

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038339**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента 2021.08.11</p> <p>(21) Номер заявки 201792278</p> <p>(22) Дата подачи заявки 2016.03.28</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 31/197</i> (2006.01) <i>A61K 31/198</i> (2006.01) <i>A61K 31/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/4166</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ АУТИЗМА

- (31) **14/686,545; 15/059,602**
 (32) **2015.04.14; 2016.03.03**
 (33) **US**
 (43) **2018.04.30**
 (86) **PCT/US2016/024432**
 (87) **WO 2016/167944 2016.10.20**
 (71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:
ХОФФМАН СТИВЕН (US)
 (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

- (56) **US-A1-2013183263**
US-A1-2015216827
WO-A2-2015061328
 ANTHONY RUSSO: "Correlation Between Hepatocyte Growth Factor (HGF) and Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Plasma Levels in Autistic Children", *BIOMARKER INSIGHTS*, 1 June 2013 (2013-06-01), page 69, XP055270234, DOI: 10.4137/BMI.S11448, abstract, page 72, right-hand column, paragraph 2 - page 74, left-hand column, paragraph 3
 OSWALD BLOEMEN ET AL: "Challenge and Therapeutic Studies Using Alpha-Methyl-para-Tyrosine (AMPT) in Neuropsychiatric Disorders: A Review", *CENTRAL NERVOUS SYSTEM AGENTS IN MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 8, no. 4, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 249-256, XP55383916, NL ISSN: 1871-5249, DOI:10.2174/187152408786848102, abstract, page 1, left-hand column, paragraph 1 - right-hand column, paragraph 2 page 5, right-hand column, paragraph 2
 LONGHURST J.G. ET AL: "Effects of catecholamine depletion with AMPT (alpha-methyl-para-tyrosine) in obsessive-compulsive disorder", *BIOLOGICAL PSYCHIATRY, ELSEVIER SCIENCE, NEW YORK, NY; US*, vol. 46, no. 4, 15 August 1999 (1999-08-15), pages 573-576, XP027200399, ISSN: 0006-3223 [retrieved on 1999-08-15], abstract, page 575, left-hand column, paragraph 4 - column 3, paragraph 1
WO-A1-2012165984

- (57) Настоящее изобретение предлагает способ лечения аутизма, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества α -метил-DL-тирозина. Также изобретение включает способ лечения тиков или симптома расстройства дефицита внимания у субъекта, у которого диагностировали аутизм, расстройство аутистического спектра, синдром Аспергера или социальное коммуникативное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества α -метил-DL-тирозина. Способы согласно изобретению сокращают, в частности, дефициты в социально-эмоциональной взаимности и дефициты в невербальном коммуникативном поведении, используемом в социальном взаимодействии.

B1**038339****038339****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент США № 15/059602, поданной 3 марта 2016 года, которая является частичным продолжением заявки США № 14/68 6545, поданной 14 апреля 2015 года, которая является продолжением заявки на патент США № 14/520116, поданной 21 октября 2014 года, которая является частичным продолжением заявки на патент США № 14/062165, поданной 24 октября 2013 года, которая испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/894261, поданной 22 октября 2013 года, которые включены в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится в целом к способам лечения аутизма.

Уровень техники

Эпителий кишечника отделяет содержимое просвета от интерстиция. Эта функция, в первую очередь, определяется целостностью эпителия и плотным контактом, который уплотняет парацеллюлярное пространство. Эти плотные контакты кишечника являются избирательно проницаемыми. Эту проницаемость можно увеличить физиологически в ответ на присутствие просветных питательных веществ. Проницаемость также можно увеличить патологически с помощью слизистых иммунцитов и цитокинов, энтеральной нервной системы и патогенов. Полагают, что крайне важным является то, что слизистая оболочка кишечника предотвращает проникновение во внутреннюю область и большой круг кровообращения потенциально опасного содержимого просвета кишечника, включая микроорганизмы, которые там находятся. Существует несколько клинических заболеваний, как кишечных, так и общесистемных, которые связаны с нарушенной функцией кишечного барьера.

Предложена возможная связь между повышенной проницаемостью кишечника и заболеванием. Это привело к резкому росту диагностики повышенной проницаемости кишечника, также известного как "синдром повышенной кишечной проницаемости". Заболевания, которые связаны с повышенной проницаемостью кишечника, включают диабет, аутизм, фибромиалгию, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ) ВИЧ/СПИД, синдром полиорганной недостаточности, синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакию, экзему, псориаз, острый панкреатит, болезнь Паркинсона, депрессию, синдром хронической усталости, астму, рассеянный склероз, артрит, анкилозирующий спондилит, неалкогольную жировую болезнь печени, алкогольный цирроз, энтеропатию, вызванную загрязнением окружающей среды, и квашиоркор. Полагают, что восстановление кишечного барьера улучшит или излечит основное заболевание. Было предложено несколько таргетных препаратов, которые могут потенциально способствовать восстановлению барьера, но ни один из них не оказался безопасным и эффективным.

Таким образом, сохраняется потребность в разработке безопасной и эффективной терапии или лечения повышенной проницаемости кишечника и многочисленных основных заболеваний, включая аутизм.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предлагает способ лечения аутизма, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества α -метил-DL-тирозина.

Предпочтительно, способ дополнительно включает введение эффективного количества γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

В одном из вариантов осуществления изобретения, α -метил-DL-тирозин и ГАМК вводят одновременно.

В другом варианте осуществления изобретения, α -метил-DL-тирозин и ГАМК вводят отдельно.

При этом, α -метил-БВ-тирозин может быть введен перорально.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения 150-300 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно.

Далее, согласно изобретению α -метил-DL-тирозин вводят в трех, по существу, равных дозах.

При этом от примерно 5 до примерно 30 мг ГАМК можно вводить ежедневно.

Предпочтительно, примерно 15 мг ГАМК вводят ежедневно.

Способ по изобретению может дополнительно включать введение эффективного количества промотора р450 3А4.

В соответствии с изобретением промотор р450 3А4 может представлять собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроовую кислоту или карбамазепин.

При этом, способ согласно изобретению сокращает по меньшей мере одно из следующего:

дефициты в социально-эмоциональной взаимности;

дефициты в невербальном коммуникативном поведении, используемом в социальном взаимодействии;

дефициты в развитии, поддержании и понимании взаимоотношений стереотипными или повторяющимися моторными движениями, использование объектов или речи;

настойчивое требование неизменности, негибкое следование заведенному порядку или ритуализо-

ванным формам вербального или невербального поведения;

крайне ограниченные, фиксированные интересы, которые являются ненормальными по интенсивности или направленности, и

гипер- или гипореактивность в ответ на сенсорный ввод или необычный интерес к сенсорным аспектам окружающей среды.

Предпочтительно, способ приводит к сокращению по меньшей мере одного параметра шкалы оценки родительской оценочной шкалы Коннера.

В частном варианте осуществления изобретения способ приводит к сокращению по меньшей мере одного пункта по меньшей мере одного параметра шкалы оценки родительской оценочной шкалы Коннера.

Кроме того, способ приводит к сокращению раздражительности, сонливости, стереотипии, гиперактивности и/или речи шкалы оценки поведенческого опросника для диагностики аутизма в обществе (ABC-C).

Предпочтительно, способ приводит к сокращению по меньшей мере одного пункта в раздражительности, сонливости, стереотипии, гиперактивности и/или речи оценочной шкалы (ABC-C).

В других вариантах осуществления изобретения предлагает способ лечения тиков или симптома расстройства дефицита внимания у субъекта, у которого диагностировали аутизм, расстройство аутистического спектра, синдром Аспергера или социальное коммуникативное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества α -метил-DL-тирозина.

Способ по изобретению может дополнительно включать введение эффективного количества бета-адренергического агониста.

Данный бета-агонист представляет собой альбутерол, левалбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, салметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пирбутерол, проатерол, ритодрин, эпинефрин (адреналин) или их комбинацию.

Предпочтительно, бета-адренергический агонист представляет собой альбутерол.

В одном из вариантов осуществления изобретения, α -метил-DL-тирозин и бета-адренергический агонист вводят одновременно.

В другом варианте осуществления изобретения, α -метил-DL-тирозин и бета-адренергический агонист вводят отдельно.

В соответствии с изобретением, α -метил-DL-тирозин может быть введен перорально.

Также, согласно изобретению 150-300 мг α -метил-DL-тирозина можно вводить ежедневно.

В одном из вариантов осуществления изобретения α -метил-DL-тирозин вводят в трех, по существу, равных дозах.

Указанные тики могут являться моторными тиками.

В одном из вариантов осуществления изобретения, способ предназначен для лечения симптома синдрома дефицита внимания.

Согласно изобретению у субъекта может быть диагностировано расстройство аутистического спектра.

В одном из вариантов осуществления изобретения у субъекта диагностирован синдром Аспергера.

Также, в одном из вариантов осуществления изобретения у субъекта диагностировано социальное коммуникативное расстройство.

Краткое описание чертежей

На чертеже изображены результаты данных родительской оценочной шкалы Коннера.

Подробное описание иллюстративных вариантов осуществления

Настоящий объект изобретения можно легче понять со ссылкой на следующее подробное описание, которое является частью данного раскрытия. Следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными продуктами, способами, условиями или параметрами, описанными и/или показанными в данном документе, и что терминология, используемая в данном документе, приведена с целью описания конкретных вариантов осуществления только в качестве примера и не предназначена для ограничения заявленного изобретения.

Если не указано иное, в данном документе научные и технические термины, используемые в связи с настоящей заявкой, должны иметь значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники. Кроме того, если контекстом не требуется иное, термины в единственном числе включают множественное число, а термины во множественном числе включают единственное число.

Как принято выше и на протяжении всего раскрытия, следующие термины и сокращения, если не указано иное, следует понимать имеющими следующие значения.

В настоящем раскрытии формы единственного числа включают ссылку на множественное число, и ссылка на конкретное численное значение включает, по меньшей мере, это конкретное значение, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, ссылка на "соединение" является ссылкой на одно или несколько таких соединений и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. Термин "множество" в контексте данного документа означает более одного. При выражении диа-

пазона значений другой вариант осуществления включает в себя от одного конкретного и/или до другого конкретного значения. Аналогично, когда значения выражены в виде приблизительных величин при использовании ранее упомянутого около, понятно, что конкретное значение составляет другой вариант осуществления. Все диапазоны являются включающими и комбинируемыми.

В контексте данного документа термины "компонент", "композиция", "композиция соединений", "соединение", "лекарственный препарат", "фармакологически активный агент", "активный агент", "терапевтический", "терапия", "лечение" или "лекарственное средство" используют в данном документе взаимозаменяемо для обозначения соединения или соединений или композиции вещества, которое при введении субъекту (человеку или животному) индуцирует желаемый фармакологический и/или физиологический эффект посредством местного и/или общего воздействия.

В контексте данного документа термины "лечение" или "терапия" (а также различные их формы) включают в себя предупреждающее (например, профилактическое), радикальное или паллиативное лечение. В контексте настоящего документа термин "лечение" включает в себя облегчение или смягчение по меньшей мере одного неблагоприятного или отрицательного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Это состояние, заболевание или расстройство могут быть повышенной проницаемостью кишечника.

Что касается аутизма, например, неблагоприятный или отрицательный эффект или симптомы могут включать любые из тех, которые являются предметом диагностических показателей, указанных для расстройства аутистического спектра в руководстве по диагностике и статистике психических расстройств Американской психиатрической ассоциации, пятом издании (DSM-5, DSM-V), содержание которого включено в данный документ в качестве ссылки, например, дефициты в социально-эмоциональной взаимности (начиная, например, с ненормального социального подхода и неудач с нормальным поддержанием диалога к снижению обмена интересами, эмоциями или воздействиями, до неспособности инициировать или реагировать на социальные взаимодействия); дефициты в невербальном коммуникативном поведении, используемом в социальном взаимодействии (начиная, например, с плохо интегрированной вербальной и невербальной коммуникации к аномалии зрительного контакта и языка тела или дефицитов в понимании и использовании жестов до полного отсутствия мимики и невербальной коммуникации); дефициты в развитии, поддержании и понимании взаимоотношений (начиная, например, с трудностей, регулирующих поведение для соответствия различным социальным контекстам к трудностям с участием в воображаемой игре или с приобретением друзей до отсутствия интереса к сверстникам); стереотипные или повторяющиеся моторные движения, использование объектов или речи (например, простые моторные стереотипии, выстраивание в ряд игрушек или опрокидывание объектов, эхолалия, идиосинкратические фразы); настойчивое требование неизменности, негибкое следование заведенному порядку или ритуализированным формам вербального или невербального поведения (например, крайнее раздражение при малейших изменениях, трудности с перемещениями, негибкие шаблоны мышления, ритуалы приветствия, необходимость следования одному и тому же маршруту или потребления одной и той же еды каждый день); крайне ограниченные, фиксированные интересы, которые являются ненормальными по интенсивности или направленности (например, сильная привязанность к или озабоченность необычными объектами, чрезмерно ограниченные или персеверативные интересы); и гипер- или гипореактивность в ответ на сенсорный ввод или необычный интерес к сенсорным аспектам окружающей среды (например, видимое безразличие к боли/температуре, негативная реакция на определенные звуки или текстуры, чрезмерное обнюхивание или прикосновение к предметам, зачарованность источниками света или движением).

Некоторые субпопуляции пациентов по аутистическому спектру, включая прочих пациентов с диагнозом расстройство Аспергера (например, синдром Аспергера) или социальное коммуникативное расстройство, проявляют симптомы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (например, невнимательность, гиперактивность и импульсивность) и/или тики (моторные тики или вокальные тики). См., например, DSM-5.

Оценку симптомов аутизма или любого из симптомов настоящего раскрытия можно выполнить с использованием способов, известных в данной области. Например, одним из способов оценки симптомов аутизма является шкала общего клинического впечатления (CGI), основанная на изменениях относительно исходных значений в различных психометрических тестах. Эти тесты могут включать в себя поведенческий опросник для диагностики аутизма в обществе (ABC-C), родительскую оценочную шкалу Коннера и шкалу наблюдения для диагностики аутизма (ADOS). Симптомы аутизма также можно оценить из личных клинических наблюдений клинициста, из видеографической информации, полученной при регулярных визитах в клинику, и из информации, предоставленной лицами, осуществляющими уход за пациентом в течение долгого периода времени. Композиции и способы раскрытия приводят к сокращению по меньшей мере одного пункта по меньшей мере в одном параметре шкалы оценки родительской оценочной шкалы Коннера.

Как принято выше и на протяжении всего раскрытия, термин "эффективное количество" означает количество, эффективное в дозах и на протяжении периодов времени, необходимого для достижения желаемого результата в отношении лечения соответствующего расстройства, состояния или побочного

эффекта. Должно быть ясно, что эффективное количество компонентов по настоящему изобретению будет изменяться от пациента к пациенту не только по отношению к конкретному соединению, компоненту или выбранной композиции, способу введения и способности компонентов вызывать желаемый результат у человека, но также и в отношении таких факторов, как болезненное состояние или тяжесть заболевания, подлежащего облегчению, гормональные уровни, возраст, пол, вес человека, состояние пациента и тяжесть патологии, подвергаемого лечению, сопутствующая лекарственная терапия или специальные диеты, которых придерживается конкретный пациент, и других факторов, которые будут понятны специалистам в данной области, с соответствующей дозировкой по усмотрению лечащего врача. Режимы дозирования можно корректировать для обеспечения улучшенного терапевтического ответа. Эффективным количеством является также количество, при котором любые токсичные или вредные эффекты компонентов перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами.

"Фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для контактирования с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической ответной реакции или других проблем, связанных с осложнениями, соизмеримые с разумным соотношением пользы и риска.

"Высокий уровень глюкозы в крови" используют в данном документе взаимозаменяемо с "гипергликемией" и определяют как уровень глюкозы в плазме крови натощак от 126 мг/дл или выше в двух отдельных отборах.

В соответствии с настоящим изобретением раскрытые соединения могут быть получены в форме фармацевтически приемлемых солей. "Фармацевтически приемлемые соли" относят к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения солей из его кислоты или основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, минеральные или органические кислотные соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и тому подобные; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, палмовая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изэтионовая и тому подобные. Эти физиологически приемлемые соли получают способами, известными в данной области, например, путем растворения оснований свободного амина с избытком кислоты в водном спирте или нейтрализации свободной карбоновой кислоты основанием щелочного металла, таким как гидроксид, или амином.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены в альтернативных формах. Например, многие аминоксодержащие соединения могут быть использованы или получены в виде кислотно-аддитивной соли. Часто такие соли улучшают выделение и обработку соединения. Например, в зависимости от реагентов, условий реакции и тому подобного соединения, описанные в данном документе, могут быть использованы или получены, например, в виде их гидрохлоридных или тозилатных солей. Изоморфные кристаллические формы, все хиральные и рацемические формы, N-оксиды, гидраты, сольваты и гидраты кислых солей также предусматривают в объеме настоящего изобретения.

Некоторые кислотные или основные соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде цвиттер-ионов. Все формы соединений, включая свободную кислоту, свободное основание и цвиттер-ионы, входят в объем настоящего изобретения. В данной области хорошо известно, что соединения, содержащие как амино-, так и карбоксигруппы, часто находятся в равновесии с их цвиттер-ионными формами. Таким образом, любое из описанных в данном документе соединений, которые содержат, например, как амино-, так и карбоксигруппы, также включают ссылку на их соответствующие цвиттер-ионы.

Термин "стереоизомеры" относится к соединениям, которые имеют одинаковое химическое строение, но отличаются в отношении расположения атомов или групп в пространстве. Термин "энантиомеры" относится к стереоизомерам, которые являются не совмещаемыми зеркальными отражениями друг друга.

Термин "введение" означает либо прямое введение соединения или композиции по настоящему изобретению, либо введение пролекарства, производного или аналога, который образует эквивалентное количество активного соединения или вещества в организме.

Термины "субъект", "человек" и "пациент" используют в данном документе попеременно и относятся к животному, например человеку, которому предлагается лечение, включая профилактическое лечение фармацевтической композицией в соответствии с настоящим изобретением. Термин "субъект" в контексте данного документа относится к человеку и другим животным. Термины "нечеловекоподобные животные" и "нечеловекоподобные млекопитающие" используют в данном документе взаимозаменяемо

и включают в себя всех позвоночных животных, например млекопитающих, таких как приматы (особенно высшие приматы), овца, собака, грызун (например, мышь или крыса), морская свинка, коза, свинья, кошка, кролики, коровы, лошади и не млекопитающие, такие как рептилии, амфибии, куры и индейки.

Термин "ингибитор" в контексте данного документа включает в себя соединения, которые ингибируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и не обязательно означает полное ингибирование экспрессии и/или активности. Точнее, ингибирование включает в себя ингибирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента в некоторой степени и на время, достаточное для достижения желаемого эффекта.

Термин "промотор" в контексте данного документа включает в себя соединения, которые активируют экспрессию или активность белка, полипептида или фермента и не обязательно означают полное активирование экспрессии и/или активности. Точнее, активирование включает в себя активирование экспрессии и/или активности белка, полипептида или фермента в некоторой степени и на время, достаточное для достижения желаемого эффекта.

Без ограничения каким-либо конкретным механизмом работы, полагают, что ингибиторы тирозингидроксилазы согласно настоящему изобретению функционируют за счет уменьшения количества адреналина, выделяемого в кровоток.

Предлагаются способы лечения повышенной проницаемости кишечника у субъекта. Такие способы могут включать введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы. Другие такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы и промотора р450 3А4. Этот ингибитор тирозингидроксилазы и промотор р450 3А4 можно вводить одновременно.

Введение ингибитора тирозингидроксилазы или ингибитора тирозингидроксилазы и промотора р450 3А4 можно осуществить различными путями, в том числе перорально, назально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации. Трансдермальное введение можно осуществить с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, моноэфира додецилнораоксиэтиленгликоля.

В других подходящих вариантах осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы и промотор р450 3А4 вводят во время цикла, состоящего из пяти-семи дней введения ингибитора тирозингидроксилазы и промотора р450 3А4 и от одного до двух дней без введения ингибитора тирозингидроксилазы и промотора р450 3А4. В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения выполняют по меньшей мере шесть из упомянутых циклов введения. В некоторых подходящих вариантах осуществления изобретения вводят 25 мг ингибитора тирозингидроксилазы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор тирозингидроксилазы представляет собой производное тирозина. Производное тирозина способно существовать в различных изомерных формах, включая стереоизомеры и энантиомеры. Производное тирозина может, например, существовать как в L-форме, так и в D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Характерные производные тирозина включают один или несколько из метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного этилового эфира D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного аллилового эфира O-tBu N-D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропионата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного метилового эфира H-DL-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-3,5-дидиодтирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-3,5-дидиодтирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида метил-D-тирозината, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) сложного метилового эфира, гидрохлорида метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропионата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида сложного этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-m-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозина (3,5-12)-OSu (Вос-3,5-дидиодтирозина-OSu), Fмос-тирозина(3-NO₂)-ОН, α-метил-L-тирозина, α-метил-D-тирозина и α-метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-L-тирозин. В других вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-D-тирозин. В еще одних вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α-метил-DL-тирозин в рацемической форме.

В способах по изобретению 60 мг производного тирозина вводят перорально и 0,25 мл 2 мг/мл суспензии производного тирозина вводят подкожно.

Характерные промоторы р450 3A4 включают 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту и карбамазепин. В подходящем варианте осуществления изобретения композиция включает в себя от 5 до 25 мг 5,5-дифенилгидантоина. Характерные субъекты включают в себя млекопитающих. В некоторых вариантах осуществления изобретения млекопитающее является человеком.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаются способы, которые дополнительно включают в себя оценку прогрессирования упомянутой повышенной проводимости кишечника у упомянутого субъекта. Этот этап оценки можно выполнить до упомянутого этапа введения или после упомянутого этапа введения.

Характерные заболевания, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают гипергликемию. Симптомы заболевания гипергликемии могут включать: полифагию, полидипсию, полиурию, помутнение зрения, усталость (сонливость), потерю веса, слабое заживление ран (порезы, царапины и т.д.), сухость во рту, сухая или зудящая кожа, покалывание в ногах или пятках, эректильная дисфункция, рецидивирующие инфекции, инфекции наружного уха (ухо пловца), сердечная аритмия, ступор, кома и припадки. Характерные заболевания, которые можно лечить способами по настоящему изобретению, включают диабет, аутизм, фибромиалгию, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ) ВИЧ/СПИД, синдром полиорганной недостаточности, синдром раздраженного кишечника (СРК), целиакию, экзему, псориаз, острый панкреатит, болезнь Паркинсона, депрессию, синдром хронической усталости, астму, рассеянный склероз, артрит, анкилозирующий спондилит, неалкогольную жировую болезнь печени, алкогольный цирроз, энтеропатию, вызванную загрязнением окружающей среды и квашиоркор.

Введение фармацевтически активных молекул, таких как ингибитор и/или промоторы, можно осуществить различными путями, в том числе перорально, назально, подкожно, внутривенно, внутримышечно, трансдермально, вагинально, ректально или в любой их комбинации. Трансдермальное введение можно осуществить с использованием, например, олеиновой кислоты, 1-метил-2-пирролидона, моноэфира додециллинаоксипропиленгликоля.

Ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить в течение цикла, состоящего из пяти-семи дней введения ингибитора тирозингидроксилазы и от одного до двух дней без введения ингибитора тирозингидроксилазы. Ингибитор тирозингидроксилазы можно вводить в течение курса по меньшей мере шести упомянутых циклов. В одном подходящем варианте осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы вводят ежедневно. В другом подходящем варианте осуществления изобретения ингибитор тирозингидроксилазы вводят несколько раз в день.

Предлагаются характерные способы лечения в соответствии с изобретением, содержащие введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора тирозингидроксилазы или ингибитора тирозингидроксилазы и промотора р450 3A4.

Подходящие варианты осуществления изобретения могут включать фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор тирозингидроксилазы и промотор р450 3A4. Ингибитор тирозингидроксилазы может быть производным тирозина.

Предпочтительные аспекты раскрытия изобретения направлены на способы лечения аутизма у пациента путем введения пациенту эффективного количества α -метил-DL-тирозина. Эти способы приводят к сокращению по меньшей мере одного из диагностических маркеров аутизма, как определено в DSM-5. Эти способы также приводят к сокращению по меньшей мере одного из параметров, оцениваемых с использованием поведенческого опросника для диагностики аутизма в обществе (ABC-C), шкалу наблюдения для диагностики аутизма (ADOS) и/или родительской оценочной шкалы Коннера (CPRS). Согласно этим аспектам около 10-2000 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно, предпочтительно 150-300 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно. α -Метил-DL-тирозин предпочтительно вводят перорально. Ежедневные дозы можно вводить в виде разовой дозы или, по существу, в равных дозах в течение дня. Особенно предпочтительны три, по существу, равные суточные дозы α -метил-DL-тирозина.

В некоторых из этих аспектов γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) можно вводить с α -метил-DL-тирозином. ГАМК можно вводить одновременно с α -метил-DL-тирозином. В других аспектах ГАМК можно вводить отдельно от α -метил-DL-тирозина, то есть в другое время в течение дня. В некоторых аспектах ГАМК вводят перед сном. Как правило, дозы ГАМК составляют от примерно 5 мг до примерно 30 мг, например 5, 10, 15, 20, 25 или примерно 30 мг ГАМК. Особенно предпочтительно 15 мг ГАМК.

В других из этих аспектов промотор р450 3A4 вводят в дополнение к α -метил-DL-тироzinу и при необходимости к ГАМК. Предпочтительные промоторы р450 3A4 включают 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту и карбамазепин.

Те субъекты по аутистическому спектру, включая субъекты с диагнозом расстройство Аспергера (синдром Аспергера) или социальное коммуникативное расстройство, которые также имеют симптомы СДВГ и/или тиков, могут лечиться с использованием способов раскрытия. В этих аспектах субъекту можно вводить эффективное количество ингибитора тирозингидроксилазы и эффективное количество

бета-адренергического агониста (также называемые бета-агонистами). Ингибитор тирозингидроксилазы может быть любым из ингибиторов тирозингидроксилазы, описанных в данном документе, причем α -метил-DL-тирозин является особенно предпочтительным. Бета-адренергические агонисты известны в данной области и включают, например, альбутерол, левальбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, салметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пирбутерол, прокатерол, ритодрин, эпинефрин (адреналин) и их комбинации. Альбутерол является особенно предпочтительным бета-адренергическим агонистом.

В некоторых из этих аспектов ингибитор тирозингидроксилазы и бета-адренергический ингибитор вводят одновременно. В других аспектах бета-адренергический ингибитор вводят отдельно от α -метил-DL-тирозина, то есть в другое время в течение дня. Согласно этим аспектам примерно 10-2000 мг ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозин) вводят ежедневно, предпочтительно 150-300 мг ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозин) вводят ежедневно. Ингибитор тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозин) предпочтительно вводят перорально. Суточные дозы можно вводить в виде разовой дозы или, главным образом, в равных дозах в течение дня. Три, по существу, равные суточные дозы ингибитора тирозингидроксилазы (например, α -метил-DL-тирозина) являются особенно предпочтительными.

Согласно раскрытию, описанные способы лечения заболевания или расстройства можно использовать в комбинации со способами лечения, которые также известны как эффективные при лечении одного и того же заболевания или расстройства. Например, модели поведения и симптомы аутизма можно лечить соединениями, которые влияют на автономную нейротрансмиссию (например, амфетамин, метилфенидат и тому подобные), психотическими лекарственными средствами (например, рисперидон), ингибиторами обратного захвата нейромедиаторов (например, флуоксетин), соединениями, которые стимулируют глутаминергическую трансмиссию (например, LY2140023), и/или соединениями, которые влияют на холинергическую нейротрансмиссию (например, галантамин). В связи с этим раскрытие также направлено на способы лечения аутизма у пациента путем введения эффективного количества α -метил-DL-тирозина и эффективного количества соединения, которое влияет на автономную нейротрансмиссию, психотического лекарственного средства, ингибитора обратного захвата нейромедиаторов, соединения, которое стимулирует глутаминергическую трансмиссию и/или соединения, которое влияет на холинергическую нейротрансмиссию.

Также в данном документе представлены наборы, содержащие ингибитор тирозингидроксилазы и промотор р450 3A4 вместе с упаковкой для них. Ингибитор тирозингидроксилазы может быть производным тирозина. Производное тирозина может включать производные тирозина, которые могут существовать в изомерной форме. Производные тирозина могут включать производные тирозина в его L-форме или в его D-форме. Производное тирозина может, например, также существовать в рацемической форме. Характерные производные тирозина включают один или несколько из метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного этилового эфира D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3,4-диметоксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного аллилового эфира O-tBu H-D-тирозина, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4,5-диметоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(4-[(2-хлор-6-фторфенил)метокси]фенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2-хлор-3,4-диметоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)пропионата, диэтил 2-(ацетиламино)-2-(4-[(2-хлор-6-фторбензил)окси]бензилмалоната, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидрокси-5-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(2,6-дихлор-3-гидрокси-4-метоксифенил)пропионата, метил (2R)-2-амино-3-(3-хлор-4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида сложного метилового эфира H-DL-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-3,5-диидотирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира D-тирозина, гидрохлорида сложного метилового эфира H-D-тирозина, (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты, гидрохлорида (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил) сложного метилового эфира, гидрохлорида метил (2R)-2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропионата, гидрохлорида метил (2R)-2-азанил-3-(4-гидроксифенил)пропионата, 3-хлор-L-тирозина, 3-нитро-L-тирозина, гидрохлорида сложного этилового эфира 3-нитро-L-тирозина, DL-м-тирозина, DL-o-тирозина, Вос-тирозина (3,5-I2)-OSu (Вос-3,5-диидотирозина-OSu), Fmoc-тирозина(3-NO₂)-OH, α -метил-L-тирозина, α -метил-D-тирозина и α -метил-DL-тирозина. В некоторых вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α -метил-L-тирозин. В других конкретных вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α -метил-D-тирозин. В еще одних вариантах осуществления изобретения производное тирозина представляет собой α -метил-DL-тирозин в рацемической форме.

Следующие примеры приведены в дополнение к предыдущему раскрытию и для лучшего понимания предмета изобретения, описанного в данном документе. Эти примеры не следует рассматривать как

ограничивающие описанный предмет изобретения. Понятно, что примеры и варианты осуществления изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в свете этого будут очевидны специалистам в данной области техники и должны быть включены в объем изобретения и могут быть выполнены без отклонения от истинного объема изобретения.

Пример 1. Сначала провели скрининг из двухсот пациентов. Тридцать субъектов, удовлетворяющих критериям исследования, согласились. Девять (9) субъектов имели высокий уровень глюкозы в крови (гипергликемия) до согласия на исследование.

Высокий уровень глюкозы в крови (гипергликемия) определяют как уровень глюкозы в плазме крови натощак от 126 мг/дл или выше в двух отдельных отборах. Средний возраст пациентов составлял шестьдесят два года, а медиана возраста пациентов составляла шестьдесят лет. Шестеро пациентов были женщинами, а трое из них были мужчинами. Пяти пациентам было от пятидесяти до шестидесяти лет, а четверем из них было больше шестидесяти лет.

Пациентам в исследовании назначали схему лечения, которая включала ингибитор тирозингидроксилазы (то есть α -метил-DL-тирозин), промотор меланина (то есть меланотан II), промотор p450 3A4 (то есть 5,5-дифенилгидантоин) и ингибитор лейцинаминопептидазы (то есть N-[(2S,3R)-3-амино-2-гидрокси-4-фенилбутирил]-L-лейцин). Эти соединения вводили каждые пять дней в неделю в течение шести недель с одним или двумя выходными между недельными циклами. Уровень глюкозы в крови контролировали для всех субъектов раз в две недели. Уровни глюкозы в крови определяли с помощью ежедневных анализов глюкозы в крови с последующими лабораторными анализами глюкозы в крови каждые две недели.

Примерно через две-четыре недели у всех девяти субъектов были нормальные уровни глюкозы в крови, определенные как уровень глюкозы в плазме крови натощак от 125 мг/дл или ниже в двух отдельных отборах.

В целом, вышеупомянутое лечение хорошо переносилось субъектами, без побочных эффектов, связанных с лечением, и ответные реакции были задокументированы для 100% лечения.

Пример 2. Пациентов тщательно отбирают и оценивают степень, по которой они соответствуют критериям DSM-V для расстройства аутистического спектра. Подгруппе тех, которые удовлетворяют критериям, назначают схему лечения, которая включает ингибитор тирозингидроксилазы (то есть α -метил-DL-тирозин) в дозе 50-100 мг три раза в день. Другой подгруппе назначают схему лечения, которая дополнительно включает промотор p450 3A4 (то есть 5,5-дифенилгидантоин) в одной суточной дозе 30 мг. Гамма-аминомасляную кислоту при необходимости назначают обеим подгруппам перед сном в дозе 15 мг для облегчения сна и для тихих тиков и повторяющихся поведений, таких как скрежетание зубов. Вазопрессин назначают по мере необходимости для содействия управлением мозга. После каждого назначения схемы лечения снова оценивают изменения в степени, по которой субъекты удовлетворяют критериям DSM-5.

Пример 3. Слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2 фазы с использованием АМРТ в лечении аутизма.

План исследования: слепой, рандомизированный, двух групповой 8-недельный период лечения, за которым последовали дополнительные визиты последующего наблюдения без лечения в течение последующих 18 недель в общей сложности для изучения участия за 26 недель. Группы по варианту лечения состоят только из L1-79 или плацебо.

Объем выборки: L1-79 N=30, плацебо N=10.

Исследуемая категория пациентов: аутичные пациенты старше 12 лет, которые соответствуют критериям включения в исследование и которые обладают наилучшими показателями, по мнению исследователя.

Основные критерии включения: подписанное информированное согласие, нормальные клинико-лабораторные показатели, диагноз аутизма, согласующийся с DSM-5, квалификационная шкала оценки ADOS, достаточно высокая эффективность для завершения протокола, без психотропных лекарственных средств в течение по меньшей мере 2 недель, оценка ABC-C>12.

Основные критерии исключения: синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина-Белла), эпилепсия, применение дополнительных и альтернативных лекарственных препаратов, любые сопутствующие заболевания, другие психические расстройства вне лабораторных показателей.

Экспериментальный способ лечения: L1-79 представляет собой рацемическую форму лекарственного средства Демсер. Его будут давать ежедневно 8 недель и затем продолжат на 10, 13 и 26 неделях.

Неэкспериментальный способ лечения: плацебо.

Доза и введение: L1-79 или плацебо в виде рандомизированного вводят перорально в дозе 90 мг TID.

Схема оценки: пациенты пройдут 8 недель из упомянутой схемы с недельными оценками лечения в течение 1-8 недель, и затем после окончания лечения визиты последующего наблюдения на 10, 13 и 26 неделях.

Меры безопасности: регулярно запланированная полная история и физический осмотр, показатели жизнедеятельности, ОАК (общий анализ крови), лейкограмма, количество тромбоцитов, анализ мочи, сывороточный фермент, включая: общий белок, альбумин, глюкозу, АМК (азот мочевины в крови), креатинин, прямой и общий билирубин, щелочную фосфатазу, фосфор, кальций, АСТ, АЛТ, натрий, калий, хлорид, бикарбонат, Т₄, ТТГ (тиреотропный гормон) и оценки побочных эффектов. Независимый комитет по мониторингу данных (КМД) будет наблюдать за осуществлением этого испытания для обеспечения безопасности пациента.

Продолжительность исследования: максимум 50 недель (12 недель приема, 38 недель лечения и последующего наблюдения).

Конечные точки исследования: основной конечной точкой будет оценка лечащего врача, отраженная в шкале общего клинического впечатления (CGI), основанная на изменениях относительно исходных значений в различных психометрических тестах, включая поведенческий опросник для диагностики аутизма в обществе (ABC-C), родительскую оценочную шкалу Коннера и шкалу наблюдения для диагностики аутизма (ADOS), а также из их личных наблюдений в клинике и из видеографической информации, полученной при регулярных запланированных визитах в клинику (по этому протоколу) и предоставляемых лицами, осуществляющими уход за пациентом в течение этого исследования.

Пример 4. α -Метил-DL-тирозин (AMPT) назначали 3 пациентам. Эта группу пациентов квалифицировали по определению аутизма DSM-5 и лечили. См. табл. 1

Таблица 1

| Номер пациента | Возраст | Пол | Доза AMPT | Побочные эффекты |
|----------------|---------|---------|-----------|------------------|
| 01-001 | 3 | Мужчина | 90 TID | Нет |
| 01-002 | 15 | Мужчина | 90 TID | Нет |
| 01-003 | 11 | Мужчина | 90 TID | Нет |

Для оценки заболевания использовали поведенческий опросник для диагностики аутизма в обществе (ABC-C), родительскую оценочную шкалу Коннера и шкалу общего клинического впечатления. Видеоматериалы принимали при каждом посещении.

Данные на двух из этих пациентов в течение первых 3 недель этого наблюдения представлены в таблицах ниже. Данные по родительской оценочной шкале Коннера изображены на чертеже. Эти клинические улучшения, по-видимому, начинаются быстро и долговременны. Наблюдалось дальнейшее улучшение за недели и месяцы. Не сообщалось о каких-либо побочных явлениях, кроме умеренной усталости в первый день приема у двух пациентов.

Таблица 2

| PT LR | | Дата проведения оценки | | | | | |
|--------------|---------------------------|------------------------|--------|---------|---------|---------|----|
| | | первый | день 7 | день 14 | день 21 | день 28 | |
| Исследование | Параметры | | | | | | |
| | ABC-C | Общее | 114 | 71 | 55 | 53 | 53 |
| | | раздражительность | 21 | 16 | 16 | 16 | 16 |
| | | сонливость | 31 | 12 | 8 | 7 | 7 |
| | | стереотипия | 13 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | | гиперактивность | 34 | 31 | 24 | 23 | 23 |
| речь | | 5 | 7 | 7 | 7 | 7 | |
| DSM-V | Общее | 42 | 27 | 21 | 18 | 18 | |
| | социальное взаимодействие | 9 | 5 | 3 | 2 | 2 | |
| | коммуникация | 10 | 4 | 3 | 2 | 2 | |
| | взаимоотношения | 11 | 4 | 3 | 2 | 2 | |
| | поведение | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |

Таблица 3

| Исследование | PT RS Параметры | Дата проведения оценки | | | | |
|--------------|---------------------------|------------------------|--------|---------|---------|---------|
| | | первый | день 7 | день 14 | день 21 | день 28 |
| ABC | Общее | 53 | 28 | 20 | 20 | 20 |
| | раздражительность | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | сонливость | 6 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| | стереотипия | 16 | 11 | 9 | 9 | 9 |
| | гиперактивность | 20 | 8 | 6 | 6 | 6 |
| | речь | 8 | 3 | 3 | 3 | 3 |
| DSM V | Общее | 21 | 15 | 8 | 6,5 | 5,5 |
| | социальное взаимодействие | 5 | 3 | 1,5 | 1 | 1 |
| | коммуникация | 5 | 4 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| | взаимоотношения | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | поведение | 10 | 8 | 5 | 4 | 3 |

Таблица 4

| Исследование | PT WC Параметры | Дата проведения оценки | | | | |
|--------------|---------------------------|------------------------|--------|---------|---------|---------|
| | | первый | день 7 | день 14 | день 21 | день 28 |
| ABC-C | Общее | 70 | 30 | 18 | 17 | 17 |
| | раздражительность | 16 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| | сонливость | 21 | 9 | 3 | 2 | 2 |
| | стереотипия | 12 | 7 | 6 | 6 | 6 |
| | гиперактивность | 20 | 10 | 7 | 7 | 7 |
| | речь | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DSM-V | Общее | 26 | 17 | 14 | 12 | 11 |
| | социальное взаимодействие | 6 | 6 | 4 | 2 | 2 |
| | коммуникация | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | взаимоотношения | 6 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | поведение | 11 | 9 | 8 | 8 | 7 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения аутизма, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества α -метил-DL-тирозина.
2. Способ по п.1, дополнительно включающий введение эффективного количества γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).
3. Способ по п.2, где α -метил-DL-тирозин и ГАМК вводят одновременно.
4. Способ по п.2, где α -метил-DL-тирозин и ГАМК вводят отдельно.
5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где α -метил-DL-тирозин вводят перорально.
6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где 150-300 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно.
7. Способ по п.5, где α -метил-DL-тирозин вводят в трех, по существу, равных дозах.
8. Способ по любому из пп.2-7, где от примерно 5 до примерно 30 мг ГАМК вводят ежедневно.
9. Способ по любому из пп.2-8, где примерно 15 мг ГАМК вводят ежедневно.
10. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение эффективного количества промотора р450 3А4.
11. Способ по п.10, где промотор р450 3А4 представляет собой 5,5-дифенилгидантоин, вальпроевую кислоту или карбамазепин.
12. Способ по любому из предшествующих пунктов, который сокращает по меньшей мере одно из

следующего:

- дефициты в социально-эмоциональной взаимности;
 - дефициты в невербальном коммуникативном поведении, используемом в социальном взаимодействии;
 - дефициты в развитии, поддержании и понимании взаимоотношений стереотипными или повторяющимися моторными движениями, использование объектов или речи;
 - настойчивое требование неизменности, негибкое следование заведенному порядку или ритуализованным формам вербального или невербального поведения;
 - крайне ограниченные, фиксированные интересы, которые являются ненормальными по интенсивности или направленности, и
 - гипер- или гипореактивность в ответ на сенсорный ввод или необычный интерес к сенсорным аспектам окружающей среды.
13. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ приводит к сокращению по меньшей мере одного параметра шкалы оценки родительской оценочной шкалы Коннера.
 14. Способ по п.13, где способ приводит к сокращению по меньшей мере одного пункта по меньшей мере одного параметра шкалы оценки родительской оценочной шкалы Коннера.
 15. Способ по любому из предшествующих пунктов, где способ приводит к сокращению в раздражительности, сонливости, стереотипии, гиперактивности и/или речи шкалы оценки поведенческого опросника для диагностики аутизма в обществе (ABC-C).
 16. Способ по п.15, где способ приводит к сокращению по меньшей мере одного пункта в раздражительности, сонливости, стереотипии, гиперактивности и/или речи оценочной шкалы (ABC-C).
 17. Способ лечения тиков или симптома расстройства дефицита внимания у субъекта, у которого диагностировали аутизм, расстройство аутистического спектра, синдром Аспергера или социальное коммуникативное расстройство, включающий введение субъекту эффективного количества α -метил-DL-тирозина.
 18. Способ по п.17, дополнительно включающий введение эффективного количества бета-адренергического агониста.
 19. Способ по п.18, где бета-агонист представляет собой альбутерол, левалбутерол, фенотерол, формотерол, изопротеренол, метапротеренол, салметерол, тербуталин, кленбутерол, изоэтарин, пирбутерол, проатерол, ритодрин, эпинефрин (адреналин) или их комбинацию.
 20. Способ по п.18 или 19, где бета-адренергический агонист представляет собой альбутерол.
 21. Способ по п.18 или 19, где α -метил-DL-тирозин и бета-адренергический агонист вводят одновременно.
 22. Способ по п.18 или 19, где α -метил-DL-тирозин и бета-адренергический агонист вводят отдельно.
 23. Способ по любому из пп.17-22, где α -метил-DL-тирозин вводят перорально.
 24. Способ по любому из пп.17-23, где 150-300 мг α -метил-DL-тирозина вводят ежедневно.
 25. Способ по п.24, где α -метил-DL-тирозин вводят в трех, по существу, равных дозах.
 26. Способ по любому из пп.17-25, где тики являются моторными тиками.
 27. Способ по любому из пп.17-25, предназначенный для лечения симптома синдрома дефицита внимания.
 28. Способ по любому из пп.17-25, где у субъекта диагностировано расстройство аутистического спектра.
 29. Способ по любому из пп.17-25, где у субъекта диагностирован синдром Аспергера.
 30. Способ по любому из пп.17-25, где у субъекта диагностировано социальное коммуникативное расстройство.

