в себя их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая в себя сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Используемый в настоящем документе термин "изотопно-обогащенный" относится к атому, харак-

теризующемуся изотопным составом, отличным от природного изотопного состава данного атома. "Изотопно-обогащенный" также может относиться к соединению, содержащему по меньшей мере один атом, характеризующийся изотопным составом, отличным от природного изотопного состава данного атома.

В отношении предусмотренных в настоящем документе соединений, если конкретное положение атома обозначено как содержащее дейтерий или "D", это означает, что содержание дейтерия в этом положении существенно больше, чем природное содержание дейтерия, которое составляет приблизительно 0,015%. Положение, обозначенное как содержащее дейтерий, как правило, характеризуется минимальным фактором изотопного обогащения, составляющий согласно конкретным вариантам осуществления по меньшей мере 1000 (15% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 2000 (30% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 3000 (45% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 3500 (52,5% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% инкорпорирование дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% инкорпорирование дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% инкорпорирование дейтерия) на каждом обозначенном положении дейтерия.

Изотопное обогащение предусмотренных в настоящем документе соединений можно определить с использованием общепринятых аналитических способов, известных специалисту в настоящей области техники, включая в себя масс-спектрометрию, ядерную магнитно-резонансную спектроскопию и кристаллографию.

Изотопное обогащение (например, дейтерирование) фармацевтических средств для улучшения фармакокинетики ("PK"), фармакодинамики ("PD") и профилей токсичности продемонстрировали ранее с несколькими классами лекарственных средств. См., например, Lijinsky et al., *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold et al., *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon et al., *DrugMetab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello et al., *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately et al., *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999).

Изотопное обогащение лекарственного средства можно использовать, например, для (1) снижения или устранения нежелательных метаболитов, (2) увеличения периода полужизни исходного лекарственного средства, (3) снижения числа доз, необходимого для достижения требуемого эффекта, (4) снижения количества дозы, необходимого для достижения требуемого эффекта, (5) увеличения образования активных метаболитов, если таковые образуются, и/или (6) снижения продукции вредных метаболитов в конкретных тканях и/или создания более эффективного лекарственного средства и/или более безопасного лекарственного средства для комбинированной терапии, независимо от того, запланирована ли комбинированная терапия или нет.

Замещение атома одним из его изотопов часто приводит к изменению скорости химической реакции. Это явление известно как кинетический изотопный эффект ("KIE"). Например, если связь C-H разрушается во время стадии химической реакции, определяющей скорость реакции (т.е. стадии с самой высокой энергией переходного состояния), замещение этого водорода дейтерием будет вызывать снижение скорости реакции и процесс будет замедляться. Это явление известно как кинетический изотопный эффект дейтерия ("DKIE"). (См., например, Foster et al., *Adv. Drug Res.*, vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., *Can. J. Physiol Pharmacol*, vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

Величину DKIE можно выразить как отношение между скоростями данной реакции, в которой связь C-H разрушена, и той же реакции, в которой водород замещен дейтерием. DKIE может находиться в диапазоне от приблизительно 1 (отсутствие изотопного эффекта) до очень больших значений, таких как 50 или больше, что означает, что реакция может быть в 50 или больше раз медленнее, когда водород замещен дейтерием. Высокие значения DKIE могут быть обусловлены частично явлением, известным как туннельный эффект, который представляет собой следствие принципа неопределенности. Считают, что туннельный эффект обусловлен малой массой атома водорода и происходит потому, что переходные состояния, в которые вовлечен протон, иногда могут образовываться при отсутствии необходимой энергии активации. Поскольку дейтерий обладает большей массой, чем водород, он статистически обладает намного меньшей вероятностью подвергаться указанному явлению.

Тритий ("T") представляет собой радиоактивный изотоп водорода, используемый в исследованиях, реакторах термоядерного синтеза, генераторах нейтронов и радиофармацевтических средствах. Тритий представляет собой атом водорода, который содержит 2 нейтрона в ядре и характеризуется атомной массой, близкой к 3. Он возникает естественным образом в окружающей среде в очень низких концентрациях, чаще всего встречаясь в виде T₂O. Тритий распадается медленно (период полураспада=12,3 лет) и излучает низкоэнергетическую β -частицу, которая не может проникнуть через внешний слой кожи человека. Внутреннее облучение представляет собой главную потенциальную опасность, связанную с указанным изотопом, однако его необходимо принять внутрь в больших количествах, чтобы он представлял значительный риск для здоровья. По сравнению с дейтерием необходимо употребить меньшее количество трития до того, как он достигнет опасного уровня. Замещение водорода тритием ("T") приводит к еще

более сильной связи, чем дейтерий, и дает в результате численно большие изотопные эффекты. Аналогично замещение изотопами других элементов, включая в себя без ограничения ^{13}C или ^{14}C для углерода, ^{33}S , ^{34}S , или ^{36}S для серы, ^{15}N для азота и ^{17}O или ^{18}O для кислорода, может привести к сходному кинетическому изотопному эффекту.

Например, DKIE использовали для снижения гепатотоксичности галотана, по-видимому, путем ограничения продукции реакционноспособных молекул, таких как трифторацетилхлорид. Тем не менее, указанный способ может быть неприменим ко всем классам лекарственных средств. Например, инкорпорирование дейтерия может приводить к метаболическому переключению. Концепция метаболического переключения утверждает, что ксеногены, секвестрируемые ферментами фазы I, могут связываться кратковременно и повторно связываться во множестве конформаций до химической реакции (например, окисления). Эта гипотеза подтверждается относительно обширным размером связывающих карманов во многих ферментах фазы I и беспорядочной природой многих метаболических реакций. Метаболическое переключение потенциально может приводить к различным соотношениям известных метаболитов, а также совершенно новым метаболитам. Этот новый метаболический профиль может обеспечить большую или меньшую токсичность.

Организм животного экспрессирует разнообразные ферменты с целью устранения чужеродных веществ, таких как терапевтические средства, из своей системы кровообращения. Примеры таких ферментов включают в себя ферменты семейства цитохрома P450 ("CYP"), эстеразы, протеазы, редуктазы, дегидрогеназы и моноаминоксидазы, для реакции и превращения указанных чужеродных веществ в более полярные промежуточные соединения или метаболиты для почечной экскреции. Некоторые из наиболее распространенных метаболических реакций фармацевтических соединений включают в себя окисление углерод-водородной (C-H) связи до либо углерод-кислородной (C-O), либо углерод-углеродной (C-C) связи. Полученные метаболиты могут быть стабильными или нестабильными при физиологических условиях и могут характеризоваться существенно отличающимися фармакокинетическими, фармакодинамическими профилями и профилями острой и пролонгированной токсичности относительно исходных соединений. Для многих лекарственных средств такие реакции окисления являются быстрыми. Следовательно, указанные лекарственные средства часто нуждаются в введении многочисленных или высоких суточных доз.

Следовательно, изотопное обогащение на определенных положениях предусмотренного в настоящем документе соединения может производить обнаруживаемый KIE, который будет оказывать влияние на фармакокинетические, фармакологические и/или токсикологические профили предусмотренного в настоящем документе соединения по сравнению со сходным соединением, характеризующимся природным изотопным составом.

Термин "изотопный вариант" относится к терапевтическому средству, которое содержит неприродную долю изотопа на одном или нескольких атомах, которые составляют данное терапевтическое средство. Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные доли одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения следующее: водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные доли одного или нескольких изотопов, включая в себя без ограничения следующее: водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I) и йод-131 (^{131}I).

Следует понимать, что в терапевтическом средстве любой водород может представлять собой ^2H , например, или любой углерод может представлять собой ^{13}C , например, или любой азот может представлять собой ^{15}N , например, или любой кислород может представлять собой ^{18}O , например, при наличии соответствующей возможности в соответствии с решением одного из специалистов в настоящей области техники. Согласно определенным вариантам осуществления "изотопный вариант" терапевтического средства содержит неприродные доли дейтерия (D).

Используемые в настоящем документе фармацевтически (или физиологически) приемлемые соли относятся к производным описанных соединений, где исходное модифицировано путем получения их кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот и таких основных остатков, как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и подобное. Например, такие соли включают в себя ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битар-

траты, бромиды/гидробромиды, Са-эдетаты/эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдизилаты, этандисульфаты, эстолаты, эзилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликолиларсанилаты, гексилрезорцинаты, гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобонаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтанолламины, этилендиамины, меглюмины и прокаины. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с помощью катионов из таких металлов, как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и подобное (см. также, например, *Pharmaceutical Salts*, Birge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Кроме того, пролекарственные средства также предусмотрены в отношении соединений, описанных в настоящем документе. Пролекарственные средства представляют собой любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают соединение *in vivo*, когда такое пролекарственное средство вводит пациенту. Пролекарственные средства, как правило, получают путем модификации функциональных групп таким образом, чтобы модификация расщеплялась, либо с помощью рутинной манипуляции, либо *in vivo*, давая на выходе исходное соединение. Пролекарственные средства включают в себя, например, описанные в настоящем документе соединения, где гидроксид, аминные или кислотные группы соединены с любой группой, которая при введении субъекту расщепляется с образованием гидроксид, аминных или кислотных групп. Таким образом, репрезентативные примеры пролекарственных средств включают в себя (без ограничения) ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп соединения. Кроме того, в случае карбоновой кислоты ($-COOH$), можно использовать сложные эфиры, такие как метиловые сложные эфиры, этиловые сложные эфиры и подобное.

Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в континууме твердых состояний от полностью аморфного до полностью кристаллического. Более того, некоторые кристаллические формы соединений могут существовать в виде полиморфов. Кроме того, некоторые соединения также могут образовывать сольваты с водой или другими органическими растворителями. Если растворитель представляет собой воду, сольват представляет собой гидрат. Термин "сольват" используют в настоящем документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают в себя без ограничения воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. Согласно определенным вариантам осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. Согласно одному варианту осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. Согласно другому варианту осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Примеры гидратов включают в себя без ограничения гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

Термин "кристаллическая форма" соединения может относиться к любой кристаллической форме соединения в виде свободной кислоты, соединения в виде свободного основания, в виде соли соединения, полученной присоединением кислоты, соли соединения, полученной присоединением основания, комплекса соединения, сольвата (включая в себя гидрат) соединения или сокристалла соединения. Термин "твердая форма" соединения может относиться к любой кристаллической форме соединения или любой аморфной форме соединения в виде свободной кислоты, соединения в виде свободного основания, в виде соли соединения, полученной присоединением кислоты, соли соединения, полученной присоединением основания, комплекса соединения, сольвата (включая в себя гидрат) соединения или соосаждения соединения. Во многих случаях термины "кристаллическая форма" и "твердая форма" могут относиться к формам, которые являются фармацевтически приемлемыми, включая в себя, например, формы фармацевтически приемлемых солей присоединения, фармацевтически приемлемых комплексов, фармацевтически приемлемых сольватов, фармацевтически приемлемых сокристаллов и фармацевтически приемлемых соосаждений.

Используемые в настоящем документе, и если не указано иное, термины "полиморф" и "полиморфная форма" относятся к твердым кристаллическим формам соединения или комплекса. Различные полиморфы одного и того же соединения могут проявлять различные физические, химические и/или спектроскопические свойства. Различные физические свойства включают в себя без ограничения стабильность (например, по отношению к нагреванию или свету), сжимаемость и плотность (важные при производстве составов и продуктов) и скорости растворения (которые могут влиять на биодоступность). Различия в стабильности могут являться результатом изменений в химической реакционной способности (например, неравномерное окисление, так что лекарственная форма быстрее обесцвечивается, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа) или механических характеристиках (например, таблетки разрушаются при хранении, так как кинетически благоприятный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф) или и того, и другого (например, таблетки одного полиморфа более подвержены разрушению при высокой влажности). Различные физические свойства полиморфов могут повлиять на их обработку. Например, один полиморф может с большей вероят-

ностью образовывать сольваты или его может быть сложнее фильтровать или отмывать от примесей, чем другой, например, из-за формы или распределения частиц по размерам.

Полиморфы молекулы можно получить с помощью ряда способов, известных в настоящей области техники. Такие способы включают в себя без ограничения следующее: перекристаллизация из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизация из растворителя, десольватация, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузия из паровой фазы и возгонка. Полиморфы можно обнаружить, идентифицировать, классифицировать и охарактеризовать с использованием хорошо известных техник, таких как без ограничения дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрия (TGA), рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD), монокристаллическая рентгеновская дифрактометрия, колебательная спектроскопия, калориметрия растворов, твердотельный ядерный магнитный резонанс (NMR), инфракрасная (IR) спектроскопия, рамановская спектроскопия, высокотемпературная оптическая микроскопия, растровая электронная микроскопия (SEM), electron кристаллография и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, растворимость и скорость растворения.

Описанные в настоящем документе соединения согласно определенным вариантам осуществления представляют собой фармацевтически приемлемые, меченные радиоактивными изотопами соединения, в которых один или несколько атомов замещены атомами, характеризующимися тем же атомным номером, но другой атомной массой. Примеры включают в себя ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий) для водорода, ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C для углерода, ^{36}Cl для хлора, ^{18}F для фтора, ^{123}I и ^{125}I для йода, ^{13}N и ^{15}N для азота и ^{35}S для серы. Примеры также включают в себя замещение ^1H дейтерием, при этом дейтерий(и) селективно добавляют к молекуле для изменения метаболизма лекарственного средства, что дает в результате некоторое усиленное свойство, такое как повышенный период полужизни.

Способы лечения и фармацевтические препараты и композиции.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения определенных неврологических расстройств, характеризующихся дисбалансом моноаминов, путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Термин "неврологическое расстройство" или "неврологическое заболевание" включают в себя без ограничения манию при расстройствах настроения, депрессию при расстройствах настроения, синдром Ретта, хореоакантацитоз, ASD, тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера, рефрактерное к лечению OCD, синдром Леша-Нихена, FXS и FXTAS.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения мании при расстройстве настроения путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Согласно определенным вариантам осуществления расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство, включая в себя биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа, биполярное расстройство без дополнительных уточнений и циклотимию.

Ингибитор VMAT2 может предотвращать, снижать вероятность возникновения, замедлять прогрессирование, задерживать проявление или лечить симптом, ассоциированный с манией при расстройстве настроения, например, биполярном расстройстве. Согласно определенным вариантам осуществления мания при расстройстве настроения, которую лечат согласно описанному в настоящем документе способам, включает в себя гипоманию. Согласно другим вариантам осуществления мания при расстройстве настроения, которую лечат согласно описанным в настоящем документе способам, включает в себя тяжелую манию. У субъекта с расстройством настроения, который испытывает маниакальную фазу, лечение с помощью ингибитора VMAT2 может улучшить или эффективно снизить одну или несколько модальностей настроения или поведенческих проблем, ассоциированных с манией при расстройстве настроения, включая в себя в качестве примера следующее: чрезмерно возбужденное или радостное состояние, крайняя раздражительность, скачка идей, вихрь идей, психомоторное возбуждение, очень быстрое говорение, повышенная разговорчивость, повышенное беспокойство, увеличение целенаправленной деятельности, снижение потребности во сне, завышенная самооценка или идеи величия, импульсивное поведение и чрезмерное участие в приятных действиях, которые имеют высокий потенциал болезненных последствий. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), дисрегуляция которых ассоциирована с манией, и, по сути, снижение интенсивности, частоты и амплитуды модальностей настроения или моделей поведения, ассоциированных с манией при расстройстве настроения, можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения рефрактерного к лечению OCD путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может снижать частоту или тяжесть одной или нескольких обсессивно-компульсивных моделей поведения, включая в себя следующее: уборка, патологическое накопительство, ритуал подсчета, ритуал проверки, обсессия пересечения линий, ритуал молитвы, ритуал мытья рук, следование строгой последовательности действий, стремление к упорядоченности, требование уверения или их комбинация. Согласно определенным вариантам осуществления обсессивно-компульсивное поведение, которое лечат согласно описанным в настоящем документе способам, включает в себя обессию пересечения линий. Согласно другим вариантам осуществления подвергнутое лечению обсессивно-компульсивное поведение представляет собой ритуал молитвы. Согласно другим вариантам осуществления подвергнутое лечению обсессивно-компульсивное

поведение представляет собой ритуал мытья рук. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, связаны с патофизиологией OCD и, по сути, снижение частоты и тяжести интенсивности, частоты и амплитуды различных моделей поведения при OCD можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения синдрома Леша-Нихена, например, путем лечения неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может снижать вероятность возникновения неврологической дисфункции, замедлять прогрессирование неврологической дисфункции, задерживать проявление неврологической дисфункции или лечить неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихена. Согласно определенным вариантам осуществления неврологическую дисфункцию, которую лечат согласно описанным в настоящем документе способам, включает в себя двигательную дисфункцию. Согласно другим вариантам осуществления подвергаемая лечению неврологическая дисфункция представляет собой самоповреждающее поведение. Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, являются центральными для двигательных стереотипий, и, по сути, снижение интенсивности, частоты и амплитуды хореи, атетоза, стереотипий, самоповреждающего поведения можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, у субъекта, который характеризуется наличием болезни Альцгеймера, путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить тревожное возбуждение. Распространенные симптомы тревожного возбуждения включают в себя моторное беспокойство, физически агрессивное поведение, расхаживание, чрезмерное ерзание, повторяющиеся модели поведения, аномальная вокализация или любая их комбинация. Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько симптомов тревожного возбуждения лечат с помощью способов, предусматривающих введение ингибитора VMAT2. Согласно конкретному варианту осуществления предусмотрен способ лечения любого одного или нескольких из следующего: тревога, раздражительность, расхаживание, чрезмерное ерзание, повторяющиеся модели поведения, аномальная вокализация и моторное беспокойство, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, путем введения ингибитора VMAT2.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) и тремора/атаксии, ассоциированных с ломкой X-хромосомой (FXTAS), путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить FXS или FXTAS или лечить состояние, ассоциированное с FXS или FXTAS. У субъекта, который характеризуется наличием синдрома ломкой X-хромосомы, лечение с помощью ингибитора VMAT2 может улучшать или эффективно снижать одну или несколько поведенческих проблем, ассоциированных с FXS, включая в себя в качестве примера следующее: тревога, дефицит внимания, гиперактивное поведение (например, ерзание или импульсивные действия), поведение аутистического типа (например, повторяющееся поведение) и судорожные пароксизмы. Дефицит внимания может представлять собой расстройство дефицита внимания (ADD, которое также называется ADHD) и включает в себя модели поведения, такие как нарушенная способность поддерживать внимание или сосредоточиться. Согласно другим вариантам осуществления ингибитор VMAT2 можно вводить субъекту, который характеризуется наличием FXTAS. Такие способы могут лечить одно или несколько состояний, ассоциированных с FXTAS, такие как атаксия, интенционный тремор (дрожание или встряхивание конечности, когда пораженный индивидуум пытается совершить произвольное движение), паркинсонизм, тремор покоя, ригидность, брадикинезия, сниженное чувственное восприятие, онемение, боль и мышечная слабость. У субъектов, которые характеризуются наличием FXTAS, нижние конечности, в частности, могут являться пораженными сниженным чувственным восприятием, онемением, болью и мышечной слабостью. Паркинсонизм представляет собой клинический синдром, характеризующийся тремором, брадикинезией, ригидностью и постуральной неустойчивостью. Паркинсонизм характеризуется общими симптомами, обнаруженными у пациентов с болезнью Паркинсона, от которой он получил свое название; тем не менее, паркинсонизм представляет собой симптомокомплекс и отличается от болезни Паркинсона.

Некоторые аспекты FXS и FXTAS особенно поддаются ингибированию VMAT2 на основании нейрофармакологии соответствующей нейронной сети, включая в себя двигательные расстройства (например, стереотипии) и поведенческие трудности (например, гиперактивные модели поведения и модели поведения аутистического типа). Ингибирование VMAT2 приводит к модуляции нейромедиаторных систем (например, дофамина и серотонина), которые, по-видимому, являются центральными для двигательных стереотипий, и, по сути, снижение частоты и амплитуды различных двигательных дисфункций можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения ASD путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить ASD. Согласно определенным

вариантам осуществления ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения или контроля одного или нескольких состояний, ассоциированных с ASD, например контроля следующего: гиперактивность, неспособность сосредоточиться, депрессия, тревога, обсессивно-компульсивные модели поведения, или для снижения судорожных пароксизмов, повторяющихся движений, самоповреждения (такого как совершение ударов головой, кусание губ, щек и конечностей) и стереотипий. Эффективность ингибитора VMAT2 в лечении ASD можно определить путем сравнения того же поведения или состояния у того же субъекта на основании информации за прошлые периоды или путем сравнения с другим субъектом, который не получает ингибитор VMAT2, причем информацию получают во время клинических испытаний с участием людей.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения депрессии у пациента с расстройством настроения путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить депрессию. Распространенные симптомы депрессии включают в себя устойчивую подавленность, тревогу или настроение "пустоты", слишком продолжительный или слишком короткий сон, пробуждение посреди ночи или рано утром, сниженный аппетит и потеря массы тела или повышенный аппетит и набор массы тела, потеря удовольствия и интереса к действиям, которые когда-то доставляли радость, включая в себя секс, беспокойство, раздражительность, устойчивые физические симптомы, которые не отвечают на лечение (такие как хроническая боль или расстройства пищеварения), трудность с концентрацией внимания, забыванием или принятием решений, патологическая усталость или упадок сил, ощущение себя виноватым, безнадежным или бесполезным, мысли о самоубийстве или любую их комбинацию. Согласно определенным вариантам осуществления один или несколько симптомов тревожного возбуждения лечат с помощью способов, предусматривающих введение ингибитора VMAT2. Согласно определенным вариантам осуществления подвергнутое лечению расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство. Согласно другим вариантам осуществления расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство. Снижение интенсивности, частоты и амплитуды модальностей настроения или моделей поведения или симптомов, ассоциированных с депрессией у пациента с расстройством настроения, можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения синдрома Ретта путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить синдром Ретта. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения или контроля одного или нескольких состояний, ассоциированных с синдромом Ретта, таких как потеря коммуникативных навыков, потеря целенаправленного использования рук, стереотипные движения рук, компульсивные движения рук, такие как заламывание и мытье, трудность с ходьбой или в случае детей грудного возраста с ползанием, в более широком смысле, неспособность осуществлять двигательные функции, также известная как апраксия, трудность в установлении зрительного контакта или говорении, замедление нормальной скорости роста головы, судорожные пароксизмы, дезорганизованные формы дыхания, потеря мышечного тонуса (гипотонус), затруднение кормления, дергание в движениях конечностей, проблемы со сном, походка с расширенной базой, скрежетание зубами и затрудненное жевание, замедленный рост, когнитивные расстройства и трудности с дыханием во время бодрствования, такие как гипервентиляция, апноэ (задержка дыхания) и заглатывание воздуха. Снижение интенсивности, частоты и амплитуды модальностей настроения или моделей поведения или симптомов, ассоциированных с синдромом Ретта, у пациента можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

В настоящем документе предусмотрены способы лечения хореоакантоцитоза путем введения нуждающемуся в этом субъекту ингибитора VMAT2. Ингибитор VMAT2 может предотвращать (т.е. снижать вероятность возникновения), замедлять прогрессирование, задерживать или лечить хореоакантоцитоз. Согласно определенным вариантам осуществления ингибитор VMAT2 может являться применимым для лечения или контроля одного или нескольких состояний, ассоциированных с хореоакантоцитозом, включая в себя состояния, поражающие когнитивную, двигательную и психологическую функцию. Наиболее частые симптомы включают в себя эпилепсию, изменения поведения, мышечную дегенерацию, непроизвольные движения, такие как непроизвольное кусание языка и губ, и психиатрические проявления, такие как подобный шизофрении психоз или обсессивно-компульсивное расстройство (OCD). Снижение интенсивности, частоты и амплитуды модальностей настроения или моделей поведения или симптомов, ассоциированных с хореоакантоцитозом, у пациента можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки.

Как понятно специалисту в медицинской области техники, термины "лечить" и "лечение" относятся к медицинскому ведению заболевания, расстройства или состояния субъекта (т.е. пациента) (см., например, Stedman's Medical Dictionary). Термины "лечение" и "осуществление лечения" охватывают как превентивное, т.е. профилактическое, так и терапевтическое, т.е. направленное на полное излечение и/или паллиативное лечение. Таким образом, термины "лечение" и "осуществление лечения" предусматривают терапевтическое лечение пациентов, характеризующихся уже развившимся состоянием, в частности, в

явно выраженной форме. Терапевтическое лечение может представлять собой симптоматическое лечение для облегчения симптомов конкретного показателя или этиотропное лечение, чтобы вызвать обратное развитие или частично вызвать обратное развитие состояний согласно показанию, или остановить, или замедлить прогрессирование заболевания. Таким образом, описанные в настоящем документе композиции и способы можно использовать, например, в качестве терапевтического лечения в течение определенного периода времени, а также для длительной терапии. Кроме того, термины "лечение" и "осуществление лечения" предусматривают профилактическое лечение, т.е. лечение пациентов, подверженных риску развития состояния, упомянутого в настоящем документе выше, таким образом, снижая риск возникновения или повторного возникновения.

Субъект, нуждающийся в описанных в настоящем документе композициях и способах, включает в себя субъекта, диагноз которого поставил специалист в медицинской области техники. Биполярное расстройство характеризуется чрезмерными резкими переменами настроения, которые включают в себя эмоциональные подъемы (манию или гипоманию) и спады (депрессию). Резкие перемены настроения могут происходить несколько раз в год, несколько раз в неделю или даже могут испытываться в одно и то же время. Симптомы мании или маниакального эпизода включают в себя, например, длительный период ощущения "подъема" или чрезмерно счастливого или общительного настроения, крайнюю раздражительность, очень быстрое говорение, скачку идей, перескакивание с одной идеи на другую, повышенную отвлекаемость, повышенную двигательную активность, пациент является чрезмерно беспокойным, мало спит, характеризуется нереалистичной верой в свои способности, импульсивным поведением и участием в доставляющих удовольствие формах поведения с высокой степенью риска. Тяжелая мания вызывает значительное нарушение жизни субъекта (работа, школа, семейная, социальная жизнь) и может требовать госпитализации. Тяжелые эпизоды мании или депрессии также могут проявлять психотические симптомы, такие как галлюцинации или бредовые представления. Гипомания, или гипоманиакальный эпизод, представляет собой часть биполярного расстройства II типа. Гипоманиакальные эпизоды характеризуются такими же симптомами, что и тяжелая мания, за исключением того, что настроение, как правило, не является настолько тяжелым, чтобы причинять ущерб работе и социальной жизни субъекта или требовать госпитализации, а также отсутствуют психотические симптомы. Без правильного лечения гипомания развивается в тяжелую манию или депрессию.

Расстройство настроения является таким, как определено в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM) (например, DSM-IV). Согласно некоторым вариантам осуществления расстройство настроения включает в себя большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство, циклотимию и сезонное аффективное расстройство. Биполярное расстройство диагностируют с использованием руководящих принципов из DSM. Чтобы быть диагностированными как биполярное расстройство, симптомы должны представлять значительное изменение нормального настроения или поведения от пациента. Существуют четыре основных типа биполярного расстройства.

1. Биполярное расстройство I типа, определяемое по маниакальным или смешанным эпизодам, которые продолжаются по меньшей мере семь дней, или по маниакальным симптомам, которые являются настолько тяжелыми, что индивидуум нуждается в немедленном стационарном лечении. Как правило, также возникают депрессивные эпизоды, как правило, продолжающиеся по меньшей мере 2 недели.

2. Биполярное расстройство II типа, определяемое по характеру депрессивных эпизодов и гипоманиакальных эпизодов, но отсутствуют резко выраженные маниакальные или смешанные эпизоды.

3. Биполярное расстройство без дополнительных уточнений (BP-NOS) диагностируют, если симптомы заболевания присутствуют, но не соответствуют диагностическим критериям ни биполярного расстройства I типа, ни II типа. Тем не менее, симптомы явно не соответствуют нормальному диапазону поведения индивидуума.

4. Циклотимическое расстройство или циклотимия - легкая форма биполярного расстройства. Люди с циклотимией испытывают эпизоды гипомании, а также легкой депрессии в течение по меньшей мере 2 лет. Тем не менее, симптомы не соответствуют диагностическим требованиям для любого другого типа биполярного расстройства.

DSM также содержит конкретные критерии для диагностики маниакального и гипоманиакального эпизодов. Маниакальный эпизод представляет собой отчетливый период аномально и настойчиво повышенного, несдержанного или раздражительного настроения, которое длится по меньшей мере одну неделю (или меньше чем неделю, если необходима госпитализация). Эпизод включает в себя устойчиво повышенную целенаправленную деятельность или активную деятельность. Чтобы считаться маниакальным эпизодом, нарушение настроения должно являться достаточно серьезным, чтобы вызвать заметные нарушения на работе, в школе, в социальной деятельности или в отношениях; требовать госпитализации; или вызвать психоз.

Гипоманиакальный эпизод представляет собой отчетливый период аномально и настойчиво повышенного, несдержанного или раздражительного настроения, которое длится по меньшей мере четыре дня подряд. Гипоманиакальный эпизод представляет собой ясно выраженное изменение настроения и функционирования от нормальных уровней и достаточное, чтобы его заметили другие люди; не оказывает

существенного влияния на работу, учебу, социальную деятельность или отношения; не требует госпитализации, не проявляет психоза; и не вызвано употреблением алкоголя, употреблением наркотиков, лекарственными средствами или медицинским состоянием.

Тяжелая форма биполярного расстройства называется биполярное расстройство с "быстрой" цикличностью. "Быстрая" цикличность возникает, когда у индивидуума четыре или больше эпизодов большой депрессии, мании, гипомании или смешанных состояний, и все в течение одного года. По-видимому, "быстрая" цикличность является более распространенной у людей, у которых первый биполярный эпизод произошел в более молодом возрасте. Одно исследование показало, что у людей с "быстрой" цикличностью первый эпизод произошел приблизительно на 4 года раньше - в середине и в конце подросткового возраста - чем у людей без биполярного расстройства с "быстрой" цикличностью.

Другие признаки биполярного расстройства могут включать в себя тревогу, меланхолию, кататонию и сезонный характер.

При постановке диагноза врач проводит физикальное обследование, собеседование и лабораторные анализы. Наряду с тем, что расстройства настроения, включая в себя биполярное расстройство, в настоящее время не могут быть диагностированы с использованием анализа крови или сканирования мозга в это время, эти тесты могут помочь исключить другие факторы, которые могут вносить свой вклад в проблемы с настроением, такие как инсульт, опухоль головного мозга или состояние щитовидной железы. Если проблемы не вызваны другими заболеваниями, врач, например психиатр, может провести оценку психического здоровья.

Был создан ряд психиатрических шкал и тестов для помощи в оценке мании при расстройствах настроения. Оценочную шкалу маний Янга (YMRS) используют для измерения тяжести маниакальных эпизодов. YMRS состоит из 11 заданий; семь заданий оценивают по 5-балльной шкале (от 0 до 4) и четыре задания оценивают по 9-балльной шкале (от 0 до 8). Увеличенное числовое значение указывает на повышенную тяжесть описанной аномалии для каждого задания. Клинико-административную шкалу мании (CARS-M) можно использовать для оценки тяжести как маниакальных, так и психотических симптомов. Шкалу Альтмана для самооценки мании (ASRM) можно использовать для оценки наличия и тяжести маниакальных и гипоманиакальных симптомов.

Ассоциированные с депрессией симптомы включают в себя без ограничения устойчивую подавленность, тревогу или "опустошенности" настроение, слишком продолжительный или слишком недолгий сон, пробуждение посреди ночи или рано утром, сниженный аппетит и потеря массы тела или повышенный аппетит и набор массы тела, потеря удовольствия и интереса к действиям, которые когда-то доставляли радость, включая в себя секс, беспокойство, раздражительность, устойчивые физические симптомы, которые не отвечают на лечение (такие как хроническая боль или расстройства пищеварения), трудность с концентрацией внимания, забыванием или принятием решений, патологическая усталость или упадок сил, ощущение себя виноватым, безнадежным или бесполезным, мысли о самоубийстве или смерти.

Многие факторы могут вносить свой вклад в клиническую депрессию. Для некоторых людей, по-видимому, вовлечены несколько факторов, при этом для других единственный фактор может вызвать заболевание. Зачастую люди становятся подавленными без видимых причин. Причины депрессии разнообразны. Биологическая причина депрессии включает в себя слишком малое или слишком большое содержание определенных нейромедиаторов. Изменения в отношении указанных химических соединений в головном мозге могут вызвать или вносить свой вклад в депрессию. Отрицательные модели мышления и низкая самооценка повышают вероятность развития клинической депрессии. Пол также может влиять на развитие депрессии, поскольку больше женщин испытывают депрессию, чем мужчины. Хотя причины этого еще неясны, они могут включать в себя гормональные изменения, которые женщины проходят во время менструации, беременности, родов и менопаузы. Другие причины могут включать в себя стресс, вызываемый многочисленными обязанностями, которые несут женщины. Депрессия чаще встречается наряду с определенными болезнями, такими как заболевания сердца, злокачественная опухоль, болезнь Паркинсона, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера и гормональное расстройство. Побочные эффекты некоторых лекарственных средств могут вызывать депрессию. Семейная история депрессии также увеличивает риск развития болезни. В некоторых исследованиях также показано, что сочетание генов и факторов окружающей среды совместно содействует повышению риска депрессии. Ситуационные причины, такие как сложные жизненные события, включая в себя развод, финансовые проблемы или смерть близкого человека, могут способствовать депрессии. (См. Mental Health America (MHA), <http://www.mentalhealthamerica.net/conditions/depression>).

Ряд психиатрических шкал и тестов разработали для содействия в оценке депрессии при расстройствах настроения. Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) представляет собой опросник со множеством пунктов, используемый для оценки степени тяжести депрессии путем исследования настроения, чувства вины, мыслей о самоубийстве, бессонницы, тревожного возбуждения или заторможенности, тревоги, потери веса и соматических симптомов. Шкала Монтомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) включает в себя вопросы по следующим симптомам. Опросник включает в себя вопросы по следующим симптомам: видимая подавленность, сообщаемая подавленность, внутреннее напряжение, снижение сна, сниженный аппетит, трудности с концентрацией внимания, утомляемость, неспособность

чувствовать, пессимистические мысли, суицидальные мысли. Другие шкалы для оценки депрессии включают в себя следующие: шкала оценки депрессий Бека (BDI), шкала Занга для самооценки депрессии, шкала оценки депрессий Векслера, шкала депрессий Раскина, опросник депрессивной симптоматики (IDS), быстрый опросник депрессивной симптоматики (QIDS).

"Рефрактерное к лечению OCD", которое также называется "рефрактерное OCD" или "терапевтически резистентное OCD", определяют по недостаточности ответа на два испытания селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI). Диагностические критерии для OCD представлены в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам, опубликованном Американской ассоциацией психиатров. Общие критерии, необходимые для постановки диагноза OCD, включают в себя: obsessions или compulsions или и то, и другое; знание или отсутствие знаний о том, что obsessions и compulsions являются избыточными или необоснованными; obsessions и compulsions отнимают много времени и существенно мешают повседневной деятельности и социальному или рабочему функционированию. Obsessions должны соответствовать следующим критериям: повторяющиеся, постоянные и нежелательные мысли, импульсы или образы являются навязчивыми и вызывают дистресс; субъект пытается нейтрализовать obsessions другой мыслью или действием; и указанные модели поведения или умственные действия призваны предотвращать или уменьшать дистресс, но они чрезмерны или нереалистично связаны с проблемой, которую они намерены исправить. OCD также может характеризоваться течением с периодическими улучшениями и ухудшениями состояния.

Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна (Y-BOCS), состоящая из 10 пунктов, клинико-административная шкала, представляет собой наиболее широко используемую шкалу оценки для OCD. Y-BOCS разработана для оценки степени тяжести симптома, а не для постановки диагноза. Y-BOCS обеспечивает пять параметров оценки для obsessions и compulsions: время, потраченное или занятое; препятствие функционированию или отношениям; степень дистресса; сопротивление; и контроль (т.е. успех в сопротивлении). Каждый из 10 пунктов Y-BOCS оценивают по 4-балльной шкале от 0="отсутствие симптомов" до 4="крайние симптомы". Сумма первых пяти пунктов представляет собой индекс тяжести для obsessions, а сумма последних пяти пунктов представляет собой индекс для compulsions. Перевод общего показателя в баллах в ориентировочный индекс общей тяжести является следующим:

0-7	субклинический
8-15	легкий
16-23	умеренный
24-31	тяжелый
32-40	крайний

Как правило, субъектов, которые испытывают 25% снижение балла согласно Y-BOCS, оценивают как легкое - умеренное улучшение, а снижение балла на 35-50% как умеренное - заметное. В контролируемых клинических испытаниях уменьшение больше чем или равное 35% широко принято как показатель клинически значимого ответа и переводится в глобальный показатель улучшения как сильное или очень сильное улучшение; во многих исследованиях, тем не менее, принят пониженный критерий, составляющий больше чем или равный 25% снижению. Также доступны альтернативные шкалы оценки, такие как Y-BOCS II, опросник obsessions Лейтона, опросник для оценки обсессивно-компульсивного расстройства Кларка-Бека, Гамбургский опросник для оценки обсессивно-компульсивного расстройства и глобальная шкала оценки обсессивно-компульсивного расстройства Национального института психического здоровья.

Распространенными темами obsessions являются заражение, патологические сомнения, агрессия, предотвращение вреда, неприемлемые побуждения, неприятные или чрезмерные сексуальные идеи, религиозные вопросы, вызывающие озабоченность, опасения оскорбить других, необходимость знать, патологическое накопительство, стремление к упорядоченности и совершенству. Compulsions предназначены для предотвращения будущего опасного события, но чрезмерны или нереалистично связаны с проблемой, которую они намерены исправить. Они не приносят удовольствия этому субъекту. Распространенные compulsions включают в себя стирку, уборку, проверку, необходимость спрашивать или признаваться, расположение в определенном порядке, повторение, патологическое накопительство, подсчет, моление, пересечение линии, повторение и ментальные ритуалы.

Синдром Леша-Нихена характеризуется неврологической дисфункцией, когнитивными и поведенческими нарушениями, а также избыточной продукцией мочевой кислоты. Наиболее распространенной характеристикой, ведущей к постановке диагноза, является задержка развития в течение первого года жизни, с гипотонусом и отсроченными двигательными навыками, которые обычно проявляются в возрасте от трех до шести месяцев. Синдром Леша-Нихена можно диагностировать, когда отношение урата к креатинину в моче больше чем 2,0, что указывает на избыточную продукцию мочевой кислоты (гиперурикемию), что характерно для детей в возрасте до десяти лет, у которых есть синдром Леша-Нихена.

Тем не менее, ни гиперурикурия, ни гиперурикемия (концентрация мочевой кислоты в сыворотке >8 мг/дл) не являются чувствительными или достаточно специфичными для диагностики. Активность фермента гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (HPRT) менее 1,5% от нормы в клетках из любой ткани (например, крови, культивируемых фибробластов, лимфобластов) является диагностической. HPRT1 представляет собой единственный ген, который, как известно, ассоциирован с синдромом Леша-Нихена.

Большинство индивидуумов с синдромом Леша-Нихена характеризуются наличием когнитивных нарушений (см., например, Schretlen et al., J. Int. Neuropsychol Soc. 2001;7:805-12; Schretlen et al., Dev. Med. Child. Neurol. 2005;47:673-7). Почти у всех пораженных индивидуумов в итоге развивается устойчивое самоповреждающее поведение (например, кусание пальцев рук, ладоней, губ и щек), что является характерным признаком заболевания (см., например, Schretlen et al. 2005, ранее; Robey et al., Dev. Med. Child. Neurol. 2003;45:167-71). Другие индивидуумы совершают удары головой или конечностями по твердым предметам. У некоторых детей развивается самоповреждающее поведение в течение первого года жизни, и у большинства детей развивается это поведение в возрасте от двух до трех лет, хотя некоторые дети не проявляют самоповреждения до гораздо более позднего времени. Другие компульсивные типы поведения могут включать в себя агрессивность, рвоту, плевки и копролалию.

Самоповреждающее поведение, такое как совершение ударов головой, кусание самого себя, царапание самого себя, наносимые самому себе удары, порезы и шипки при синдроме Леша-Нихена можно оценить с использованием Опросника самоповреждающего поведения (SIB-Q). SIB-Q представляет собой инструмент оценки из 25 пунктов с пятибалльной шкалой оценки тяжести (в диапазоне от 0=отсутствие проблем, до 4=тяжелая проблема), который можно использовать для оценки эффекта лекарственного средства на проблемные модели поведения, включая в себя самоповреждающее поведение. Пункты 1-5 SIB-Q относятся к тяжести, частоте самоповреждающего поведения, применялись ли ограничения, присутствовали ли ушибы, нанесенные самому себе, присутствовали ли раны или повреждение ткани.

Поведенческие и психиатрические симптомы тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, может диагностировать специалист в области клинической медицины. Диагностические инструменты, рутинно используемые лечащими врачами для диагностики и мониторинга эффективности лечения у субъекта с тревожным возбуждением, включают в себя опросник для оценки нейропсихиатрического состояния (NPI) (см., например, Cummings et al., Neurology 44:2308-14 (1994)); и опросник Коген-Мансфилд для оценки тревожного возбуждения (CMAI) (см., например, Cohen-Mansfield et al., J. Gerontol. 44:M77-M84 (1989); Ballard et al., BMJ 330:874-77 (2005)). Лечащий врач также может устранить другие медицинские причины тревожного возбуждения, такие как инфекция, назначенные лекарственные средства или потеря остроты зрения или слуха без коррекции.

Диагноз каждого из FXS или FXTAS окончательно определяют с помощью генетического тестирования. У ребенка с FXS может присутствовать одно или несколько из следующего: задержки развития (такие как, не сидит, не ходит или не разговаривает в то же время, что и другие дети того же возраста), неспособность к обучению и социальные трудности или проблемное поведение) (в качестве примера не устанавливает зрительный контакт, тревога, аномально кратковременная продолжительность концентрации внимания, взмахи руками, действует и говорит, не думая, гиперактивность). Физические характеристики, наблюдаемые у большинства детей мужского пола и около половины пораженных детей женского пола с FXS, включают в себя длинное и узкое лицо, большие уши, выраженную челюсть и лоб, необычно гибкие пальцы на руках, плоские ноги и у мужчин, увеличенные яички (макроорхидизм) после половой зрелости.

Характерные признаки FXTAS представляют собой интенционный тремор и проблемы с координацией и равновесием (атаксия). Как правило, интенционные виды тремора развиваются первыми, а затем спустя несколько лет развивается атаксия, хотя не все субъекты с FXTAS характеризуются наличием обоих указанных характерных признаков. У многих пораженных индивидуумов развиваются другие двигательные проблемы, такие как стереотипий, паркинсонизм, который включает в себя тремор при отсутствии движения (тремор покоя), ригидность и необычно медленное движение (брадикинезию). Кроме того, субъект с FXTAS может характеризоваться сниженным чувственным восприятием, онемением или ощущением покалывания, болью или мышечной слабостью в нижней конечности. Некоторые субъекты с FXTAS испытывают проблемы с автономной нервной системой, ведущие к неспособности контролировать мочевой пузырь или кишечник.

Пациенты с FXTAS часто характеризуются когнитивными нарушениями. У них может развиваться потеря кратковременной памяти и потеря исполнительской функции (т.е. способности планировать и осуществлять действия и разрабатывать стратегии решения проблем). Потеря исполнительской функции нарушает поведенческие навыки, такие как контроль над побуждениями, самоконтроль, способность фокусировать внимание надлежащим образом и когнитивную гибкость. Многие люди с FXTAS испытывают тревогу, депрессию, капризность или раздражительность. У женщин могут развиваться расстройства иммунной системы, такие как гипотиреоз или фибромиалгия, прежде чем появятся признаки и симптомы FXTAS.

Субъект, нуждающийся в описанных в настоящем документе композициях и способах, включает в себя субъекта, диагноз которому поставил специалист в медицинской области техники. Детей с расстройством аутистического спектра (ASD), как правило, сначала идентифицируют с помощью скрининга развития, который определяет, соответствуют ли навыки обучения ребенка его возрасту. Ребенок, идентифицированный как возможно характеризующийся наличием ASD во время скрининга развития, затем получает всестороннее обследование. Врачи, включая в себя неврологов, и специалисты по развитию, психологи и психиатры оценивают поведение и развитие ребенка и опрашивают родителей. Более обширное исследование также может включать в себя скрининг слуха и зрения, проведение генетических тестов, проведение неврологических тестов, среди проведения прочих тестов. Медицинский персонал, осуществляющий уход и лечение, также может оценивать и подвергать мониторингу прогресс, психическое и физическое здоровье и состояние во время лечения с помощью ингибитора VMAT2. Кроме того, снижение интенсивности, частоты и амплитуды стереотипий и самоповреждающего поведения можно измерить по разнообразным шкалам клинической оценки. Любой один или несколько указанных и других клинических способов можно использовать для мониторинга ответа субъекта на лечение.

Шкалы для оценки расстройства аутистического спектра (ASRS) представляют собой состоящую из 70 пунктов шкалу оценки поведения для возрастного диапазона от 2 до 18 лет, которая обеспечивает общий показатель в баллах, две (социальные навыки/коммуникация и необычные модели поведения для возраста 2-5 лет) или три (социальные навыки/коммуникация, необычные модели поведения и саморегуляция для возраста 6-18 лет) подшкалы, шкалу DSM-IV-TR и восемь подшкал для оценки лечения (социализация со сверстниками, социализация со взрослыми, социальная/эмоциональная взаимность, стереотипия, поведенческая ригидность, сенсорная чувствительность и внимание/саморегуляция для возраста 2-5 лет или внимание для возраста 6-18 лет) для измерения моделей поведения, ассоциированных с расстройством аутистического спектра. Интервью при диагностике аутизма, пересмотренное (ADI-R), представляет собой полуструктурированное интервью, состоящее из 93 вопросов, которые основаны на диагностических критериях DSM-IV TR для оценки и диагностики ASD. Предусмотрены баллы в трех доменах: язык/коммуникация, социальные взаимодействия и повторяющиеся модели поведения/интересы.

Течение синдрома Ретта, включая в себя возраст начала и тяжесть симптомов, варьирует от ребенка к ребенку. Тем не менее, прежде чем симптомы начнутся, ребенок, как правило, растет и развивается нормально, хотя даже в раннем младенчестве часто возникают небольшие аномалии, такие как потеря мышечного тонуса (гипотония), затруднение кормления и дергание в движениях конечностей. Затем постепенно появляются психические и физические симптомы. У детей с синдромом Ретта на ранних стадиях часто проявляются подобные аутистическим модели поведения. Другие симптомы могут включать в себя ходьбу на пальцах ног, проблемы со сном, широкую походку, скрежетание зубами и затруднение жевания, непроизвольные движения, стереотипий, замедленный рост, судорожные пароксизмы, когнитивные нарушения и трудности с дыханием во время бодрствования, такие как гипервентиляция, апноэ (задержка дыхания) и заглатывание воздуха.

Существует четыре стадии синдрома Ретта.

Стадия I, которая называется раннее начало, как правило, начинается в возрасте от 6 до 18 месяцев. Эту стадию часто упускают из виду, поскольку симптомы расстройства могут быть несколько расплывчатыми, и родители и врачи, возможно, не замечают слабого замедления развития вначале. Младенец может начать проявлять меньше зрительного контакта и характеризоваться сниженным интересом к игрушкам. Могут возникнуть задержки в крупных моторных навыках, таких как сидение или ползание. Может возникать заламывание рук и уменьшение роста головы, но их недостаточно, чтобы привлечь внимание. Эта стадия, как правило, длится несколько месяцев, но может продолжаться более года.

Стадия II или быстрая деструктивная стадия, как правило, начинается в возрасте от 1 до 4 лет и может продолжаться в течение недель или месяцев. Его начало может быть быстрым или постепенным, по мере того, как ребенок теряет навыки целенаправленного движения рук и разговорный язык. Характерные движения рук, такие как заламывание, мытье, хлопанье или постукивание, а также повторяющиеся движения рук ко рту, часто начинаются на этой стадии. Это могут быть явные стереотипий. Ребенок может держать сложенные руки за спиной или держат их по сторонам, со случайным касанием, хватанием и отпусканием. Движения продолжаются, пока ребенок бодрствует, но исчезает во время сна. Возникают неровности дыхания, такие как эпизоды апноэ и гипервентиляции, хотя дыхание, как правило, улучшается во время сна. Некоторые девочки также проявляют подобные аутистическим симптомы, такие как потеря социального взаимодействия и коммуникации. Ходьба может являться нестабильной, и может быть затруднена инициация моторных движений. На этой стадии, как правило, отмечается замедленный рост головы.

Стадия III или плато или псевдостационарная стадия, как правило, начинается в возрасте 2 и 10 лет и может продолжаться годами. На этой стадии проявляется апраксия, двигательные проблемы и судорожные пароксизмы. Тем не менее, может быть улучшение поведения, с меньшей раздражительностью, плачем и признаками, подобными аутистическим. Девочка на III стадии может проявлять больше интереса к ее окружению, а ее alertность, продолжительность концентрации внимания и навыки общения

могут улучшиться. Многие девочки остаются на этой стадии в течение большей части своей жизни.

Стадия IV или поздняя стадия двигательного расстройства может продолжаться годами или десятилетиями. Выраженные признаки включают в себя снижение подвижности, искривление позвоночника (сколиоз) и мышечная слабость, ригидность, спастичность и повышенный мышечный тонус с аномальным положением руки, ноги или верхней части тела. Девочки, которые ранее могли ходить, могут перестать ходить. Познавательные, коммуникативные навыки или навыки рук, как правило, не снижаются на стадии IV. Повторяющиеся движения рук могут уменьшаться, а зор глаз обычно улучшается.

Хотя синдром Ретта представляет собой генетическое расстройство, меньше чем 1% зарегистрированных случаев наследуются или передаются от одного поколения к другому. Большинство случаев являются спонтанными, что означает, что мутация происходит случайным образом. Пренатальное тестирование доступно для семей, в которых есть пораженная дочь, у которой есть идентифицированная мутация MECP2. Так как расстройство происходит спонтанно у большинства пораженных индивидуумов, однако риск семьи, у которой есть второй ребенок с расстройством, составляет меньше чем 1%.

Уровни норадреналина в головном мозге являются пониженными у людей с синдромом Ретта. Генетическая потеря MECP2 изменяет свойства клеток в голубоватом пятне, единственном источнике норадренергической иннервации в коре головного мозга и гиппокампе. Указанные изменения включают в себя гипертоническую возбудимость и сниженное функционирование его норадренергических иннерваций.

Синтез Ретта подтверждается простым анализом крови для идентификации мутации MECP2. Тем не менее, поскольку мутация MECP2 также наблюдается при других расстройствах, наличие мутации MECP2 само по себе недостаточно для диагностики синдрома Ретта. Врачи клинически диагностируют синдром Ретта, наблюдая признаки и симптомы во время раннего роста и развития ребенка и проводя текущие оценки физического и неврологического статуса ребенка.

Детский невролог, клинический генетик или педиатр, специализирующийся в вопросах развития детей, как правило, подтверждает клинический диагноз синдрома Ретта. Врач использует высокоспецифический набор руководящих принципов, которые делятся на три типа клинических критериев: основные, подтверждающие и критерии исключения. Наличие любого из критериев исключения отрицает диагноз классического синдрома Ретта. Примеры основных диагностических критериев или симптомов включают в себя частичную или полную потерю приобретенных целенаправленных навыков рук, частичную или полную потерю приобретенного разговорного языка, повторяющиеся движения рук (например, заламывание или сжимание рук, хлопанье или потирание), а также отклонения походки, включая в себя ходьбу на пальцах или неустойчивую, широкую походку на прямых ногах.

Подтверждающие критерии не являются необходимыми для диагностики синдрома Ретта, но могут возникать у некоторых индивидуумов. Кроме того, указанные симптомы, которые различаются по степени тяжести от ребенка к ребенку, не могут наблюдаться у очень молодых девочек, но могут развиваться с возрастом. Ребенок с подтверждающими критериями, но без единого из основных критериев, не характеризуется наличием синдрома Ретта. Подтверждающие критерии включают в себя сколиоз, скрежетание зубами, небольшие холодные ладони и стопы по отношению к росту, аномальный характер сна, аномальный мышечный тонус, неуместный смех или крик, интенсивное коммуникация глазами и уменьшенный ответ на боль.

В дополнение к основным диагностическим критериям ряд конкретных состояний позволяет врачам исключить диагноз синдрома Ретта. Они называются критериями исключения. У детей с одним из следующих критериев синдром Ретта отсутствует: черепно-мозговая травма, вторичная по отношению к травме, нейрометаболическая болезнь, тяжелая инфекция, вызывающая неврологические проблемы; и крайне аномальное психомоторное развитие в первые 6 месяцев жизни.

Шкала тяжести синдрома Ретта (RSSS) содержит клинические оценки по семи параметрам синдрома Ретта (частота/возможность контроля судорожных пароксизмов, нарушения дыхания, сколиоз, способность ходить, использование рук, речь и проблемы со сном). Каждый параметр оценивают по 4-балльной шкале Ликерта от 0 (отсутствует/нормальный) до 3 (тяжелый).

Симптомы, связанные с хореоакантацизмом, включают в себя без ограничения следующее: непроизвольное напряжение различных мышц (дистония), таких как мышцы конечностей, лица, рта, языка и горла, вокальные тики (такие как хрюканье), непроизвольное отрывание, спазмы конечностей, стереотипий, затруднение пережевывания и проглатывания пищи, судорожный пароксизм, затруднение в обработке, обучении и запоминании информации, сниженное чувственное восприятие и слабость в руках и ногах, мышечная слабость, затруднение речи, затруднение приема пищи и речи, вызванное выраженной дискинезией языка, изменения личности, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), отсутствие самоконтроля и неспособность к самообслуживанию. Люди с хореоакантацизмом также испытывают затруднение с обработкой, обучением и запоминанием информации (когнитивные нарушения). Они могут характеризоваться сниженным чувственным восприятием и слабостью в руках и ногах (периферической невропатией) и мышечной слабостью (миопатией). Нарушенное функционирование мышц и нервов обычно вызывает трудности речи у людей с указанным состоянием и может привести к неспособности говорить. В частности, пациенты с хореоакантацизмом характеризуются выраженной дискинезией языка, что приводит к затруднению в приеме пищи и речи.

Поведенческие изменения являются распространенным признаком хореоакантацитоза и могут представлять собой первый признак указанного состояния. Указанные поведенческие изменения могут включать в себя изменения личности, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD), отсутствие самоконтроля и неспособность к самообслуживанию.

Признаки и симптомы хореоакантацитоза, как правило, начинаются с раннего возраста до середины зрелости. Двигательные проблемы при указанном состоянии ухудшаются с возрастом. Потеря клеток (атрофия) в определенных областях головного мозга является основной причиной неврологических проблем, наблюдаемых у людей с хореоакантацитозом.

Определение диагноза может быть сложным. Присутствие самоповреждающего кусания губ и языка или другого самоповреждения в высокой степени указывает на хореоакантацитоз. Определение акантацитоза в мазках периферической крови может являться отрицательным, но не исключает расстройства. Подтверждающий анализ ДНК гена VPS13A затруднен из-за его размера и гетерогенности сайтов мутаций. Электронейрография может демонстрировать сенсомоторную аксональную невропатию, в то время как электромиография проявляет нейрогенные, а также миопатические изменения. Электроэнцефалографические данные не являются специфическими.

Дифференциальные диагнозы зависят от присутствующих симптомов и включают в себя синдром нейроакантацитоза Мак-Лауда, болезнь Гентингтона, подобные болезни Гентингтона расстройства, ювенильную болезнь Паркинсона и синдром Туретта. Могут применяться рутинные способы пренатального исследования.

Единая оценочная шкала болезни Гентингтона (UHDRS) представляет собой систему оценки, которую можно использовать для измерения тяжести хореоакантацитоза. UHDRS разделена на несколько подразделов: моторный, когнитивный, поведенческий, функциональный. Разделы хореи и дистонии требуют классификации каждой конечности, лица, оро-букко-лингвального отдела и туловища отдельно.

Субъект (или пациент), подлежащий лечению, может представлять собой млекопитающее, включая в себя человека или не являющегося человеком примата. Млекопитающее может представлять собой одомашненное животное, такое как корова, свинья, овца, коза, лошадь, кролик, крыса, мышь, кошка или собака. Термины "субъект" и "пациент" используют в настоящем документе взаимозаменяемо в ссылке, например, на субъект - млекопитающее, такое как субъект - человек, согласно одному варианту осуществления человек.

Терапевтический и/или профилактический положительный эффект включает в себя, например, улучшенный клинический результат как терапевтического лечения, так и профилактических или превентивных мер, при котором целью является предотвратить, или замедлить, или задержать (уменьшить) нежелательное физиологическое изменение или расстройство, или предотвратить, или замедлить, или задержать (уменьшить) распространение или тяжесть такого расстройства. Как обсуждается в настоящем документе, благоприятные или требуемые клинические результаты лечения субъекта включают в себя без ограничения ослабление, уменьшение или облегчение симптомов, которые являются результатом или ассоциированы с заболеванием, состоянием или расстройством, подлежащим лечению; сниженное возникновение симптомов; улучшенное качество жизни; более продолжительный статус без заболевания (т.е. снижение вероятности или склонности субъекта к симптомам, на основании которых производится диагностика заболевания); уменьшение степени заболевания; стабилизированное состояние (т.е. без ухудшения) заболевания; задержку или замедление прогрессирования заболевания; уменьшение интенсивности или временное облегчение состояния заболевания и ремиссию (будь-то частичная или полная), будь-то обнаруживаемая или необнаруживаемая; и/или общую выживаемость. "Лечение" может также означать пролонгированную выживаемость по сравнению с ожидаемой выживаемостью, если субъект не получал лечение. Нуждающиеся в лечении субъекты включают в себя тех, которые уже характеризуются наличием состояния или расстройства, а также субъектов, склонных или подверженных риску развития заболевания, состояния или расстройства (например, депрессии, мании, обсессивно-компульсивного расстройства, синдрома Леша-Нихена, тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, FXS или FXTAS, расстройства аутистического спектра, синдрома Ретта, хореоакантацитоза), и субъектов, у которых заболевание, состояние или расстройство подлежит профилактике (т.е. уменьшению вероятности возникновения заболевания, расстройства или состояния).

"Терапевтически эффективное количество", как правило, относится к количеству средства для лечения, такого как ингибитор VMAT2, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание или состояние, (ii) ослабляет, уменьшает интенсивность или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания или состояния, или (iii) предотвращает или задерживает начало одного или нескольких симптомов конкретного заболевания или состояния, описанных в настоящем документе. Оптимальные дозы, как правило, можно определить с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. Оптимальная доза может зависеть от массы тела, веса, объема крови или возраста субъекта. В общем, диапазон дозы соединения, которое представляет собой ингибитор VMAT2, применимый в сутки, составляет, как правило, от 5,0 до 150 мг в сутки, и согласно определенным вариантам осуществления от 5 до 100 мг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления доза составляет приблизительно 40 мг - приблизительно 80 мг в сутки. Согласно определенным вариантам

осуществления ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозировке, составляющей приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 25 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 35 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 45 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 55 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 65 мг, приблизительно 70 мг, приблизительно 75 мг или приблизительно 80 мг. Согласно определенным вариантам осуществления диапазон дозы ингибитора VMAT2 для педиатрического пациента находится в пониженном диапазоне по сравнению с диапазоном дозы для взрослых, и его может определить специалист в настоящей области техники (например, с помощью педиатрических клинических испытаний). Доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения мании при расстройстве настроения.

Например, доза ингибитора VMAT2 в композиции является достаточной для лечения мании при биполярном расстройстве, например, симптомов, ассоциированных с манией при биполярном расстройстве, включая в себя, длительный период ощущения "подъема" или чрезмерно счастливого или общительного настроения, крайнюю раздражительность, очень быстрое говорение, скачку идей, перескакивание с одной идеи на другую, повышенную отвлекаемость, повышенную двигательную активность, пациент является чрезмерно беспокойным, мало спит, характеризуется нереалистичной верой в свои способности, импульсивным поведением и участием в доставляющих удовольствие формах поведения с высокой степенью риска (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала мании при биполярном расстройстве).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения рефрактерного к лечению OCD (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала одного или нескольких симптомов или состояний, ассоциированных с OCD).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения неврологической дисфункции (например, самоповреждения, дистонии, спастичности, хореи, хореоатетоза, опистотонуса, баллизма, гиперрефлексии и стопного разгибательного рефлекса), ассоциированной с синдромом Леша-Нихена (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, или одного или нескольких симптомов тревожного возбуждения).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения FXS или FXTAS (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала FXS или FXTAS).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения ASD (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала одного или нескольких симптомов или состояний, ассоциированных с ASD).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения депрессии у пациента с расстройством настроения (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала одного или нескольких симптомов или состояний, ассоциированных с депрессией).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения синдрома Ретта (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала одного или нескольких симптомов или состояний, ассоциированных с синдромом Ретта).

Согласно другому примеру доза ингибитора VMAT2, включенная в композицию, является достаточной для лечения хореоакантацитоза (т.е. доза представляет собой терапевтически эффективную дозу для лечения, профилактики (т.е. снижения вероятности возникновения), замедления прогрессирования, задержки начала одного или нескольких симптомов или состояний, ассоциированных с хореоакантацитозом).

Используемое в настоящем документе уменьшение интенсивности симптомов конкретного расстройства путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому уменьшению, будь то постоянному или временному, длительному или кратковременному, которое может быть обу-

словлено или ассоциировано с введением композиции.

При лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов мании при расстройстве настроения, рефрактерного к лечению OCD, синдрома Леша-Нихена, FXS или FXSTS, ASD, тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера, депрессии при расстройстве настроения, синдрома Ретта, хореоакантацидоза или других состояний, расстройств или заболеваний, ассоциированных с ингибированием VMAT2, соответствующий уровень дозировки, как правило, составляет приблизительно 0,001-100 мг на 1 кг массы тела пациента в сутки (мг/кг в сутки), приблизительно 0,01 - приблизительно 80 мг/кг в сутки, приблизительно 0,1 - приблизительно 50 мг/кг в сутки, приблизительно 0,5 - приблизительно 25 мг/кг в сутки или приблизительно 1 - приблизительно 20 мг/кг в сутки, которую можно вводить в однократной или многократных дозах. В пределах этого диапазона дозировка может составлять 0,005-0,05, 0,05-0,5 или 0,5-5,0, 1-15, 1-20 или 1-50 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,001-100 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 5,0-150 мг в сутки и согласно определенным вариантам осуществления 5-100 мг в сутки. Согласно другим вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 25-100 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,01 - приблизительно 40 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 80 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 50 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,1 - приблизительно 40 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 80 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 40 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 0,5 - приблизительно 25 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 80 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 75 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 50 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 40 мг/кг в сутки. Согласно определенным вариантам осуществления уровень дозировки составляет приблизительно 1 - приблизительно 25 мг/кг в сутки.

Для перорального введения фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих 1,0-1000 мг активного ингредиента, в частности приблизительно 1, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 75, приблизительно 80, приблизительно 100, приблизительно 150, приблизительно 200, приблизительно 250, приблизительно 300, приблизительно 400, приблизительно 500, приблизительно 600, приблизительно 750, приблизительно 800, приблизительно 900 и приблизительно 1000 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозировки для подлежащего лечению пациента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 100 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 80 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 75 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 50 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 40 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 25 мг активного ингредиента. Согласно определенным вариантам осуществления фармацевтические композиции можно предусмотреть в форме таблеток или капсул, содержащих приблизительно 5 мг - приблизительно 150 мг, приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг или приблизительно 40 мг - приблизительно 80 мг активного ингредиента. Композиции можно вводить по схеме 1-4 раз в сутки, включая в себя один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки.

Тем не менее, следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота введения дозировки для любого конкретного пациента могут изменяться и будут зависеть от разнообразных факторов, включая в себя активность конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия указанного соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, способа и времени введения, скорости экскреции, комбинации лекарственных средств, тяжести конкретного состояния и организма, подвергаемого терапии.

Ингибитор VMAT2 вводят в такое время и с такой частотой, которые являются соответствующими

для лечения мании при расстройстве настроения, рефрактерного к лечению OCD, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, FXS или FXTAS, расстройства аутистического спектра, депрессии при расстройстве настроения, синдрома Ретта или хореоакантацитоза. Ингибитор VMAT2 можно вводить 1, 2 или 3 раза в сутки. Дозу ингибитора VMAT2 можно постепенно подобрать для субъекта. Ингибитор VMAT2 можно предусмотреть в единичных лекарственных формах или лекарственных формах для многократного введения. Используемые в настоящем документе единичные лекарственные формы относятся к физически отдельным единицам, подходящим для введения субъектам - людям и субъектам-животным и упакованным индивидуально, как известно в настоящей области техники. Каждая одноразовая форма содержит заданное количество активного(ых) ингредиента(ов), достаточное, чтобы произвести требуемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемыми фармацевтическими носителями или вспомогательными веществами. Примеры единичных лекарственных форм включают в себя ампулы, шприцы и индивидуально упакованные таблетки и капсулы. Единичные лекарственные формы можно вводить частями или их множеством. Лекарственная форма для многократного введения представляет собой множество идентичных единичных лекарственных форм, упакованных в отдельный контейнер, подлежащий введению в виде отдельной единичной лекарственной формы. Примеры лекарственных форм для многократного введения включают в себя флаконы, бутылочки таблеток или капсул или бутылки емкостью в пинты или галлоны.

Предпочтительной, как правило, является минимальная доза, которая является достаточной для обеспечения эффективной терапии и минимизации токсичности. Субъектов, как правило, могут подвергать мониторингу в отношении терапевтической эффективности путем клинической оценки и с использованием анализов, подходящих для состояния, подлежащего лечению или профилактике, причем эти анализы будут знакомы средним специалистам в настоящей области техники и описаны в настоящем документе. Содержание соединения, которое вводят субъекту, можно подвергать мониторингу путем определения содержания соединения в биологической жидкости, например в крови, фракции крови (например, сыворотке) и/или в моче, и/или в другом биологическом образце от субъекта. Любой способ, осуществляемый на практике в настоящей области техники для обнаружения соединения, можно использовать для измерения содержания соединения в течение курса программы лечения. Маниакальную фазу или депрессию при расстройстве настроения можно подвергать мониторингу и оценивать с помощью поведенческих и физических оценок и анализов, являющихся соответствующими для расстройства настроения, с которыми знаком специалист в настоящей области техники. Симптомы OCD можно подвергать мониторингу и оценивать с помощью поведенческих и физических оценок и анализов, являющихся соответствующими для OCD, с которыми знаком специалист в настоящей области техники. Неврологическую дисфункцию, ассоциированную с синдромом Леша-Нихена, можно подвергать мониторингу и оценивать с помощью поведенческих и физических оценок и анализов, являющихся соответствующими для неврологической дисфункции, с которыми знаком специалист в настоящей области техники. Синдром ломкой X-хромосомы, тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера, ASD, синдром Ретта и хореоакантацитоз можно подвергать мониторингу и оценивать с помощью поведенческих и физических оценок и анализов, являющихся соответствующими для расстройства, с которыми знаком специалист в настоящей области техники.

Доза композиции, содержащей ингибитор VMAT2, описанный в настоящем документе, для лечения мании при расстройстве настроения, рефрактерного к лечению OCD, неврологической дисфункции, ассоциированной с синдромом Леша-Нихена, тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, синдрома ломкой X-хромосомы, расстройства аутистического спектра, депрессии при расстройстве настроения, синдрома Ретта и хореоакантацитоза, может зависеть от состояния субъекта, а именно стадии заболевания, тяжести симптомов, вызванных заболеванием, общего состояния здоровья, а также возраста, пола и массы тела и других факторов, очевидных специалисту в медицинской области техники. Аналогично дозу соединения-ингибитора VMAT2 можно определить согласно параметрам, понятным специалисту в настоящей области техники и описанным в настоящем документе.

Предусмотренный в настоящем документе ингибитор VMAT2 можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, предусмотренными в настоящем документе, одним или несколькими другими активными ингредиентами. Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе ингибиторы VMAT2 также можно комбинировать или использовать в комбинации с другими средствами, применимыми в лечении, профилактике или уменьшении интенсивности одного или нескольких симптомов заболеваний или состояний, для которых предусмотренные в настоящем документе ингибиторы VMAT2 являются применимыми, включая в себя манию при расстройствах настроения, ASD, FXS или FXTAS, рефрактерный к лечению OCD, тревожное возбуждение при болезни Альцгеймера, синдром Леша-Нихена, депрессию при расстройствах настроения, синдром Ретта, хореоакантацитоз и другие состояния, которые обычно лечат с помощью антипсихотического лекарственного средства.

Для комбинированных видов терапии, включающих в себя ингибитор VMAT2 и одно или несколько дополнительных лекарственных средств, ингибитор VMAT2 можно вводить одновременно, отдельно

или в том же составе, что и одно или несколько дополнительных лекарственных средств, или последовательно.

Описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 для лечения синдрома Леша-Нихена можно вводить в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения синдрома Леша-Нихена. В качестве примера ингибитор VMAT2 можно вводить вместе с аллопуринолом, бензодиазепином (например, диазепамом или алпразоломом), баклофеном, габапентином, нейролептиком или их комбинацией.

Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы лечения тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера или нейропсихиатрических симптомов тревожного возбуждения, которые в настоящее время лечат с помощью антипсихотиков. В настоящем документе предусмотрены способы лечения тревожного возбуждения путем введения нуждающемуся в этом субъекту первого поколения (т.е. типичного) или второго поколения (т.е. атипичного) антипсихотического лекарственного средства (например, соединения) в комбинации с ингибитором VMAT2. Согласно определенным вариантам осуществления если у субъекта развилось двигательное расстройство, которое формирует кластер тревожного возбуждения или присутствует по меньшей мере один симптом двигательного расстройства, способы, предусматривающие введение ингибитора VMAT2 в комбинации с антипсихотическим средством, являются применимыми для лечения двигательного расстройства.

Кроме того, в настоящем документе предусмотрены способы лечения депрессии или мании у субъекта с расстройством настроения в комбинации с антипсихотиками или другими антидепрессантами (например, SSRI). В настоящем документе предусмотрены способы лечения депрессии или мании при расстройстве настроения путем введения нуждающемуся в этом субъекту первого поколения (т.е. типичного) или второго поколения (т.е. атипичного) антипсихотического лекарственного средства (например, соединения) в комбинации с ингибитором VMAT2. В настоящем документе предусмотрены способы лечения депрессии при расстройстве настроения путем введения нуждающемуся в этом субъекту трициклического антидепрессанта, ингибитора моноаминоксидазы, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, атипичного антидепрессанта, когнитивно-поведенческой терапии, транскраниальной магнитной стимуляции или их комбинации в комбинации с ингибитором VMAT2.

Доза антипсихотического средства, как правило, используемая для лечения тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера или мании при биполярном расстройстве, может быть ниже чем (т.е. сниженной, уменьшенной, меньше чем) до настоящего времени описанный диапазон доз лекарственного средства отдельно для эффективного лечения тревожного возбуждения. Согласно определенным вариантам осуществления доза антипсихотического лекарственного средства, которое вводят в комбинации с ингибитором VMAT2, не будет эффективно лечить нейропсихиатрическое расстройство при введении отдельно (т.е. при введении при отсутствии ингибитора VMAT2). Иными словами, комбинация ингибитора VMAT2 и антипсихотического лекарственного средства действует синергично в лечении тревожного возбуждения. При использовании в комбинации с ингибитором VMAT2 антипсихотическое лекарственное средство можно использовать в дозе, которая при введении отдельно будет характеризоваться небольшой эффективностью или отсутствием эффективности в лечении нейропсихиатрического расстройства, т.е. доза антипсихотического лекарственного средства является субтерапевтической. Иными словами, при комбинировании ингибитора VMAT2 с субтерапевтической дозой антипсихотического лекарственного средства, эффективность антипсихотического лекарственного средства усиливается. В качестве примера лечение нейропсихиатрического расстройства или его симптомов может обеспечивать большее облегчение тревожного возбуждения и ассоциированной тревоги.

Уменьшение дозы антипсихотического лекарственного средства обладает благоприятным эффектом снижения интенсивности или профилактики (т.е. уменьшения вероятности или риска возникновения) одного или нескольких побочных эффектов антипсихотического лекарственного средства. Согласно одному варианту осуществления, такому, в котором типичное антипсихотическое лекарственное средство используют для лечения тревожного возбуждения, вероятность возникновения двигательных расстройств может являться сниженной; тяжесть или интенсивность двигательного расстройства может являться сниженной или уменьшенной; или частота возникновения двигательного расстройства (или его симптома) может являться сниженной (т.е. пониженной, уменьшенной). Согласно другому варианту осуществления, такому, в котором атипичное лекарственное средство используют в комбинации с ингибитором VMAT2 для лечения нейропсихиатрического расстройства или его симптомов, вероятность возникновения или тяжесть метаболического нарушения, такого как набор массы тела, нарушение толерантности к глюкозе и риск атеросклероза сердечно-сосудистой системы, могут являться сниженными. Согласно другим вариантам осуществления побочные эффекты, которые могут снижаться путем введения нуждающемуся в этом субъекту антипсихотического средства (или атипичного, или типичного антипсихотического средства), комбинированного с ингибитором VMAT, включают в себя один или несколько из седативного эффекта, сухости во рту, половой дисфункции и сердечных аритмий.

Типичное антипсихотическое лекарственное средство (т.е. антипсихотическое лекарственное средство первого поколения) включает в себя любое одно из следующего: флуфеназин, галоперидол, локсапин, молиндон, перфеназин, пимозид, сульпирид, тиоридазин или трифлуоперазин. Атипичное антипсихотическое лекарственное средство (т.е. антипсихотическое лекарственное средство второго поколения)

может представлять собой любое одно из следующего: арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон или zipрасидон. Типичный антипсихотик галоперидол и атипичные антипсихотики, оланзапин и рисперидон, использовали для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера с незначительными наблюдаемыми положительными результатами, тем не менее, с повышенным снижением когнитивных способностей, сердечно-сосудистыми нарушениями, паркинсонизмом и смертью (см., например, Ballard et al., *Nat. Rev. Neurosci.* 7:492-500 (2006); Schneider et al., *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 14:191-210 (2006)). Следовательно, снижение дозы антипсихотического средства путем введения одновременно ингибитора VMAT2 могло бы снизить потенциальные побочные эффекты антипсихотического средства, а также лечить тревожное возбуждение.

Если ингибитор VMAT2 вводят для лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, или мании при биполярном расстройстве в комбинации с антипсихотическим средством, каждое из антипсихотического средства и ингибитора VMAT2 вводят в то время и с той частотой, которые являются соответствующими для лечения тревожного возбуждения. Ингибитор VMAT2 можно вводить 1, 2 или 3 раза в сутки. Антипсихотическое лекарственное средство можно вводить 1, 2 или 3 раза в сутки независимо или вместе с ингибитором VMAT2. Согласно другим вариантам осуществления антипсихотическое средство вводят каждую неделю, каждые две недели (приблизительно 2 раза в месяц), каждые три недели, каждые четыре недели (приблизительно один раз в месяц), каждые 6 недель или каждые 8 недель. Согласно конкретным вариантам осуществления доза антипсихотического лекарственного средства, используемого в комбинации с ингибитором VMAT2, может являться по меньшей мере приблизительно на 10% меньше, по меньшей мере приблизительно на 20% меньше, по меньшей мере приблизительно на 25% меньше, по меньшей мере приблизительно на 30% меньше, по меньшей мере приблизительно на 35% меньше, по меньшей мере приблизительно на 40% меньше, по меньшей мере приблизительно на 45% меньше, по меньшей мере приблизительно на 50% меньше, по меньшей мере приблизительно на 55% меньше, по меньшей мере приблизительно на 60% меньше, по меньшей мере приблизительно на 65% меньше, по меньшей мере приблизительно на 70% меньше, по меньшей мере приблизительно на 75% меньше, по меньшей мере приблизительно на 80% меньше, по меньшей мере приблизительно на 85% меньше или по меньшей мере приблизительно на 90% меньше, чем доза при использовании отдельно. Согласно другим определенным вариантам осуществления доза антипсихотического лекарственного средства при использовании в комбинации с ингибитором VMAT2 может являться на 10-90% меньше, на 10-20% меньше, на 10-25% меньше, на 20-30% меньше, на 25%-30% меньше, на 25%-40% меньше, на 25%-50% меньше, на 25%-60% меньше, на 25%-75% меньше, на 25%-80% меньше, на 30-40% меньше, на 30-60% меньше, на 40-50% меньше, на 40-60% меньше, на 50-60% меньше, на 50-75% меньше, на 60-70% меньше, на 60-75% меньше, на 70%-80% меньше или на 80-90% меньше, чем при использовании антипсихотического лекарственного средства отдельно.

Описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 для лечения тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, можно вводить в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения болезни Альцгеймера. В качестве примера ингибитор VMAT2 можно вводить в комбинации с ингибитором холинэстеразы (например, RAZADYNE® (галантамин), EXELON® (ривастигмин) и ARICEPT® (донепезил)), антагонистом N-метил-D-аспарата (NMDA) (например, NAMENDA® (мемантин)), витамином E или их комбинацией.

Фармакокинетические свойства.

Ингибитор VMAT2, тетрабеназин, который содержит два хиральных центра и представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров, быстро и активно метаболизируется *in vivo* до своей восстановленной формы, 3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола, также известного как дигидротетрабеназин (DHTBZ). Считают, что DHTBZ существует в виде четырех индивидуальных изомеров: ($\pm$) α -DHTBZ и ($\pm$) бета-DHTBZ. Полагают, что изомер (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R, DHTBZ), также известный как (+) α -3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол, является абсолютной конфигурацией наиболее активного метаболита (см., например, Kilbourn Chirality 1997 9:59-62).

Согласно одному аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения мании при расстройстве настроения (например, мании при биполярном расстройстве), рефрактерного к лечению OCD, синдрома Леша-Нихена, тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, FXS или FXTAS, ASD, синдрома Ретта, хореоакантацитоза или депрессии при расстройстве настроения у субъекта, который предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 в количестве, достаточном для достижения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг - приблизительно 60 нг на 1 мл плазмы, и минимальной концентрации в плазме крови (C_{min}) (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей по меньшей мере 15 нг/мл плазмы в течение периода времени, состав-

ляющего 8 ч.

Ссылка на концентрацию в плазме (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) в описанных в настоящем документе способах включает в себя как дейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ), так и недейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ). Для специалиста в настоящей области техники очевидно, что если дейтерированный ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, вводят субъекту (например, дейтерированный тетрабеназин, дейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или дейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол), то дейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол появится в плазме крови субъекта, и его следует измерить. Если недейтерированный ингибитор VMAT2, как описано в настоящем документе, вводят субъекту (например, тетрабеназин, (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол), то недейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол появится в плазме крови субъекта, и его следует измерить. Если комбинацию дейтерированных и недейтерированных ингибиторов VMAT2, как описано в настоящем документе, вводят субъекту, то как дейтерированный, так и недейтерированный (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол появятся в плазме крови субъекта, и оба их следует измерить.

Согласно определенным вариантам осуществления $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) составляет приблизительно 15 нг/мл, приблизительно 20 нг/мл, приблизительно 25 нг/мл, приблизительно 30 нг/мл, приблизительно 35 нг/мл, приблизительно 40 нг/мл, приблизительно 45 нг/мл, приблизительно 50 нг/мл, приблизительно 55 нг/мл или приблизительно 60 нг/мл плазмы. Согласно определенным вариантам осуществления $C_{\min}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ) составляет по меньшей мере 15 нг/мл, по меньшей мере 20 нг/мл, по меньшей мере 25 нг/мл, по меньшей мере 30 нг/мл или по меньшей мере 35 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 8 ч, 12 ч, 16 ч, 20 ч, 24 ч, 28 ч или 32 ч. Согласно определенным вариантам осуществления $C_{\min}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) составляет приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 35 нг/мл.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 33% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 24 ч. Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 50% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 24 ч. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 33-50% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 24 ч.

Согласно другим определенным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 33% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 12 ч. Согласно другому определенному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 50% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 12 ч. Согласно определенным конкретным вариантам осуществления фармацевтическую композицию вводят в количестве, достаточном для обеспечения $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющей приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющей приблизительно по меньшей мере 33-50% от $C_{\max}$ в течение периода времени, составляющего 12 ч.

Согласно другому варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят нуждающемуся

в этом субъекту в количестве, которое обеспечивает $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющую приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющую приблизительно 5 нг/мл - приблизительно 30 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 24 ч. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтическую композицию вводят нуждающемуся в этом субъекту в количестве, которое обеспечивает $C_{\max}$ (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ), составляющую приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 60 нг/мл плазмы, и $C_{\min}$, составляющую приблизительно 7,5 нг/мл - приблизительно 30 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего 24 ч.

Согласно другому аспекту в настоящем документе предусмотрен способ лечения мании при расстройстве настроения (например, мании при биполярном расстройстве), рефрактерного к лечению OCD, синдрома Леша-Нихена, тревожного возбуждения, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, расстройства аутистического спектра, FXS или FXTAS, депрессии при расстройстве настроения, синдрома Ретта или хореоакантацидоза у субъекта, который предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции, содержащей описанный в настоящем документе ингибитор VMAT2 в количестве, достаточном для обеспечения следующего: (i) диапазон терапевтической концентрации, составляющий приблизительно 15 нг - приблизительно 60 нг (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) на 1 мл плазмы; и (ii) пороговая концентрация, составляющая по меньшей мере 15 нг (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) на 1 мл плазмы в течение периода времени, составляющего приблизительно 8 ч - приблизительно 24 ч.

Согласно определенным вариантам осуществления диапазон терапевтической концентрации составляет от приблизительно 15 нг до приблизительно 35 нг, до приблизительно 40 нг, до приблизительно 45 нг, до приблизительно 50 нг или до приблизительно 55 нг (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) на 1 мл плазмы.

Согласно определенным вариантам осуществления пороговая концентрация (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) составляет приблизительно 15 нг/мл, приблизительно 20 нг/мл, приблизительно 25 нг/мл, приблизительно 30 нг/мл, приблизительно 35 нг/мл, приблизительно 40 нг/мл, приблизительно 45 нг/мл, приблизительно 50 нг/мл, приблизительно 55 нг/мл или приблизительно 60 нг/мл плазмы в течение периода времени, составляющего приблизительно 8 ч, приблизительно 12 ч, приблизительно 16 ч, приблизительно 20 ч, приблизительно 24 ч, приблизительно 28 ч или приблизительно 32 ч. Согласно конкретному варианту осуществления пороговая концентрация (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) составляет приблизительно 15 нг/мл - приблизительно 35 нг/мл в течение периода времени, составляющего приблизительно 8 ч - приблизительно 24 ч.

Концентрации в плазме (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ола (R,R,R DHTBZ) и соединений, раскрытых в настоящем документе, можно измерить с помощью способов, описанных в Derangula et al., Biomedical Chromatography 2013 27(6): 792-801, Mehvar et al., Drug Metabolism and Distribution 1987 15(2): 250-55, и, как правило, с помощью тандемной масс-спектропии.

Фармацевтические композиции.

Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере один из описанных в настоящем документе соединений-ингибиторов VMAT2, можно вводить нуждающемуся в этом субъекту с помощью любого из нескольких путей, которые эффективно доставляют эффективное количество соединения. Фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, предусмотренными в настоящем документе, одним или несколькими другими активными ингредиентами. Такие пути введения включают в себя, например, пероральный, парентеральный, энтеральный, ректальный, интраназальный, буккальный, сублингвальный, внутримышечный и трансдермальный. Вводимые указанными путями введения композиции и другие описаны более подробно в настоящем документе.

Фармацевтические композиции также можно составить в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения, включая в себя лекарственные формы отсроченного, продленного, пролонгированного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного, запрограммированного высвобождения и задерживающиеся в желудке лекарственные формы. Указанные лекарственные формы можно получить в соответствии с общепринятыми способами и техниками, известными специалистам в настоящей области техники (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ранее; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2002; Vol. 126).

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно физиологически (или фармацевтически) приемлемое или подходящее вспомогательное вещество. Любое физиологически или фармацевтически подходящее вспомогательное вещество или носитель (т.е. нетоксический

материал, который не препятствует активности активного(ых) ингредиента(ов)), известное средним специалистам в настоящей области техники для применения в фармацевтических композициях, можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе. Иллюстративные вспомогательные вещества включают в себя разбавители и носители, которые поддерживают стабильность и целостность соединения.

Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны в фармацевтической области техники и описаны, например, в Rowe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety, 5th Ed., 2006, и в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Иллюстративные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают в себя стерильный водный раствор хлорида натрия и натрий-фосфатный буфер при физиологическом значении pH. Консерванты, стабилизаторы, красители, буферы и подобное можно предусмотреть в фармацевтической композиции. Кроме того, также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие средства.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме раствора. Раствор может содержать водный раствор хлорида натрия или стерильную воду и может необязательно включать в себя антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и другие обычные добавки. Альтернативно они могут находиться в форме твердого вещества, такого как порошок, таблетки, пилюли или подобное. Композицию, содержащую любое из соединений, описанных в настоящем документе, можно составить для инъекции замедленного всасывания, замедленного или медленного высвобождения (также называемого регулируемое по времени высвобождение). Такие композиции, как правило, можно получить с использованием хорошо известной технологии и вводить, например, пероральным, ректальным путем или подкожной имплантацией, внутримышечным путем или с помощью имплантации в требуемое целевое место. Составы замедленного высвобождения могут содержать соединение, диспергированное в матрице-носителе и/или содержащееся внутри резервуара, окруженного контролирующей скоростью мембраной. Вспомогательные вещества для применения в таких составах являются биосовместимыми и также могут являться биоразлагаемыми; предпочтительно состав обеспечивает относительно постоянный уровень высвобождения соединения - ингибитора VMAT2. Количество соединения, содержащегося в составе замедленного высвобождения, зависит от места имплантации, скорости и предполагаемой продолжительности высвобождения и природы состояния, подлежащего лечению или профилактике.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать в твердой, полутвердой или жидких лекарственных формах для перорального введения. Используемое в настоящем документе пероральное введение также включают в себя буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают в себя без ограничения таблетки, капсулы, пилюли, лепешки, леденцы, пастилки, крахмальные капсулы, пеллеты, медицинскую жевательную резинку, гранулы, нерасфасованные порошки, шипучие или нешипучие порошки или гранулы, растворы, эмульсии, суспензии, растворы, облатки, капсулы с покрытыми частицами, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения связующие, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие средства, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, красящие средства, ингибиторы подвижности красителя, подсластители и вкусоароматические средства.

Связующие или гранулирующие средства придают таблетке целостность, чтобы таблетка оставалась интактной после прессования. Подходящие связующие или гранулирующие средства включают в себя без ограничения крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, меласса и лактоза; природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, камедь панвар, камедь гхатти, растительная слизь кожицы подорожника индийского, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), вигум, арабогалактан лиственницы, порошкообразный трагакант и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают в себя без ограничения тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Связующее или наполнитель могут составлять приблизительно 50 - приблизительно 99 мас.% в фармацевтических композициях согласно настоящему документу.

Подходящие разбавители включают в себя без ограничения дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и порошкообразный сахар. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном количестве, могут придавать свойства некоторым прессованным таблеткам,

дающим возможность дезинтегрироваться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно применять в качестве жевательных таблеток.

Подходящие разрыхлители включают в себя без ограничения агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; получаемые из древесины продукты; натуральные губки; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и вигум HV; мякоть цитруса; поперечно-сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; поперечно-сшитые полимеры, такие как кросповидон; поперечно-сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрийкрахмалгликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал из маниоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; "выравниватели" и их смеси. Количество разрыхлителя в предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композициях варьирует в зависимости от типа состава и легко понятно средним специалистам в настоящей области техники. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать приблизительно 0,5 - приблизительно 15% или приблизительно 1 - приблизительно 5 мас.% разрыхлителя.

Подходящие смазывающие вещества включают в себя без ограничения стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; осветленное минеральное масло; глицерин, сорбит; маннит; гликоли, такие как глицерилбегенат и полиэтиленгликоль (PEG); стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар; крахмал; лилоподий; кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать приблизительно 0,1 - приблизительно 5 мас.% смазывающего вещества.

Подходящие способствующие скольжению вещества включают в себя коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и свободный от асбеста тальк. Красящие средства включают любые из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и нерастворимых в воде красителей FD&C, суспендированных в гидрате оксида алюминия, а также красочные лаки и их смеси. Красочный лак представляет собой комбинацию, полученную путем адсорбции водорастворимого красителя в водном оксиде тяжелого металла, что приводит в результате к нерастворимой форме красителя. Вкусоароматические средства включают в себя природные вкусовые ароматизирующие вещества, экстрагируемые из растений, таких как плоды, и синтетические смеси соединений, которые вызывают ощущение приятного вкуса, как, например, мята перечная и метилсалицилат. Подсластители включают сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгаторы включают желатин, аравийскую камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат (TWEEN® 20), полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 (TWEEN® 80) и триэтаноламинолеат. Суспендирующие и диспергирующие средства включают в себя натрийкарбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, вигум, аравийскую камедь, натрийкарбометилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Консерванты включают в себя глицерин, метил- и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Смазывающие средства включают в себя моностеарат пропиленгликоля, сорбитанмоноолеат, диэтиленгликольмонолаурат и полиоксиэтиленлауриловый эфир. Растворители включают в себя глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Примеры нерастворимых в воде жидкостей, используемых в эмульсиях, включают в себя минеральное масло и хлопковое масло. Органические кислоты включают в себя лимонную кислоту и винную кислоту. Источники диоксида кремния включают в себя бикарбонат натрия и карбонат натрия.

Следует понимать, что многие носители и вспомогательные вещества могут выполнять несколько функций, даже в пределах одного и того же состава. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно предусмотреть в виде прессованных таблеток, измельченных в порошок таблеток, жевательных пастилок, быстрорастворимых таблеток, множественных прессованных таблеток или покрытых энтеросолюбильной оболочкой таблеток, таблеток с сахарной оболочкой или таблеток с пленочной оболочкой. Покрытые энтеросолюбильной оболочкой таблетки представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые являются устойчивыми к воздействию желудочной кислоты, но растворяются или дезинтегрируются в кишечнике, защищая таким образом активные ингредиенты от кислотной среды желудка. Энтеросолюбильные оболочки включают в себя без ограничения жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, насыщенный аммиаком шеллак и ацетатфталаты целлюлозы. Таблетки с сахарной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может являться благоприятной для маскировки неприятных привкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочной оболочкой представляют собой прессованные таблетки, которые покрыты тонким слоем или пленкой из водорастворимого материала. Пленочные оболочки включают в себя без ограничения гидроксипропилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочная оболочка придает такие же

общие характеристики, как и сахарная оболочка. Множественные прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, полученные в случае более чем один цикла прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с пресс-покрытием или таблетки с сухим покрытием.

Лекарственные формы в виде таблеток можно получить из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или вспомогательными веществами, описанными в настоящем документе, включая в себя связующие, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие вещества, разбавители и/или красящие средства. Вкусоароматические средства и подсластители особенно применимы в образовании жевательных таблеток и пастилок.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получать в виде мягких или твердых капсул, которые можно изготавливать из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим наполнителем (DFC), состоит из двух секций, причем одна надвигается на другую, полностью окружая, таким образом, активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую сферическую оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицирована путем добавления глицерина, сорбита или подобного многоатомного спирта. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящие консерванты представляют собой те, которые описаны в настоящем документе, включая в себя метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Предусмотренные в настоящем документе жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы можно инкапсулировать в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, можно получать, как описано в патентах США №№ 4328245, 4409239 и 4410545. На капсулы также можно нанести оболочку, как известно специалистам в настоящей области техники, чтобы модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в жидких и полутвердых лекарственных формах, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость полностью диспергирована в форме маленьких глобул в другой жидкости, которая может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать в себя фармацевтически приемлемые неводные жидкости или растворитель, эмульгатор и консервант. Суспензии могут включать в себя фармацевтически приемлемое суспендирующее средство и консервант. Водные спиртовые растворы могут включать в себя фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида (термин "низший" означает алкил, характеризующийся 1-6 атомами углерода), например, ацетальдегиддиэтилацеталь; и смешивающийся с водой растворитель, характеризующийся одной или несколькими гидроксильными группами, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры представляют собой прозрачные, подслащенные и водно-спиртовые растворы. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, а также могут содержать консервант. Для жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле можно разбавить достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, воды, измеренного подходящим образом для введения.

Другие применимые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают в себя, без ограничения содержащие активный(ые) ингредиент(ы), предусмотренный(е) в настоящем документе, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая в себя 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-350, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-550, диметиловый эфир полиэтиленгликоля-750, где цифры 350, 550 и 750 относятся к примерной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Указанные составы могут дополнительно содержать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновая кислота, яблочная кислота, сорбит, фосфорная кислота, бисульфит, метабисульфит натрия, тиодипропионовая кислота и ее сложные эфиры, а также дитиокарбаматы.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции для перорального введения также можно получить в формах липосом, мицелл, микросфер или наносистемы. Мицеллярные лекарственные формы можно получить, как описано в патенте США № 6350458.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков, которые можно растворять с получением жидкой лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать в себя растворители, подсластители и смачивающие средства. Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать в себя органические кислоты и источник диоксида углерода.

Красящие и вкусоароматические средства можно использовать во всех перечисленных выше лекарственных формах. Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в

себя формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить совместно с другими активными ингредиентами, которые не ухудшают требуемое терапевтическое действие, или с веществами, которые дополняют требуемое действие, такими как антациды, ингибиторы протонного насоса и антагонисты H₂-рецептора.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально с помощью инъекции, инфузии или имплантации для локального или системного введения. Используемое в настоящем документе парентеральное введение включает в себя внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное, интрасиновиальное и подкожное введение.

Парентеральное введение.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для парентерального введения, включая в себя растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы, и в виде твердых форм, пригодных для получения растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы можно получить согласно общепринятым способам, известным специалистам в области фармацевтики (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ранее).

Предназначенные для парентерального введения фармацевтические композиции могут включать в себя один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, включая в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, криопротекторы, лиопротекторы, загустители регулирующие, pH средства и инертные газы.

Подходящие водные несущие среды включают в себя без ограничения воду, водный раствор хлорида натрия, физиологический раствор хлорида натрия или натрий-фосфатный буфер (PBS), инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный изотонический раствор декстрозы, стерильную воду для инъекции, инъекционный раствор декстрозы и лактатированного раствора Рингера. Неводные несущие среды включают в себя без ограничения жирные масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло перечной мяты, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло и триглицериды со средней цепью кокосового масла, и масло из семян пальмы. Смешивающиеся с водой несущие среды включают в себя без ограничения этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, диметилацетамид и диметилсульфоксид.

Подходящие противомикробные средства или консерванты включают в себя без ограничения фенолы, крезолы, соединения ртути, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-п-гидроксibenзаты, тимерозал, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические средства включают в себя без ограничения хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные средства включают в себя без ограничения фосфат и цитрат. Подходящие антиоксиданты представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают в себя без ограничения прокаин гидрохлорид. Подходящие суспендирующие и диспергирующие средства представляют собой такие, как описано в настоящем документе, включая в себя натрийкарбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя описанные в настоящем документе, включая в себя полиоксиэтиленсорбитанмонолаурат, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат 80 и триэтаноламинолеат. Подходящие секвестрирующие или хелатирующие средства включают в себя без ограничения EDTA. Подходящие регулирующие pH средства включают в себя без ограничения гидроксид натрия, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают в себя без ограничения циклодекстрины, включая в себя α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, простой сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрина и простой сульфобутиловый эфир-7- β -циклодекстрина (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить для введения однократной или многократных доз. Составы для однократной дозировки упакованы в ампулу, флакон или шприц. Парентеральные составы для многократных доз должны содержать противомикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны являться стерильными, как известно и осуществляется на практике в настоящей области техники.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных растворов. Согласно другому варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая в себя лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, подлежащие разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих разведению с помощью несущей среды перед применением. Согласно еще одному варианту осуществления фармацевтические композиции предусмотрены в виде готовых к употреблению стерильных эмульсий.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственных форм немедленного или модифицированного высвобождения, включая в себя формы отсроченного, замедленного, пульсирующего, контролируемого, направленного и запрограммированного высвобождения.

Фармацевтические композиции можно составить в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости, для введения в качестве имплантируемого депо. Согласно одному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице, окруженной наружной полимерной мембраной, которая нерастворима в жидкостях организма, но дает возможность активному ингредиенту в фармацевтических композициях диффундировать сквозь нее.

Подходящие внутренние матрицы включают в себя полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат.

Подходящие наружные полимерные мембраны включают в себя полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид; сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом; иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола.

Местное введение.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить местно на кожу, через отверстия или слизистую оболочку. Используемое в настоящем документе местное введение включает (интра)дермальное, конъюнктивное, внутрироговичное, внутриглазное, офтальмологическое, аурикулярное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное введение, введение в дыхательные пути и ректальное введение.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в любые лекарственные формы, которые являются подходящими для местного введения для достижения локального или системного эффекта, включая в себя эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, средства для промывания, спреи, суппозитории, бандаж, кожные пластыри. Местный состав предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композиций также может содержать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

Фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества, подходящие для применения в предусмотренных в настоящем документе местных составах, включают в себя без ограничения водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные средства или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усиливающие растворимость средства, изотонические средства, буферные средства, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие средства, смачивающие или эмульгирующие средства, комплексообразователи, секвестрирующие или хелатирующие средства, усилители проникновения, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

Фармацевтические композиции также можно вводить местно с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекций с помощью микроигл или безыгольных инъекций, таких как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить в формах мазей, кремов и гелей. Подходящие для мазей несущие среды включают в себя маслянистые или углеводородные основы, включая в себя такие как жир, бензоинилированный жир, оливковое масло,

хлопковое масло, белый вазелин; эмульгируемые или абсорбируемые основы, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеаринсульфат и безводный ланолин; удаляемые с помощью воды основы, такие как гидрофильная мазь; растворимые в воде мазевые основы, включая в себя полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой; основы эмульсий, или эмульсии типа вода-в-масле (W/O) или эмульсии типа масло-в-воде (O/W), включая в себя цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, ланолин и стеариновую кислоту (см., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, выше). Указанные несущие среды представляют собой смягчители, но, как правило, требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

Подходящая основа крема может представлять собой тип масло-в-воде или вода-в-масле. Несущие среды для крема могут являться водорастворимыми и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляную фазу также называют "внутренней" фазой, которая, как правило, состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый спирт или стеариловый спирт. Водная фаза, как правило, хотя и необязательно, превышает масляную фазу по объему и как правило содержит влагоудерживающее средство. Эмульгатор в составе крема может являться неионным, анионным, катионным или амфотерным поверхностно-активным веществом.

Гели представляют собой полутвердые системы типа суспензии. Однофазные гели содержат органические макромоллекулы, распределенные, по существу, однородно в жидком носителе. Подходящие желирующие средства включают в себя поперечно-сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены, Carborol®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксипропилена и полиоксипропилену и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлозофталат и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия; и желатин. Для того чтобы получить однородный гель, можно добавить диспергирующие средства, такие как спирт или глицерин, или желирующее средство можно диспергировать путем растирания, механического смешивания и/или перемешивания.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить ректально, уретрально, вагинально или перивагинально, в форме суппозитория, пессария, зонда, припарка или катаплазмы, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Указанные лекарственные формы можно произвести с использованием общепринятых способов, как описано в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ранее.

Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые формы для введения в отверстия организма, которые являются твердыми при обычных температурах, но расплавляются или размягчаются при температуре тела, высвобождая активный(ые) ингредиент(ы) внутрь отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают в себя несущие среды, такие как придающие жесткость средства, которые характеризуются точкой плавления вблизи температуры тела, когда их составляют с фармацевтическими композициями, предусмотренными в настоящем документе; и антиоксиданты, как описано в настоящем документе, включая в себя бисульфит натрия и метабисульфит натрия. Подходящие несущие среды включают в себя без ограничения масло какао (теобромовое масло), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксипропиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск, и подходящие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат, полиакриловая кислота; глицеринизированный желатин. Можно использовать комбинации различных несущих сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно получать способом прессования или литья под давлением. Обычная масса ректального и вагинального суппозитория составляет приблизительно 2-3 г.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить офтальмологически в формах растворов, суспензий, мазей, эмульсий, образующих гель растворов, порошков для растворов, гелей, глазных вкладышей и имплантатов.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно вводить интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции можно получать в форме аэрозоля или раствора для доставки с использованием контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, пульверизатора, такого как пульверизатор с использованием электрогидродинамики для получения легкого тумана, или распылителя, отдельно или в комбинации с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также можно получать в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и в виде назальных капель. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное средство, включая в себя хитозан или циклодекстрин.

Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, пульверизаторе или распылителе можно составить так, чтобы они содержали этанол, водный этанол или подходящее альтернативное средство для диспергирования, солюбилизации или пролонгированного высвобождения активного ингредиента, предусмотренного в настоящем документе, пропеллента в качестве растворителя; и/или поверхностно-активного вещества, такого как сорбиттриолеат, олеиновая кислота или олигомолекулярная кислота.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно микронизировать до размера, пригодного для доставки путем ингаляции, такого как 50 мкм или меньше, или 10 мкм или меньше. Частицы таких размеров можно получать с использованием способа измельчения, известного специалистам в настоящей области техники, таких как размол с помощью спиральной струйной мельницы, струйной мельницы с псевдооживленным слоем, сверхкритического флюидного технологического процесса с образованием наночастиц, гомогенизации при высоком давлении или сушки распылением.

Капсулы, блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе можно составить так, чтобы они содержали порошкообразную смесь предусмотренных в настоящем документе фармацевтических композиций; подходящую основу для порошка, такую как лактоза или крахмал; и модификатор технологических свойств, такой как I-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может являться безводной или находиться в виде моногидрата. Другие подходящие вспомогательные вещества включают в себя декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для введения путем ингаляции или интраназального введения, могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натриевая соль сахарина.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе для местного введения, можно составить для немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, включая в себя отсроченное, замедленное, пульсирующее, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение.

Модифицированное высвобождение.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить в виде лекарственной формы модифицированного высвобождения. Используемый в настоящем документе термин "модифицированное высвобождение" относится к лекарственной форме, у которой скорость или место высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) отличается от таковых у лекарственной формы немедленного высвобождения при введении одним и тем же путем. Лекарственные формы модифицированного высвобождения включают в себя лекарственные формы отсроченного, продленного, пролонгированного, замедленного, пульсирующего или импульсного, контролируемого, ускоренного и быстрого, направленного, запрограммированного высвобождения и задерживающиеся в желудке лекарственные формы. Фармацевтические композиции в лекарственных формах модифицированного высвобождения можно получить с использованием разнообразных устройств и способов модифицированного высвобождения, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя без ограничения матричные устройства для контролируемого высвобождения, осмотические устройства для контролируемого высвобождения, устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, ионообменные смолы, энтеросолюбильные оболочки, многослойные оболочки, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного(ых) ингредиента(ов) также можно модифицировать путем изменения размеров частиц и полиморфизма активного(ых) ингредиента(ов).

Примеры модифицированного высвобождения включают в себя без ограничения описанные в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556; 5639480; 5733566; 5739108; 5891474; 5922356; 5972891; 5980945; 5993855; 6045830; 6087324; 6113943; 6197350; 6248363; 6264970; 6267981; 6376461; 6419961; 6589548; 6613358 и 6699500.

Матричные устройства для контролируемого высвобождения.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно произвести с использованием матричного устройства для контролируемого высвобождения, известного специалистам в настоящей области техники (см. Takada et al., в "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery", vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

Согласно одному варианту осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, составляют с использованием устройства с разрушающейся матрицей, которая представляет собой набухаемые в воде, разрушаемые или растворимые полимеры, включая в себя синтетические полимеры и встречающиеся в природе полимеры и производные, такие как полисахариды и белки.

Материалы, применимые в образовании разрушаемой матрицы, включают в себя без ограничения хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агар, гуммиарабик, камедь карайи, камедь рожкового дерева, трагакант, карраген, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; пропиленгликольальгинат; желатин; коллаген; и целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиметилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), бутиратацетат целлюлозы (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, тримеллитатацетат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиметилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфи-

ры жирных кислот глицерина; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; подвергаемые деструкции сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты; поли-D-(-)-3-гидроксимасляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилатхлорида.

Согласно другому варианту осуществления фармацевтические композиции составляют с использованием устройства с не разрушающейся матрицей. Активный(ые) ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертной матрице и первоначально высвобождаются путем диффузии через инертную матрицу, введенную один раз. Материалы, подходящие для применения в качестве устройства с неразрушаемой матрицей, включают в себя без ограничения нерастворимые пластмассы, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиев, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата и метилметакрилата, сополимеры этилена и винилацетата, сополимеры этилена и пропилена, сополимеры этилена и этилакрилата, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена и винилового спирта, терполимер этилена, винилацетата и винилового спирта, и сополимер этилена и винилоксиэтанола, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры силикона и карбоната; и гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и поперечно-сшитый, частично гидролизированный поливинилацетат; и жирные соединения, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

В матричной системе для контролируемого высвобождения требуемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, посредством используемого типа полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного(ых) ингредиента(ов), соотношения активного(ых) ингредиента(ов) и полимера, и других вспомогательных веществ в композициях.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с помощью способов, известных специалистам в настоящей области техники, включая в себя прямое прессование, сухое или мокрое гранулирование с последующим прессованием, гранулирование из расплава с последующим прессованием.

Осмотические устройства для контролируемого высвобождения.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с использованием осмотического устройства для контролируемого высвобождения, включая в себя однокамерную систему, двухкамерную систему, технологию асимметричной мембраны (АМТ) и систему экструзии сердцевин (ЕКС). Как правило, такие устройства содержат по меньшей мере два компонента: (а) сердцевину, которая содержит активный(ые) ингредиент(ы); и (б) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним входным отверстием, которая инкапсулирует сердцевину.

Полупроницаемая мембрана контролирует приток воды к сердцевине из используемой водной среды с тем, чтобы лекарственное средство высвобождалось путем экструзии через входное(ые) отверстие(я).

В дополнение к активному(ым) ингредиенту(ам) сердцевина осмотического устройства необязательно включает в себя осмотическое средство, которое создает движущую силу для транспортировки воды из используемой среды к сердцевине устройства. Один класс осмотических средств представляет собой набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называются "осмополимерами" и "гидрогелями", включая в себя без ограничения гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (РЕО), полиэтиленгликоль (РЕГ), полипропиленгликоль (РРГ), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловая) кислота, поли(метакриловая) кислота, поливинилпирролидон (РVP), поперечно-сшитый РVP, поливиниловый спирт (РVА), сополимеры РVА/РVP, сополимеры РVА/РVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны, содержащие большие блоки РЕО, натрийкроскармеллоза, карраген, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС) и карбоксиэтилцеллюлоза (СЕС), альгинат натрия, поликарбофил, желатин, ксантановая камедь и натрийкрахмалгликолят.

Другой класс осмотических средств представляет собой осмогены, которые способны всасывать воду под воздействием градиента осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Пригодные осмогены включают в себя без ограничения неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, рафиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная

кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины; и их смеси.

Осмотические средства с различными скоростями растворения можно использовать для воздействия на быстроту первоначальной доставки активного(ых) ингредиента(ов) из лекарственной формы. Например, аморфные сахара, такие как Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE), можно использовать для обеспечения ускоренной доставки в течение первой пары часов, сразу же получая требуемый терапевтический эффект, и для постепенного и непрерывного высвобождения остающегося количества, чтобы поддерживать желаемый уровень терапевтического или профилактического эффекта в течение длительного периода времени. В таком случае активный(ые) ингредиент(ы) высвобождается(ются) с такой скоростью, чтобы заменить количество метаболизированного и выведенного активного ингредиента.

Сердцевина также может включать широкое разнообразие других вспомогательных веществ и носителей, как описано в настоящем документе, для усиления активности лекарственной формы или для содействия стабильности или обработке.

Материалы, применимые в образовании полупроницаемой мембраны, включают в себя различные классы производных акрилов, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и целлюлозных производных, которые являются водонепроницаемыми и нерастворимыми в воде при физиологически уместных значениях pH или которые способны становиться водонерастворимыми за счет химического изменения, такого как образование поперечных сшивок. Примеры подходящих полимеров, применимых в образовании оболочки, включают в себя пластифицированный, непластифицированный и усиленный ацетат целлюлозы (CA), диацетилцеллюлозу, триацетатцеллюлозу, пропионат CA, нитрат целлюлозы, бутиратацетат целлюлозы (CAB), этилкарбамат CA, CAP, метилкарбамат CA, сукцинат CA, тримеллитатацетат целлюлозы (CAT), диметиламиноацетат CA, этилкарбонат CA, хлорацетат CA, этилоксалат CA, метилсульфонат CA, бутилсульфонат CA, п-толуолсульфонат CA, агарацетат, триацетат амилозы, ацетат β-глюкана, триацетат β-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат камеди рожкового дерева, гидроксильированный этиленвинилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, поли(акриловые) кислоты и их сложные эфиры, и поли(метакриловые) кислоты и их сложные эфиры и сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Полупроницаемая мембрана также может представлять собой гидрофобную микропористую мембрану, в которой поры, по существу, заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для водяного пара, как раскрыто в патенте США № 5798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для водяного пара, мембраны, как правило, состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, поливиниловые сложные и простые эфиры, природные воски и синтетические воски.

Входное(ые) отверстие(я) в полупроницаемой мембране можно создать после нанесения оболочки путем механического или лазерного просверливания. Входное(ые) отверстие(я) также можно сформировать *in situ* путем эрозии "пробки" из растворимого в воде материала или путем разрыва более тонкой части мембраны за счет вдавливания в сердцевину. Кроме того, входные отверстия можно создать во время процесса нанесения оболочки, как в случае оболочек асимметричной мембраны типа, описанного в патентах США №№ 5612059 и 5698220.

Общее количество высвобождаемого(ых) активного(ых) ингредиента(ов) и скорость высвобождения, по существу, можно модулировать посредством толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава сердцевины и количества, размера и положения входных отверстий.

Фармацевтические композиции в лекарственной форме с осмотически контролируемым высвобождением могут дополнительно содержать дополнительные общепринятые вспомогательные вещества, как описано в настоящем документе, чтобы способствовать активности или обработке состава.

Лекарственные формы с осмотически контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области техники (см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, панее; Santus and Baker, J. Controlled Release, 1995, 35, 1-21; Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, 26, 695-708; Verma et al., J. Controlled Release, 2002, 79, 7-27).

Согласно определенным вариантам осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением, которая содержит асимметричную осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества. См. патент США 5612059 и международную патентную публикацию WO 2002/17918. Лекарственные формы на основе АМТ с контролируемым высвобождением можно получать в соответствии с общепринятыми способами и технологиями, известными специалистам в настоящей области тех-

ники, включая в себя прямое прессование, сухое гранулирование, мокрое гранулирование и способ нанесения оболочки окутанием.

Согласно определенному варианту осуществления предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции составляют в виде лекарственной формы на основе ESC с контролируемым высвобождением, которая содержит осмотическую мембрану, которая покрывает сердцевину, содержащую активный(ые) ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения.

Фармацевтические композиции, предусмотренные в настоящем документе в лекарственной форме модифицированного высвобождения, можно получить с помощью устройства на основе множества частиц для контролируемого высвобождения, которое содержит множество частиц, гранул или шариков, диаметром в диапазоне приблизительно 10 мкм - приблизительно 3 мм, приблизительно 50 мкм - приблизительно 2,5 мм или приблизительно 100 мкм - 1 мм. Такое множество частиц можно получать способами, известными специалистам в настоящей области техники, включая в себя мокрое и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, прессование с помощью валиков, застывание расплава, и за счет нанесения оболочки с помощью спрея на затравочные сердцевинки. См., например, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker; 1994; и Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker, 1989.

Другие вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе, можно смешивать с фармацевтическими композициями для содействия в обработке и образовании множества частиц. Полученные частицы сами по себе могут образовывать устройство на основе множества частиц или на них можно нанести оболочку из различных пленкообразующих материалов, таких как энтеросолюбильные полимеры, набухаемые в воде и растворимые в воде полимеры. Множество частиц можно дополнительно подвергать обработке с получением капсулы или таблетки.

Направленная доставка.

Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции также можно составить так, чтобы они являлись нацеленными на конкретную ткань, рецептор или другой участок организма субъекта, подлежащего лечению, включая в себя системы доставки на основе липосом, высвобождаемых эритроцитов и антител. Примеры включают в себя без ограничения патенты США №№ 6316652; 6274552; 6271359; 6253872; 6139865; 6131570; 6120751; 6071495; 6060082; 6048736; 6039975; 6004534; 5985307; 5972366; 5900252; 5840674; 5759542 и 5709874.

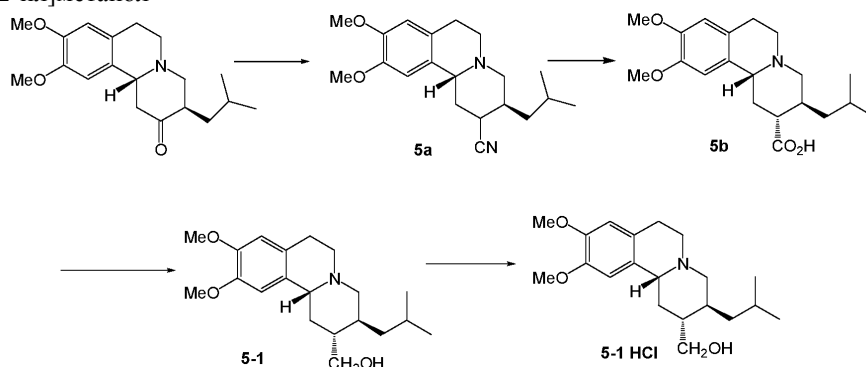
Предусмотренные в настоящем документе фармацевтические композиции можно составить для введения однократной или многократных дозировок. Составы для однократной дозировки упакованы в ампулу, флакон или шприц. Парентеральные составы для многократных дозировок должны содержать противомикробное средство в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные составы должны являться стерильными, как известно и осуществляется на практике в настоящей области техники.

Кроме того, предусмотрены наборы, которые содержат одну или несколько единичных доз ингибитора VMAT2. Неограничивающий пример такого набора включает в себя блистерную упаковку.

Следующие примеры представлены для целей иллюстрации, а не ограничения.

Примеры

Пример 1. [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол



Стадия 5A: (3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-карбонитрил.

В 3 л круглодонную колбу с 3 горлышками помещали DMSO (1,1 л) и TOSMIC (104 г, 532,5 ммоль, 1,3 экв.). В эту смесь помещали KO-t-Bu (119,5 г, 1,065 моль) одновременно при окружающей температуре (22°C). Наблюдали экзотермию и температуру смеси повышали до 39°C. Затем суспензию тетрабензина (130 г, 410 ммоль) в DMSO (500 мл) добавляли к реакционной смеси медленно в течение 25 мин (наблюдали легкую экзотермию). EtOH (10,5 мл) добавляли к этой смеси и смесь перемешивали при ок-

ружающей температуре в течение 3 ч. Анализ LC-MS (жидкостная хроматомасс-спектрометрия) смеси выявил присутствие ~4:1 соотношения 5а и начального материала. Смесь выливали в холодную воду (9 л). Смесь затем экстрагировали с помощью EtAOc (4 л). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 л). Комбинированные органические соединения отмывали с помощью рассола (2 л), высушивали на Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в ацетоне (200 мл) и загружали на колонку из силикагеля (2 кг силикагеля, упакованного с гексанами). Колонку элюировали сначала с помощью гексанов (2,5 л), а затем с помощью 5-20% ацетона в гексанах. Фракции, содержащие 5а и другие примеси, комбинировали и концентрировали с получением оранжевого масла (72 г), которое растворяли в ацетоне (100 мл) и загружали на силикагелевую колонку (1 кг силикагеля, упакованного с гексанами). Колонку элюировали сначала с помощью гексанов (1 л), а затем с помощью 5% ацетона в гексанах (2 л), 10% ацетона в гексанах (2 л), 15% ацетона в гексанах (2 л) и 20% ацетона в гексанах (2 л). Фракции, содержащие >90% примеси, комбинировали и концентрировали с получением (3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-карбонитрила 5а в виде оранжевого твердого вещества (61 г, отношение массы к заряду) 329,2 [M⁺]. Фракции, содержащие смесь 5а и начального материала, собирали и концентрировали с получением 48 г материала, который растворяли в DMSO (50 мл) и добавляли к смеси TOSMIC (25 г) и KO-t-Bu (28,7 г) в DMSO (250 мл), как показано выше. Остаток растворяли в ацетоне (10 мл) и загружали на силикагелевую колонку (600 г силикагеля, упакованного с гексанами). Колонку элюировали сначала с помощью гексанов (800 мл), а затем с помощью 5-20% ацетона в гексанах. Фракции, содержащие продукт, комбинировали и концентрировали с получением оранжевого твердого вещества 5а (33 г).

Стадия 5B: (3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-карбоновая кислота.

В реактор высокого давления объемом 1 галлон вносили суспензию 5а (94 г, 286 ммоль) в метаноле (940 мл) и NaOH (343 г, 8,6 моль) в воде (940 мл). Указанную смесь перемешивали при 120°C (внутренняя температура) в течение 67 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в круглодонную колбу. Смесь концентрировали в роторном вакуумном испарителе до ~1 л. Смесь затем доводили до pH 7 с использованием водной бн. HCl при охлаждении. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×3 л и 1×2 л). Комбинированные органические соединения высушивали на Na₂SO₄ и концентрировали с получением темного остатка (88 г). Темный остаток помещали в ацетонитрил (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали и твердое вещество отмывали с помощью ацетонитрила (50 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом в течение 2 ч с получением светло-коричневого твердого вещества (42 г, 49%). Это твердое вещество комбинировали с фильтратом и концентрировали до получения остатка. Остаток растворяли в DCM (150 мл) и загружали на силикагелевую колонку, упакованную с DCM. Колонку элюировали с помощью 0-25% метанола в DCM. Фракции, содержащие продукт, комбинировали и концентрировали с получением (3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-карбоновой кислоты 5b в виде бледно-коричневого твердого вещества (71 г, выход 71%, чистота 92%, m/z 348,2 [M⁺]).

Стадия 5C: [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанол.

В 3 л круглодонную колбу вносили 5b (73,5 г, 211,5 ммоль) и THF (1,48 л). Указанную смесь перемешивали и охлаждали до 10°C (внутренняя температура). К этой смеси добавляли 1M LАH в THF (423 мл, 423 ммоль) медленно в течение 20 мин, поддерживая температуру ниже 20°C. Охлаждающую баню убирали и смесь нагревали вплоть до комнатной температуры. Смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем до 10°C. EtOAc (30 мл) добавляли медленно, чтобы погасить непрореагировавший LАH, а затем этанол (30 мл). Затем воду (150 мл) добавляли к этой смеси. Смесь затем концентрировали для удаления основной части органических растворителей. Затем смесь разбавляли водой (700 мл) и DCM (1L). Суспензию фильтровали через прокладку из целита. Осадок на фильтре отмывали с помощью DCM (2×500 мл). Комбинированные фильтраты помещали в разделительную колонку и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (1 л). Комбинированные органические соединения высушивали на Na₂SO₄ и концентрировали с получением темного остатка. Остаток подвергали хроматографии на силикагелевой колонке с использованием 0-10% метанола в DCM в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, комбинировали и концентрировали с получением пенообразного оранжевого остатка. К этому остатку добавляли гексаны (100 мл) и концентрировали при отрицательном давлении при 45°C в течение 2 ч с получением [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанола (5-1) (также называемого в настоящем документе соединение 5-1) в виде бледно-коричневого твердого вещества (51 г, 72%, 95% чистота ВЭЖХ при 220 нм, m/z 334,2 [M⁺]). Этот материал можно дополнительно очистить с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% метанола в DCM или этилацетате в качестве элюента.

Стадия 5D: соль HCl и [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-а]изохинолин-2-ил]метанола.

В 2 л круглодонную колбу вносили 5-1 (43 г, 129 ммоль) и диэтиловый эфир (860 мл). Эту смесь перемешивали и охлаждали до 15°C (внутренняя температура). К этой смеси добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (97 мл, 193 ммоль) медленно в течение 15 мин. Образовывался белый осадок. Охлаждающую баню убирали и смесь нагревали до комнатной температуры. Смесь затем перемешивали в течение 45 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованное твердое вещество отмывали с помощью диэтилового эфира (100 мл), с помощью MTBE (100 мл) и затем с помощью гексанов (100 мл). Твердое вещество затем высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение 18 ч. Соль HCl и [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанола (5-1 HCl) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества (44,7 г, выход 94%, m/z 334,2 [M⁺]).

Пример 2. Способы определения ингибирующей VMAT2 активности соединения.

Примеры техник для определения способности соединения ингибировать VMAT2 представлены ниже.

Процедуру адаптируют из процедуры, описанной ранее (см., например, Near, (1986), Mol. Pharmacol. 30: 252-57; Teng, et al., J. Neurochem. 71, 258-65, 1998). Гомогенаты тромбоцитов человека или переднего мозга крыс линии Sprague-Dawley получали путем гомогенизации и затем отмывали путем центрифугирования, как описано ранее (см., например, Hoare et al., (2003) Peptides 24:1881-97). В общем объеме, составляющем 0,2 мл, в 96-луночных планшетах с низкой степенью связывания (Corning № по кат. 3605), 12 концентраций соединения 5-1 и R,R,R-DHTBZ конкурировали с 6 нМ [³H]-дигидротетрабеназина (American Radiolabeled Chemicals, Kd 2,6 нМ) на гомогенате переднего мозга крысы (100 мкг мембранного белка на лунку) или гомогенате тромбоцитов человека (50 мкг мембранного белка на лунку) в буфере для связывания VMAT2 (натрий-фосфатный буфер Дюльбекко, 1 мМ EDTA, pH 7,4). После инкубации при 25°C в течение 2 ч связанный радиолиганд собирали с помощью быстрой фильтрации на стекловолоконных фильтрах GF/B с использованием коллектора Unifilter-96 Harvester (PerkinElmer). Фильтровальные планшеты предварительно обрабатывали в течение 10 мин с помощью 0,1% полиэтиленimina и после сбора фильтровальные планшеты отмывали с помощью 800 мкл буфера для связывания VMAT2. Связанный радиолиганд количественно определяли путем сцинтилляционного измерения с использованием Topcount NXT (PerkinElmer). Результаты исследований конкурентного связывания представлены ниже в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Аффинность VMAT2 переднего мозга крысы из исследований конкурентного связывания

Соединение	pKi (n)	Ki (нМ)
Соединение 5-1	8,6 ± 0,1 (2)	2,6
R,R,R-DHTBZ	8,7 ± 0,2 (6)	1,9

Таблица 2

Аффинность VMAT2 тромбоцитов человека из исследований конкурентного связывания

Соединение	pKi (n)	Ki (нМ)
Соединение 5-1	8,3 ± 0,1 (2)	5,2
R,R,R-DHTBZ	8,6 ± 0,3 (3)	2,6

Другая техника, которую можно рутинно проводить для определения способности соединения ингибировать VMAT2, представлена ниже. Последующую процедуру адаптируют из описанного ранее способа (см. Teng, et al., J. Neurochem. 71, 258-65, 1998).

Получение везикул полосатого тела крыс.

Полосатые тела крыс от трех крыс объединяли и гомогенизировали в 0,32М сахарозе. Гомогенат затем центрифугировали при 2000×g в течение 10 мин при 4°C и полученный супернатант центрифугировали при 10000×g в течение 30 мин при 4°C. Полученный осадок, содержащий обогащенную фракцию синапсом (2 мл), подвергали осмотическому шоку путем добавления 7 мл дистиллированной H₂O, и впоследствии суспензию гомогенизировали. Осмолярность восстанавливали путем добавления 0,9 мл 0,25М HEPES и 0,9 мл 1,0М нейтрального буфера дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты (pH 7,5) с последующим 20 мин центрифугированием (20000×g при 4°C). Супернатант затем центрифугировали в течение 60 мин (55000×g при 4°C) и полученный супернатант центрифугировали в течение 45 мин (100000×g при 4°C). Полученный осадок ресуспендировали в 25 мМ HEPES, 100 мМ дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты, 5 мМ MgCl₂, 10 мМ NaCl, 0,05 мМ EGTA, pH 7,5 до концентрации белка, составляющей 1-2 мг/мл, и хранили при -80°C в течение вплоть до 3 недель без заметной потери связывающей активности. Непосредственно перед использованием конечный осадок ресуспендировали в буфере для связывания (25 мМ HEPES, 100 мМ дикалиевой соли L-(+)-винной кислоты, 5 мМ MgCl₂, 10 мМ NaCl, 0,05 мМ EGTA, 0,1 мМ EDTA, 1,7 мМ аскорбиновой кислоты, pH 7,4).

Связывание [³H]-дигидротетрабеназина (DHTBZ).

Аликвоты суспензии везикул (0,16 мл, 15 мкг белка/мл) инкубировали с конкурирующими соединениями (в диапазоне от 10^{-6} до 10^{-12} М) и 2 нМ [^3H]-дигидротетрабеназина (HTBZ; специфическая активность: 20 Ки/ммоль, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) в течение 1 ч при комнатной температуре в общем объеме, составляющем 0,5 мл. Реакцию останавливали с помощью быстрой фильтрации образцов на фильтрах Whatman GF/F с использованием коллектора клеток Brandel. Неспецифическое связывание определяли с использованием 20 мкМ тетрабеназин (TBZ). Фильтры предварительно пропитывали в течение 2 ч ледяным полиэтиленгликолем (0,5%). После этого фильтры отмывали три раза с помощью ледяного буфера, помещали их в сцинтилляционные флаконы с 10 мл сцинтилляционного коктейля. Связанную радиоактивность определяют с помощью сцинтилляционной спектрометрии.

Пример 3. Клиническое испытание II фазы с участием людей - валбеназин дитозилат (NBI-98854).

Дизайн исследования. Клинические данные от субъектов с поздней дискинезией (TD), которым вводили повторные дозы дитозилатной соли сложного эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила, также известного как NBI-98854, от 12,5 до 100 мг в сутки, показывают, что лекарственное средство, как правило, хорошо переносится. Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, проводимое в параллельных группах, плацебо-контролируемое клиническое испытание II фазы проводили у пациентов с умеренной или тяжелой поздней дискинезией с основным заболеванием шизофренией, шизоаффективным расстройством или расстройством настроения, включая в себя биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство. Субъекты должны были являться психиатрически стабильными, что клинически определял исследователь (или уполномоченное лицо). Субъектов (n=102) рандомизировали (1:1) для получения дитозилатной соли сложного эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила или плацебо, вводимых один раз в сутки в течение 6 недель. Всех субъектов распределяли по группам лечения, получающим 25 мг сложного эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила в течение недели 2, затем дозу повышали до 50 мг или поддерживали ее. На 4 неделе дозу повышали до 75 мг, поддерживали или снижали до предыдущей дозы. Первичная конечная точка представляла собой изменение относительно исходных значений (CFB) в балле по Шкале аномальных непроизвольных движений (AIMS) на 6 неделе по сравнению с плацебо. Видео AIMS оценивали в баллах два центральный специалиста-рейтера, которые были не осведомлены (в слепом режиме) в отношении последовательности визитов для исследования и группы лечения. Оценки безопасности включали в себя изменение относительно исходных значений на 6 неделе (CFB) в Оценочной шкале маний Янга (YMRS) и шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS).

Всего рандомизировали 102 субъекта. 76% субъектов, получавших (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты, достигали максимальной дозы, составляющей 75 мг. Группа для оценки безопасности составляла 51 (группа исследуемого соединения) и 49 (плацебо) субъектов. Антипсихотики, антидепрессанты и анксиолитики представляли собой наиболее распространенные сопутствующие лекарственные средства, принимаемые $\geq 40\%$ субъектов в каждой группе.

Оценка. Маниакальные симптомы оценивали с использованием оценочной шкалы маний Янга (YMRS) у субъектов с основным расстройством настроения. Результаты показаны в табл. 3. Маниакальные симптомы улучшались от исходного показателя к 6 неделе для группы исследуемого соединения по сравнению с плацебо.

Таблица 3

Результаты оценки пациентов с расстройством настроения II фазы с использованием YMRS

	Плацебо	Валбеназин дитозилат
Неделя 6 CFB	-0,3	-1,1

CFB: изменение относительно исходных значений.

Депрессия, измеряемая по MADRS, улучшалась от исходных значений к 6 неделе, как показано с помощью CFB. Результаты показаны в табл. 4.

Таблица 4

Результаты оценки пациентов с расстройством настроения II фазы с использованием MADRS

	Плацебо	Валбеназин дитозилат (75 мг)
Неделя 6 CFB	-0,2	-1,5

CFB: изменение относительно исходных значений.

Пример 4. Клиническое испытание III фазы с участием людей - валбеназин дитозилат (NBI-98854).

Дизайн исследования. Эффективность, безопасность и переносимость дитозилатной соли сложного

эфира (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты и (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ила в отношении поздней дискинезии оценивали в двойном слепом, проводимом в параллельных группах, плацебо-контролируемом клиническом испытании 3 фазы у субъектов с умеренной или тяжелой индуцированной антипсихотическими средствами поздней дискинезии и основным заболеванием шизофренией, шизоаффективным расстройством или расстройством настроения. Дизайн исследования включал в себя двойной слепой, плацебо-контролируемый период лечения в течение 6 недель и двойной слепой период лечения с помощью валбеназина дитозилата в течение дополнительных 42 недель, в течение в общем 48 недель лечения. Исследуемое лекарственное средство вводили в режиме двойной имитации в течение всего 48-недельного периода лечения. Медицински стабильных субъектов - мужчин и женщин набирали для участия в исследовании с клиническими диагнозами шизофрении или шизоаффективного расстройства с индуцированной неролептиком TD или расстройством настроения с индуцированной неролептиком TD.

Субъектов рандомизировали 1:1:1 на группы плацебо:40 мг валбеназина дитозилата:80 мг валбеназина дитозилата на -1 день. Из общего количества субъектов приблизительно половину субъектов, которые характеризовались наличием шизофрении или шизоаффективного расстройства, набирали в исследование, и всех субъектов стратифицировали по категории основного заболевания для обеспечения сбалансированной рандомизации среди трех групп лечения. Субъекты должны были являться психиатрически стабильными, что клинически определял исследователь (или уполномоченное лицо).

Валбеназин дитозилат поставляли в виде капсул, содержащих 40 мг валбеназина дитозилата (доза в пересчете на свободное основание). Дозы, которые использовали в настоящем исследовании, представляют собой следующие: 40 мг один раз в сутки, принимаемая в виде одной капсулы валбеназина дитозилата 40 мг и одно соответствующее плацебо, и 80 мг один раз в сутки, принимаемая в виде двух капсул валбеназина дитозилата 40 мг. Субъекты глотали капсулы по меньшей мере с 4 унций воды и им разрешили принимать исследуемое лекарственное средство с пищей или отдельно от приема пищи.

Исследуемое лекарственное средство вводили самостоятельно дома (в присутствии лица, осуществляющего уход за субъектом, при необходимости) утром в 07.00-10.00 часов, начиная с 1 дня. Дозу валбеназина дитозилата 80 мг изменяли в слепом режиме (субъекты получали 40 мг в течение первой недели с последующим получением 80 мг). Центр проведения клинического исследования звонил субъектам каждую неделю, чтобы напомнить им о ежедневном приеме их исследуемого лекарственного средства.

В любое время, если субъект был неспособен переносить свою текущую дозу, исследователю разрешали снизить дозу субъекта. Исследователю разрешали снижать дозу субъекта только один раз в течение исследования. Субъекты, дозу которых снизили и которые были неспособны переносить свою "новую" дозу, прерывали исследование. Для поддержания слепого режима исследования субъекты, получавшие 40 мг или плацебо, которые проходили снижение дозы, продолжали получать свою текущую дозу, а дозу субъектов, получавших 80 мг, снижали до 40 мг.

В конце 6 недели (конец двойного слепого плацебо-контролируемого периода лечения), субъекты переходили в двойной слепой период лечения с помощью валбеназина дитозилата в течение дополнительных 42 недель лечения. Субъекты повторно давали согласие для подтверждения своей готовности продолжать исследование. Во время этого периода лечения все субъекты получали валбеназин дитозилат; тем не менее, субъект и исследователь оставались неосведомленными (в слепом режиме) в отношении действительного лечения. Субъектов, которых изначально рандомизировали в группу плацебо, повторно рандомизировали (1:1) для получения валбеназина дитозилата, или 40 мг, или 80 мг, и субъекты, изначально рандомизированные в группу лечения с помощью валбеназина дитозилата, продолжали со своей текущей дозой. Субъектов, повторно рандомизированных для получения валбеназина дитозилата 80 мг, получали 40 мг в течение первой недели.

На 6 неделю субъекты, которые не хотели продолжать исследование, прерывали его и их просили вернуться для визита досрочного завершения приблизительно через 4 недели. Конечные оценки после лечения для субъектов, которые вошли в двойной слепой период лечения с помощью валбеназина дитозилата, проводили в конце 52 недели (или досрочное завершение).

Эффективность, безопасность и фармакокинетику (PK) оценивали в запланированные моменты времени в течение всего исследования. Визиты двойного слепого, плацебо-контролируемого периода лечения и визит окончания двойного слепого периода лечения валбеназином дитозилатом характеризовались интервалом между визитами, составляющим ± 3 дня. Визиты двойного слепого периода лечения валбеназином дитозилатом и визита последующего наблюдения характеризовались интервалом между визитами, составляющим ± 6 дней. Субъекты возвращались в центр проведения исследования в запланированные визиты для проведения относящихся к исследованию оценок и получения исследуемого лекарственного средства. Все относящиеся к исследованию оценки проводили днем в 12.00-17.00 часов.

Исследуемая выборка. В исследование набирали медицински стабильных субъектов - мужчин и женщин с клиническими диагнозами шизофрении или шизоаффективного расстройства с индуцированной нейрорептиком поздней дискинезией (TD) или расстройством настроения с индуцированной нейрорептиком TD. Из общего количества субъектов приблизительно половину субъектов, которые характери-

зовались наличием шизофрении или шизоаффективного расстройства, набирали в исследование, и всех субъектов стратифицировали по категории основного заболевания для обеспечения сбалансированной рандомизации среди трех групп лечения. Возраст субъектов должен был составлять 18-85 лет (включительно) и они должны были характеризоваться умеренной или тяжелой TD, что оценивал внешний эксперт AIMS в слепом режиме на основании видеозаписи субъекта AIMS, проводимой в момент скрининга. Субъекты должны были являться психиатрически стабильными, что клинически определял исследователь (или уполномоченное лицо), включая в себя балл по краткой психиатрической оценочной шкале (BPRS), составляющий <50 в момент скрининга и общий балл по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), составляющий <70 в -1 день (исходный уровень).

Продолжительность лечения и участия в исследовании. Ожидаемая продолжительность участия в исследовании для каждого субъекта составляла приблизительно 58 недель, включая в себя вплоть до 6 недель скрининга, 6 недель двойного слепого, плацебо-контролируемого лечения, 42 недели двойного слепого лечения валбеназином дитозилатом и 4 недели оценок последующего наблюдения или досрочного завершения.

Эффективность, безопасность и фармакокинетику (PK) оценивали в запланированные моменты времени в течение исследования. Визиты двойного слепого, плацебо-контролируемого периода лечения (конец недели 2, 4 и 6).

Оценка. Маниакальные симптомы оценивали с использованием оценочной шкалы маний Янга (YMRS) у субъектов с основным расстройством настроения. Общий показатель в баллах YMRS и значения изменения от исходного показателя (CFB), полученные путем скрининга во время каждого визита и для каждой группы лечения на 6 неделе для субъектов с расстройством настроения, представлены на чертеже. Группа NBI-98854 80 мг (без снижения дозы) включает в себя субъектов, рандомизированных в группу 80 мг, которые не подвергались снижению дозы до 6 недели. Исходное измерение получают в -1 день или в день скрининга, если -1 пропустили. Данные показывают, что субъекты, которые получили лечение с помощью 80 мг NBI-98854, проявляли сниженные симптомы мании по сравнению с плацебо, как показано с помощью CFB на 6 неделе.

Субъектов также оценивали в отношении симптомов депрессии с использованием шкалы Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), проводимой с использованием инструкции по проведению структурированного интервью для MADRS (SIGMA) у субъектов с расстройством настроения. Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Результаты оценки пациентов с расстройством настроения III фазы с использованием MADRS

	Плацебо	Валбеназин дитозилат (80 мг)
Week 6 CFB	1,2 (1,2)	-1,5 (0,9)

CFB: изменение относительно исходных значений.

Пример 5. Клиническое испытание Ib фазы - валбеназин дитозилат (NBI-98854).

Дизайн исследования. Открытое, многодозовое испытание Ib фазы у педиатрических субъектов с синдромом Туретта проводили в отношении валбеназина дитозилата (NBI-98854). Исследование проводили у детей мужского и женского пола (возрастом 6-11 лет) и подростков мужского и женского пола (возрастом 12-18 лет). Запланировали деление возрастных групп поровну на 3 когорты дозирования приблизительно по 6 субъектов в каждой. Фиксированные дозы NBI-98854 вводили в отдельные когорты дозирования подростков и в отдельные когорты дозирования детей. Исследуемое лекарственное средство вводили каждой когорте в течение 14 дней подряд.

Исследуемое лекарственное средство вводил назначенный персонал исследования в центре, который контролировал его введение, в то время как субъект находился в клинике (в дни 1 и 2), исследуемое лекарственное средство вводил субъект, родитель или законный опекун в домашних условиях в дни 3-13, и его нужно было ввести дома (согласно предпочтению субъекта) или в клинике в день 14. Исследуемое лекарственное средство вводили каждое утро во время завтрака приблизительно в 08.00 часов. Субъект мог пить воду или другую жидкость после введения исследуемого лекарственного средства.

Оценка. Обсессивно-компульсивная шкала Йеля-Брауна для оценки детей (CY-BOCS) представляет собой полуструктурированное интервью, разработанное для оценки степени тяжести обсессивных и компульсивных симптомов у детей. Исследователь или уполномоченное лицо вводили CY-BOCS в момент скрининга, в день определения исходного показателя (день -1), в дни 7 и 14 лечения и при последнем визите исследования (день 21 или день досрочного завершения). Общий балл CY-BOCS (сумма подбальных баллов обсессивных и компульсивных симптомов) ≥ 16 в момент скрининга указывает на то, что пациент соответствует синдромальным критериям для обсессивно-компульсивного расстройства. 10 субъектов характеризовались общим баллом CY-BOC, составляющим ≥ 16 в момент скрининга. Снижение балла Y-BOCS, составляющее по меньшей мере 25%, рассматривают как, по меньшей мере, частич-

ный ответ на лечение. Из 10 субъектов, соответствующих синдромальным критериям обсессивно-компульсивного расстройства, четыре субъекта показали улучшение симптомов OCD по меньшей мере на ~25% от исходного значения (день -1) к 14 дню, что измеряли с помощью общего балла CY-BOCS (табл. 6).

Таблица 6

Результаты оценки пациентов в OCD Ib фазы с использованием CY-BOCS

Пациент	Общий показатель в баллах CY-BOCS в день -1	Общий показатель в баллах CY-BOCS в день 14
1 (ребенок)	23	18
2 (ребенок)	22	12
3 (ребенок)	23	17
4 (подросток)	20	9

Пример 6. Исследование аутизма в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели аутизма на мышах. Модели аутизма на мышах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, мышей с делецией Shank3B, мышей с нокаутированным геном FMR1, мышей с молчащим CNTNAP2, мышей с условной мутацией Viaat-MECP2 (в обзоре Provenzano et al., 2012, Dis. Markers 33:225-39; Horev et al., 2011 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108:17076-17081; Portmann et al., 2014, Cell Rep. 7, 1077-1092; Poliak et al., 2003, J. Cell Biol. 162, 1149-1160). Анализы поведенческого фенотипирования для моделей аутизма на мышах, которые используют для определения эффектов лечения на расстройство аутистического спектра, известны в настоящей области техники (в обзоре Silverman et al., Nature Reviews Neuroscience 11:490-502; Brunner et al., 2015, PLoS One 10:e0134572).

Пример 7. Исследование синдрома ломкой X-хромосомы в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели синдрома ломкой X-хромосомы на мышах. Модели синдрома ломкой X-хромосомы на мышах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, мышей с нокаутированным геном FMR1 (Gantois et al., 2001, Curr. Mol. Med. 1:447-455; в обзоре Kazdoba et al., 2014, Intractable Rare Dis. Res. 3:118-133). Способы испытания моделей синдрома ломкой X-хромосомы на мышах для определения эффектов лечения на синдром ломкой X-хромосомы известны в настоящей области техники (Mineur et al., 2006, Behav. Brain Res. 168:172-5; Spencer et al., 2008, Behav. Neurosci. 122:710-715; в обзоре Kazdoba et al., 2014, Intractable Rare Dis. Res. 3:118-133).

Пример 8. Исследование синдрома Леша-Нихена в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели синдрома Леша-Нихена на мышах. Модели синдрома Леша-Нихена на мышах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, дефицитных по HPRT мышей (Jinnah et al., 1991, Behav. Neurosci. 105:1004-12; Kuehn et al., 1987, Nature 326:295-298). Способы испытания моделей синдрома Леша-Нихена на мышах для определения эффектов лечения на синдром Леша-Нихена, известны в настоящей области техники (Jinnah et al., 1991, Behav. Neurosci. 105:1004-12).

Пример 9. Исследование болезни Альцгеймера в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например, валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера на мышах. Модели тревожного возбуждения при болезни Альцгеймера на мышах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, трансгенную мышь Tg2576 (избыточно экспрессирующую мутантную форму APP (изоформу 695) со "шведской" мутацией (KM670/671NL)) и трансгенную мышь rTg4510 (мутация тау P301L) (Alexander et al., 2011, Behav. Brain Res. 216:77-83; Jul et al., 2015, J. Alzheimers Dis. 49:783-795). Способы испытания моделей болезни Альцгеймера на мышах для определения эффектов лечения на тревожное возбуждение, известны в настоящей области техники (Jul et al., 2015, J. Alzheimers Dis. 49:783-795).

Пример 10. Исследование синдрома Ретта в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели синдрома Ретта на мышах. Модели синдрома Ретта на мышах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, различные модели мышей с мутацией Mecp2 (в обзоре Katz et al., 2012, Disease Models & Mechanisms 5:733-745). Способы испытания моделей синдрома Ретта на мышах для определения эффектов лечения на синдром Ретта, известны в настоящей области техники (в обзоре Katz et al., 2012, Disease Models & Mechanisms 5:733-745).

Пример 11. Исследование хореоакантацитоза в модели на животных.

Эффект ингибитора VMAT2, например валбеназина дитозилата (NBI-98854), оценивают в модели

хореоакантацитоза на мышцах. Модели хореоакантацитоза на мышцах известны в настоящей области техники и включают в себя, например, модель на мышцах с делецией VPS13A (Sakimoto et al., 2016, Biochem. Biophys. Res. Commun. 472:118-24; Tomemori et al., 2005, J. Neurochem. 92:759-66). Способы испытания моделей хореоакантацитоза на мышцах для определения эффектов лечения на хореоакантацитоза, известны в настоящей области техники (Sakimoto et al., 2016, Biochem. Biophys. Res. Commun. 472:118-24; Tomemori et al., 2005, J. Neurochem. 92:759-66).

Различные варианты осуществления, описанные выше, можно сочетать с получением дополнительных вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на выдачу патента США, заявка на выдачу патента США, иностранные патенты, иностранные патентные заявки и непатентные публикации, ссылки на которые представлены в настоящем описании и/или перечислены в информационном листке заявки, включая в себя без ограничения следующие: предварительная заявка на выдачу патента США № 62/183519, поданная 23 июня 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/183520, поданная 23 июня 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/183525, поданная 23 июня 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/183530, поданная 23 июня 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/248797, поданная 30 октября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/248803, поданная 30 октября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251018, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251007, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251009, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251012, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251019, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/251023, поданная 4 ноября 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/262856, поданная 3 декабря 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/262860, поданная 3 декабря 2015 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/290864, поданная 3 февраля 2016 г., предварительная заявка на выдачу патента США № 62/290839, поданная 3 февраля 2016 г., полностью включены в настоящий документ посредством ссылки. Аспекты вариантов осуществления можно модифицировать при необходимости для реализации принципов различных патентов, заявок и публикаций для получения дополнительных вариантов осуществления.

Указанные и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете представленного выше подробного описания. В целом, в последующей формуле изобретения используемые термины не должны толковаться как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем описании и формуле изобретения, но должны толковаться как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые настоящая формула изобретения имеет право. Соответственно, формула изобретения не ограничена настоящим раскрытием.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения мании при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего:

тетрабенезин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;

[(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и

3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

2. Способ по п.1, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

3. Способ по п.2, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.

4. Способ по любому из пп.1-3, при котором расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

5. Способ по п.4, при котором мания при расстройстве настроения представляет собой гипоманию или тяжелую манию.

6. Способ по любому из пп.1-5, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

7. Способ по любому из пп.1-6, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.
8. Способ по п.7, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.
9. Применение фармацевтической композиции в лечении мании при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего:
 - тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он);
 - (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);
 - (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;
 - [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и
 - 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.
10. Применение по п.9, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.
11. Применение по п.10, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.
12. Применение по любому из пп.9-11, в котором расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.
13. Применение по п.12, причем мания при расстройстве настроения представляет собой гипоманию или тяжелую манию.
14. Применение по любому из пп.9-13, причем указанная фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.
15. Применение по любому из пп.9-14, причем указанная фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.
16. Применение по п.15, причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.
17. Способ лечения рефрактерного к лечению обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего:
 - тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он);
 - (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);
 - (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;
 - [(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и
 - 3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.
18. Способ по п.17, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.
19. Способ по п.18, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.
20. Способ по любому из пп.17-19, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.
21. Способ по любому из пп.17-20, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.
22. Способ по п.21, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.
23. Способ по любому из пп.17-22, при котором частота или тяжесть следующего: уборка, патологическое накопительство, ритуал подсчета, ритуал проверки, пересечение линий, ритуал молитвы, ритуал мытья рук, следование строгой последовательности действий, стремление к упорядоченности, требование уверения или их комбинация, снижаются.
24. Применение фармацевтической композиции в лечении рефрактерного к лечению OCD, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего:
 - тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-

он);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;

[(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и

3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ); их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

25. Применение по п.24, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

26. Применение по п.25, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.

27. Применение по любому из пп.24-26, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 10 мг - приблизительно 80 мг ингибитора VMAT2.

28. Применение по любому из пп.24-27, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

29. Применение по п.28, причем фармацевтическая композиция составлена в виде раствора, таблетки или капсулы.

30. Применение по любому из пп.24-29, причем частота или тяжесть следующего: уборка, патологическое накопительство, ритуал подсчета, ритуал проверки, пересечение линий, ритуал молитвы, ритуал мытья рук, следование строгой последовательности действий, стремление к упорядоченности, требование уверения или их комбинация, снижаются.

31. Способ лечения депрессии при расстройстве настроения у субъекта, предусматривающий введение субъекту ингибитора VMAT2, выбранного из следующего:

тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;

[(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и

3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

32. Способ по п.31, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

33. Способ по п.32, при котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метилбутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.

34. Способ по любому из пп.31-33, при котором расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

35. Способ по любому из пп.31-34, при котором расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство.

36. Способ по любому из пп.31-35, при котором ингибитор VMAT2 вводят в суточной дозе, составляющей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг.

37. Способ по любому из пп.31-36, при котором ингибитор VMAT2 вводят перорально.

38. Способ по п.37, при котором ингибитор VMAT2 вводят в виде таблетки или капсулы.

39. Применение фармацевтической композиции в лечении депрессии при расстройстве настроения, причем указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и ингибитор VMAT2, выбранный из следующего:

тетрабеназин (3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ол (R,R,R DHTBZ);

(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты;

[(2R,3S,11bR)-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-1H,2H,3H,4H,6H,7H,11bH-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил]метанол и

3-изобутил-9,10-d₆-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-он (d₆-TBZ) или их фармацевтически приемлемая соль или полиморф.

40. Применение по п.39, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-2H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-иловый эфир (S)-2-амино-3-метилмасляной кислоты или его фармацевтически приемлемую соль или полиморф.

41. Применение по п.40, в котором ингибитор VMAT2 представляет собой (S)-(2R,3R,11bR)-3-изобутил-9,10-диметокси-2,3,4,6,7,11b-гексагидро-1H-пиридо[2,1-a]изохинолин-2-ил-2-амино-3-метил-бутаноата ди(4-метилбензолсульфонат) или его полиморф.

42. Применение по любому из пп.39-41, причем расстройство настроения представляет собой биполярное расстройство.

43. Применение по п.42, причем расстройство настроения представляет собой большое депрессивное расстройство.

44. Применение по любому из пп.39-43, причем фармацевтическая композиция составлена в виде лекарственной формы, содержащей приблизительно 5 мг - приблизительно 100 мг ингибитора VMAT2.

45. Применение по любому из пп.39-44, причем фармацевтическая композиция составлена для перорального введения.

46. Применение по п.45, причем фармацевтическая композиция составлена в виде таблетки или капсулы.

Визит	Статистика	Плацебо (N=26)	NBI-98854 40 мг (N=24)	NBI-98854 80 мг (N=27)	NBI-98854 80 мг (без снижения дозы) (N=26)
Неделя 6 CFB	n	26	21	26	25
	Среднее (SEM)	0,5 (0,6)	-0,4 (0,6)	-1,4 (0,5)	-1,4 (0,5)
	SD	3,0	2,6	2,5	2,5
	Медиана	0,0	0,0	-1,0	-1,0
	Мин., макс.	-4, 8	-7, 4	-8, 2	-8, 2

