(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193190 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.24

(22) Дата подачи заявки
2020.06.12

(51) Int. Cl. ***A61K 31/451*** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
C07D 211/42 (2006.01)
C07D 211/52 (2006.01)
C07D 211/30 (2006.01)
C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/20 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01)
C07D 295/08 (2006.01)
C07D 295/04 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ПРИДОПИДИН И ЕГО АНАЛОГ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА И ЕЕ СИМПТОМОВ

(31) **16/438,508**
(32) **2019.06.12**
(33) **US**
(86) **PCT/IL2020/050654**
(87) **WO 2020/250234 2020.12.17**

(71) Заявитель:
ПРИЛИНИЯ НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Гева Михал, Берелович Елена, Хайден Майкл (IL)

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

(57) Изобретение относится к способу лечения пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона и/или ее симптомами, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и его аналог или его фармацевтически приемлемую соль.

202193190 A1

202193190 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571898EA/050

КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ПРИДОПИДИН И ЕГО АНАЛОГ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА И ЕЕ СИМПТОМОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к способу лечения пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона и/или ее симптомами, включающему введение пациенту фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и его аналог или его фармацевтически приемлемую соль.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (HD) представляет собой фатальное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание связано с моторными, поведенческими, функциональными и когнитивными симптомами. Двигательные нарушения являются определяющим признаком заболевания, с хореей наиболее очевидным моторный симптом. Хотя хорея полезна для диагностики, она не является признаком тяжести заболевания. Скорее, функциональное нарушение функций и тяжесть заболевания лучше всего коррелируют с отрицательными двигательными особенностями, такими как нарушение мелкой моторики, брадикинезии и навыков крупной двигательная координация, включая проблемы с речью, походкой и постуральной дисфункцией, а также когнитивные нарушения (1). Шкала UHDRS-Общая функциональная способность (TFC) представляет собой проверенный и принятый инструмент, используемый врачами для оценки стадии заболевания HD и уровня функциональных возможностей пациента. Снижение UHDRS-TFC связано с другими аспектами прогрессирования заболевания, включая атрофию мозга, моторные, когнитивные и поведенческие функции (2,3).

HD включает пять стадий:

HD1 (TFC 11-13), 0-8 лет после начала. Ранняя стадия. Полностью работоспособен дома и на работе, поддерживает типичный уровень независимости до заболевания, когда дело доходит до ежедневной активности.

HD2 (TFC 7-10), 3-13 лет после начала. Ранняя промежуточная стадия. Пациент все еще работоспособен на работе, но с меньшей производительностью.

HD3 (TFC 3-6) 5-16 лет после начала. Поздняя промежуточная стадия. Пациент больше не может выполнять работу или выполнять домашние обязанности.

HD4 (TFC 1-2) 9-21 лет после начала. Ранняя поздняя стадия. На этой стадии пациент не является независимым, но все же может проживать в своем доме с помощью семьи или специалистов, хотя его потребности могут быть лучше удовлетворены в учреждении для больных, нуждающихся в постоянном уходе.

HD5 (TFC 0) 11-26 лет после начала, поздняя стадия. Пациенту требуется полная

поддержка в повседневной деятельности со стороны профессионального медперсонала.

Для улучшения моторных и эмоциональных проблем, связанных с HD, назвачают ряд лекарств. Однако, существует мало научных доказательств полезности различных лекарств в HD(4,5). Только два препарата, тетрабеназин и деутетрабеназин, одобрены для лечения хореи у пациентов с HD, но до сих пор не доказано, что терапия способна изменить прогрессирующее и неумолимое функциональное ухудшение заболевания (6,7). Таким образом, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в разработке лекарственных средств для улучшения симптомов HD и замедления прогрессирования заболевания.

Придопидин

Придопидин (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин) является высокоселективным лигандом S1R с Ki=0,57 нМ и S2R Ki 5450 нМ(8). Таким образом, придопидин имеет в 95 раз более высокое сродство к S1R по сравнению с S2R и является высокоселективным лигандом S1R.

S1R представляет собой белок эндоплазматического ретикулума (ER), расположенный в основном на мембране, ассоциированной с митохондриями (MAM), модулирующий различные клеточные процессы, включая кальциевую сигнализацию, активность ионных каналов и реакцию на стресс ER (9,10). Придопидин демонстрирует нейропротективные свойства, опосредованные S1R, в нескольких моделях HD in vivo и in vitro, включая устойчивый и дозозависимый нейропротективный эффект против гибели клеток, индуцированной мутантным хантингтином (mHtt), в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (iPSC) человека с HD и нейронах коры головного мозга мыши с HD (11). В кортикостриатальных культурах HD придопидин усиливает транспорт нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), усиливает синаптическую активность и способствует фосфорилированию киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), белка, способствующего выживанию (12,13). Придопидин также усиливает секрецию нейропротекторного нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в линии клеток нейробластомы S1R-зависимым образом (15). Кроме того, придопидин восстанавливает плотность позвоночника и аберрантную кальциевую сигнализацию (14), все известные особенности HD. Более того, профиль экспрессии гена придопидина продемонстрировал обратный паттерн профиля экспрессии гена заболевания HD из модели мышей HD с нокаутом Q175 (Q175 KI) (15).

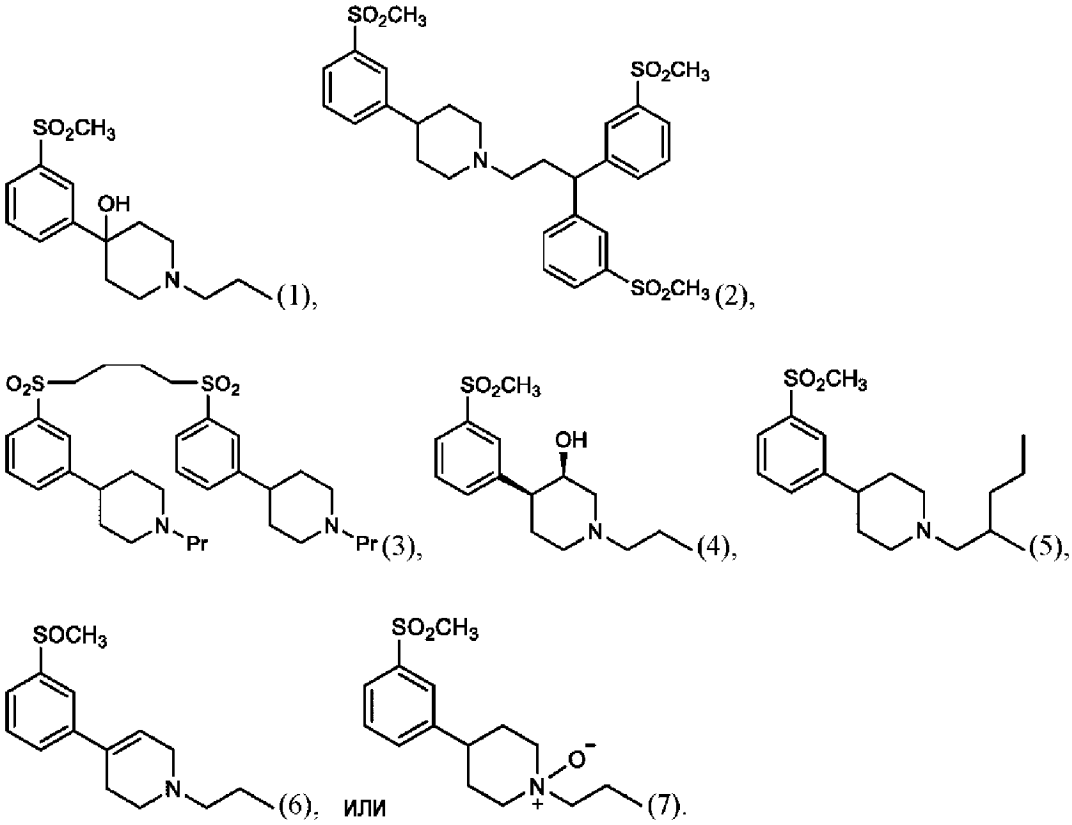
Сущность изобретения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог формулы 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение функциональной способности пациента-человека.

В других вариантах осуществления композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления, композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение двигательной функции пациента-человека. В других вариантах осуществления композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

В других вариантах осуществления соединения-аналоги 1-7 представлены в настоящем документе ниже:



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РИСУНКОВ

Объект изобретения, рассматриваемый как изобретение, особо выделен и четко

заявлен в заключительной части описания. Однако изобретение, как в отношении организации, так и в отношении способа действия, а также его целей, свойств и преимуществ, может быть лучше всего понято со ссылкой на нижеследующее подробное описание при чтении с прилагаемыми чертежами, на которых:

На фиг. 1 показано изменение TFC по сравнению с исходным уровнем после 26 недель лечения пациентов с ранней стадией HD путем введения придопидина в комбинации с соединением 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для обеспечения полного понимания настоящего изобретения в нижеследующем подробном описании изложены многочисленные конкретные детали. Однако специалистам в данной области техники будет очевидно, что настоящее изобретение можно применять на практике без указанных конкретных деталей. В других случаях хорошо известные способы, процедуры и компоненты не были описаны подробно, чтобы не затруднять понимание настоящего изобретения.

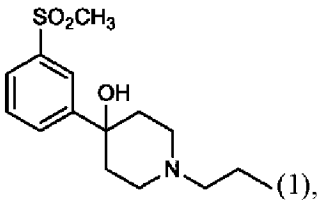
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Гентингтона или ее симптомов у пациента-человека, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог формулы 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение функциональной способности пациента-человека. В другом варианте осуществления придопидин представляет собой придопидина HCl соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог формулы 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение функциональной способности пациента-человека. В другом варианте осуществления придопидин представляет собой придопидина HCl соль.

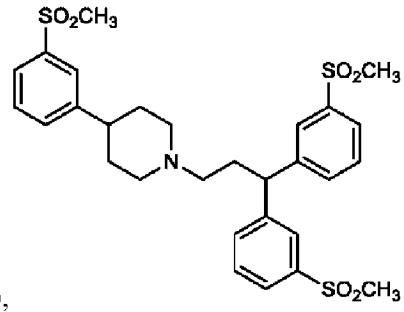
В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение двигательной функции пациента-человека. В другом варианте осуществления придопидин представляет собой придопидина HCl соль.

В некоторых вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в

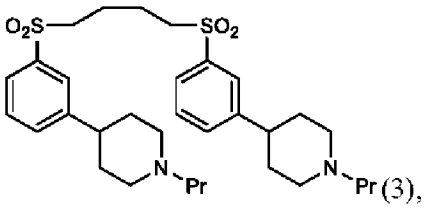
способах настоящего изобретения, включают:



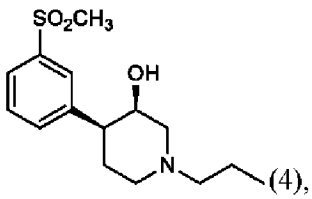
(1),



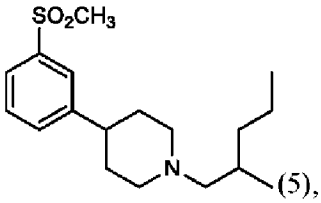
(2),



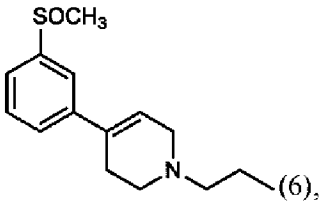
(3),



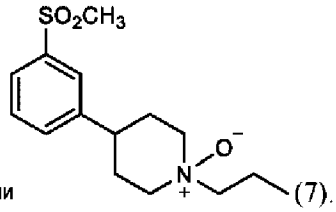
(4),



(5),



(6), или



(7).

В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 1. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 1 и соединение-аналог 4. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 2. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 3. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 4. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 5. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 6. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 7. В других вариантах осуществления соединения-аналоги, используемые в способах настоящего изобретения, включают соединение-аналог 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или его фармацевтически приемлемую соль или любую их комбинацию.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает между 90,0%-99,95% масс./масс. придопидина или его фармацевтически приемлемой соли и между 0,05% -10% масс./масс. каждого из соединений-аналогов или их фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция

включает до 10% масс./масс. каждого из соединений-аналогов или их фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает между 0,05% - 1% масс./масс. масс./масс. каждого из соединений-аналогов или их фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает между 0,5-2% масс./масс. масс./масс. каждого из соединений-аналогов или их фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция включает между 0,05% - 0,5% масс./масс. каждого из соединений-аналогов или их фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,5% масс./масс. соединений-аналогов. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,5% масс./масс. соединения-аналога 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,5% масс./масс. соединения-аналога 4 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 1 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 2 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 3 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 4 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 5 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 6 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция включает не более 0,15% масс./масс. соединения-аналога 7 или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к (i) способу лечения болезни Гентингтона или ее симптомов; (ii) способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности; (iii) способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции; пациента-человека, включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления придопидин представляет собой придопидина HCl соль.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к (i) способу лечения болезни Гентингтона или ее симптомов; (ii) способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности; (iii) способу улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции; пациента-человека,

включающему пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления придопидин представляет собой придопидина HCl соль.

В некоторых вариантах осуществления способы настоящего изобретения включают пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления соединение-аналог представляет собой соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления соединение-аналог включает соединение-аналог 1 и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят два раза в день. В другом варианте осуществления при каждом введении вводят равное количество фармацевтической композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 150 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции.

В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 150 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации не более 0,5% масс./масс. каждой композиции.

В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 120 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 100 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 90 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 10 мг до 80 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе от 100 мг до 150 мг придопидина и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в суточной дозе 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 130 мг, 140 мг, 150 мг придопидина или любых диапазонов между ними и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции. В другом варианте осуществления фармацевтическую композицию вводят в дозе 45 мг придопидина b.i.d

(два раза в день) и по меньшей мере одного соединения-аналога 1-7 в концентрации от 0,05% до 10% масс./масс. композиции.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 12 недель. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 26 недель. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 52 недель. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 65 недель. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение по меньшей мере 78 недель. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению фармацевтическую композицию вводят в течение 1, 2, 3, 4 или 5 лет.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает улучшение, поддержание или уменьшение нарушения одного или нескольких симптомов болезни Гентингтона. В варианте осуществления один или несколько симптомов выбраны из группы, состоящей из депрессии, функциональной способности, беспокойства, нарушения двигательной функции, когнитивных нарушений, физического симптома, симптома психического расстройства, эмоционального симптома, поведенческого симптома, нарушения функциональных возможностей пациента и уменьшения продолжительности жизни.

В варианте осуществления один или несколько симптомов измеряются с помощью шкалы оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц (CIBIC-Plus), оценки физической неспособности (PDS), универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS) функциональной оценки (FA), шкалы общего клинического впечатления об изменении (CGI-C), шкалы общего клинического впечатления тяжести заболевания (CGI-S), общей оценки изменения заболевания пациентом (PGI-C), общей оценки тяжести заболевания пациентом (PGI-S), универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS) общей функциональной способности (TFC), универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS) оценки независимости (IS), шкалы качества жизни при болезни Гентингтона (HD-QoL), шкала оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12), теста физической работоспособности (PPT), оценки движения рук, оценки походки и равновесия, количественной оценки моторики (Q-Motor), теста с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG), набора тестов оценки когнитивных способностей (CAB), теста на сопоставление символов и цифр (SDMT), словесно-цветового теста Струпа (SWR), сокращенной Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), оценки теста В следования по маршруту, комбинированной универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (cUHDRS), индекса здоровья при болезни Хантингтона (HD-HI), или оценки проблемного поведения-краткая форма (PBA-s). В другом варианте осуществления один

или несколько симптомов измеряют с помощью EQ-5D-5L, Walk-12 или модифицированного теста физической работоспособности (mPPT).

В некоторых вариантах осуществления нарушение двигательной функции измеряют с помощью комбинированной универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (cUHDRS), индекса здоровья при болезни Хантингтона (HD-HI), общего показателя двигательной активности (TMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS), модифицированной шкалы двигательной активности (mMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS), универсальной оценочная шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка хореи, универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка дистонии, шкалы оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12), теста физической работоспособности (PPT), оценки движения рук, оценки походки и равновесия, количественной оценки моторики (Q-Motor) или теста с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG).

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью общего показателя двигательной активности (TMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS).

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка хореи.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка дистонии.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью модифицированной шкалы двигательной активности (mMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS).

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению пациенту по меньшей мере 21 год. В другом варианте осуществления способов по настоящему изобретению возраст пациента менее 30 лет.

В некоторых вариантах осуществления способа пациентом с HD является взрослый пациент. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых выше, пациент с HD является пациентом с ранней стадией HD (TFC 7-13). В некоторых вариантах осуществления пациент является пациентом с HD стадии 1 (HD1, TFC 11-13) или пациентом с HD стадии 2 (HD2, TFC 7-10). В некоторых вариантах осуществления, пациент является пациентом с HD1 и испытывает один или несколько симптомов HD. В некоторых вариантах осуществления пациент с HD не является пациентом с предопределенной HD. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет базовый

балл TFC 7-13 или по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, 13 или 7-10 или 11-13.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению до начала лечения пациента имеет балл UHDRS-TMS ≥20.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению до начала лечения пациента имеет UHDRS-IS ниже или равный 90%.

В варианте осуществления способов по настоящему изобретению пациента имеет ≥36 CAG-повторов в гене хантингтина. В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых выше, пациент с HD был диагностирован как имеющий по меньшей мере 36 CAG-повторов в гене хантингтина.

В варианте осуществления придопидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой придопидина гидрохлорид. В другом варианте осуществления придопидин или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой придопидина гидробромид.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению используют придопидин или его фармацевтически приемлемую соль. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, нитрата, перхлората, фосфата, кислого фосфата, сульфата, бисульфата, формиата, глюконата, глюкароната, сахарата, изоникотината, ацетата, аконата, аскорбата, бензолсульфоната, бензоата, циннамата, цитрата, эмбоната, энантата, фумарата, глутамата, гликолята, лактата, малеата, гентизината, малоната, манделата, метансульфоната, этансульфоната, нафталин-2-сульфоната, фталата, салицилата, сорбата, стеарата, сукцината, тартрата, пантотената, битартрата и толуол-п-сульфоната, памоатной (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. В другом варианте осуществления соль представляет собой соль HCl.

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению используют соединения-аналоги 1-7 или их фармацевтически приемлемые соли. В других вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, нитрата, перхлората, фосфата, кислого фосфата, сульфата, бисульфата, формиата, глюконата, глюкароната, сахарата, изоникотината, ацетата, аконата, аскорбата, бензолсульфоната, бензоата, циннамата, цитрата, эмбоната, энантата, фумарата, глутамата, гликолята, лактата, малеата, гентизината, малоната, манделата, метансульфоната, этансульфоната, нафталин-2-сульфоната, фталата, салицилата, сорбата, стеарата, сукцината, тартрата, пантотената, битартрата и толуол-п-сульфоната, памоатной (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли. В другом варианте осуществления соль представляет собой соль HCl.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция для применения в способах настоящего изобретения включает один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

В варианте осуществления фармацевтически приемлемые носители или

эксципиенты выбраны из группы, состоящей из связующего, наполнителя, пластификатора, скользящего вещества и смазывающего вещества, и их смесей.

В варианте осуществления связующее выбрано из группы, состоящей из: крахмала, предварительно прежелатинизированного крахмала, полиэтиленоксида, полимеров целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта и их смесей.

В варианте осуществления наполнитель выбран из группы, состоящей из: микрокристаллической целлюлозы, сахарных сфер, лактозы, сорбита, декстрозы, сахарозы, маннита, двухосновного или трехосновного фосфата кальция, сульфата кальция, крахмала, реталака и их смесей.

В варианте осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и представляет собой силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу.

В варианте осуществления наполнитель представляет собой лактозу. В другом варианте осуществления наполнитель представляет собой смесь микрокристаллической целлюлозы и лактозы, и где микрокристаллическая целлюлоза представляет собой силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу. В варианте осуществления наполнитель представляет собой микрокристаллическую целлюлозу и представляет собой силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу.

В варианте осуществления фармацевтическая композиция включает силикатизированную микрокристаллическую целлюлозу и стеарат магния в качестве эксципиентов.

В варианте осуществления смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из: стеарилфумарата натрия, стеариновой кислоты, стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка, талька, глицерилбегената, глицерилмоностеарата и их смесей.

В варианте осуществления смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

В варианте осуществления скользящее вещество выбрано из группы, состоящей из: крахмала, прежелатинизированного крахмала, диоксида кремния, коллоидного диоксида кремния, талька и их смесей.

В варианте осуществления скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

В варианте осуществления лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью общего показателя двигательной активности (TMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS).

В варианте осуществления лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью модифицированной шкалы двигательной активности (mMS) универсальной оценочной шкалы болезни

Гентингтона (UHDRS).

В варианте осуществления лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка хореи.

В варианте осуществления лечение включает уменьшение симптомов нарушения двигательной функции пациента, которые измеряют с помощью универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка дистонии.

В варианте осуществления лечение включает уменьшение одного или нескольких симптомов болезни Гентингтона.

Активные соединения для применения согласно изобретению могут быть предоставлены в любой форме, подходящей для предполагаемого введения. Подходящие формы включают фармацевтически (т.е. физиологически) приемлемые соли, дейтерированные и пре- или пролекарственные формы соединения по изобретению.

Фармацевтические композиции

Хотя соединения для применения согласно изобретению можно вводить в форме исходного соединения, предпочтительно вводить активные ингредиенты, необязательно в форме физиологически приемлемых солей, в фармацевтическую композицию вместе с одним или несколькими адъювантами, эксципиентами, носителями, буферами, разбавителями и/или другими обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

В варианте осуществления изобретение предоставляет фармацевтические композиции, включающие активное соединение, его фармацевтически приемлемую соль или производное, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, следовательно, и, необязательно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами, известными и используемыми в данной области. Носитель (носители) должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции и не наносит вреда его реципиенту.

Фармацевтическая композиция по изобретению может вводиться любым удобным путем, который подходит для желаемой терапии. Предпочтительные пути введения включают пероральное введение, в частности, в таблетке, в капсуле, в гранулах, минитаблетках, мультичастицах, в порошке или в жидкой форме, и парентеральное введение, в частности, кожное, офтальмологическое, глазные капли, подкожную, внутримышечную или внутривенную инъекцию. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть получена специалистом с использованием стандартных способов и обычных методик, подходящих для желаемого препарата. При желании могут быть использованы композиции, полученные с возможностью замедленного высвобождения активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления, мультичастицы или стандартная лекарственная форма, образованная множественными структурно обособленными единицами, представляют собой дискретные, небольшие, повторяющиеся единицы частиц

лекарственного средства, которые могут иметь, а могут и не иметь схожую картину высвобождения лекарственного средства.

Более подробную информацию о методах формулирования и введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Используемый в настоящем документе термин «эффективный» как в количестве, эффективном для достижения цели, означает количество компонента, достаточное для получения указанного терапевтического ответа без чрезмерных неблагоприятных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергический ответ), соизмеримого с разумным соотношением польза/риск при использовании в соответствии с настоящим раскрытием. Например, количество, эффективное для лечения двигательного расстройства. Конкретное эффективное количество варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, физическое состояние пациента, тип млекопитающего, подлежащего лечению, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии (если таковая имеется) и конкретные используемые композиции и структура соединений или их производных.

В контексте настоящего документа количество придопидина, измеренное в миллиграммах, относится к миллиграммам придопидина (4-[3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропил-пиперидина), присутствующего в препарате, независимо от формы препарата. Например, стандартная доза, содержащая «90 мг придопидина», означает, что количество основы придопидина в препарате составляет 90 мг, независимо от формы препарата. Таким образом, когда в форме соли, например придопидина гидрохлорид, масса формы соли, необходимой для обеспечения дозы 90 мг придопидина, будет больше 90 мг из-за присутствия соли.

Используемый в настоящем документе термин «лечить» или «лечение» включает, например, уменьшение симптома, стимулирование ингибирования, регрессии или стаза расстройства и/или заболевания. Используемый в настоящем документе термин «ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнения заболевания у субъекта означает предотвращение или снижение прогрессирования заболевания и/или осложнения заболевания у субъекта.

Перечень сокращений и определений терминов

В настоящей заявке используются следующие сокращения:

AE: нежелательные явление; ALT: аланинаминотрансфераза; AR: авторегрессия; Arc mRNA: матричная рибонуклеиновая кислота активность-регулируемого цитоскелет-ассоциированного белка; ARH: гетерогенная авторегрессия; AST: аспартатаминотрансфераза; AUC: площадь под кривой концентрация-время; Bid: два раза в день; BL=исходный уровень; CAB: набор тестов оценки когнитивных способностей; CAG: цитозин-аденин-гуанин; CDMS: система управления клиническими данными; CFR: Свод федеральных правил; CGI-C: шкала общего клинического впечатления об изменении; CGI-S: шкала общего клинического впечатления тяжести заболевания; CI:

доверительный интервал; CIBIC-Plus: Шкала оценки состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц; CIBIS: впечатление клинициста о степени тяжести, основанное на интервью; CIOMS: Совет международных научно-медицинских организаций; Cmax: максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства в плазме; CNS: центральная нервная система; CRF: индивидуальная регистрационная форма; CRO: контрактная исследовательская организация; CS: составная симметрия; CSH: гетерогенная составная симметрия; C-SSRS: Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений; CYP: цитохром P450; DSM-IV TR: Диагностическое и статистическое руководство - четвертая редакция, пересмотренная; ECG: электрокардиограмма; EM: быстрый метаболизатор; EU: Европейский союз; FA: Функциональная оценка; FAS: полный набор данных для анализа; FDA: Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; Freq: частота постукивания; GCP: Правила проведения качественных клинических исследований; GFV-C: изменчивость силы захвата в статической фазе; GGT: гаммаглутаминтрансфераза; HART: Рандомизированное исследование ACR16 болезни Хантингтона; HCG: человеческий хорионический гонадотропин; HD: болезнь Гентингтона; HD-QoL=шкала качества жизни при болезни Гентингтона; ICH: Международная конференция по гармонизации; IEC: независимый комитет по вопросам этики; IOI: интервал между началом; IPI: межпиковый интервал; IRB: институциональный наблюдательный совет; IRT: интерактивная технология рандомизации; IS: Оценка независимости; ITI: интервал между касаниями; ITT: выборка рандомизированных пациентов; LSO: местный специалист по безопасности; MAD: многократная нарастающая доза; MedDRA: Медицинский словарь терминологии для регуляторной деятельности; MermaiHD: Многонациональное европейское многоцентровое исследование ACR16 по болезни Хантингтона; ML: максимальное правдоподобие; mMS: модифицированная шкала двигательной активности; MoCA: Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MS: рассеянный склероз; MSWS-12: Ходьба по шкале рассеянного склероза 12; MTD: максимальная переносимая доза; NMDA: N-метил-D-аспартат; NOAEL: уровень дозы, не вызывающий наблюдаемых нежелательных эффектов; PBA-s: Оценка проблемного поведения-краткая форма; PD: фармакодинамика; PDS: шкала физической неспособности; PK: фармакокинетика; PM: медленный метаболизатор; PPT: тест физической работоспособности; Qd: один раз в день; Q-Motor: количественная оценка моторики; QoL: качество жизни; QTcF: Фредерика-корригированный интервал QT; RBC: эритроцит; REML: метод ограниченного максимального правдоподобия; SAE: серьезное нежелательное явление; SD: среднеквадратическое отклонение; SDMT: тест на сопоставление символов и цифр; SOC: класс системы органов; SOP: стандартная операционная процедура; SUSAR: предполагаемая непредвиденная серьезная нежелательная реакция; t½: время полужизни; TC=телефонный звонок; TD: продолжительность нажатия; TF: сила нажатия; TFC: общая функциональная способность; TMS: общий показатель двигательной активности; TUG: тест с вставанием

со стула и ходьбой с отсчетом времени; UHDRS: единая оценочная шкала болезни Гантингтона; ULN: верхняя граница нормального диапазона; US: Соединенные Штаты Америки; WBC: лейкоцит; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения; ВОЗ: словарь лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ); ΔHR: изменение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходным уровнем; ΔQTcF: изменение от исходного уровня в QTcF; ΔΔHR: плацебо-скорректированное изменение по сравнению с исходным уровнем частоты сердечных сокращений; Плацебо-контролируемое исследование - болезнь Хантингтона; ΔΔQTcF: плацебо-скорректированное изменение по сравнению с исходным уровнем в QTcF

Примеры

Пример 1:

Соединения-аналоги селективны к S1R

Исследование аффинности связывания проводили с использованием нескольких соединений-аналогов по настоящему изобретению. Соединения тестировали при различных концентрациях от 1,0E-09 М до 1,0E-04 М. Связывание каждого соединения-аналога с S1R и с S2R рассчитывали как процент ингибирования связывания радиоактивно меченного лиганда, специфичного для каждой мишени. Было обнаружено, что все аналоги являются лигандами S1R и также обладают высокой селективностью в отношении S1R, демонстрируя низкое связывание или отсутствие связывания с S2R.

Таблица 1:

	S1R Ki (мкМ)	S2R Ki(мкМ)	S1R кратная селективность (S2R/S1R)
придопидин*	0,057	5,45	96
Соединение-аналог 6	0,007	0,18	26
Соединение-аналог 1	0,37	>100	>270
Соединение-аналог 2	1,8	>100	>56
Соединение-аналог 4	2,9	>100	>35

*от Johnson et al. 2019.

Эти результаты подтверждают использование комбинации придопидина и соединений-аналогов 1-7 для применения при лечении HD и/или для улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, и/или для улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона.

Пример 2:

Функциональная способность при использовании комбинации придопидина и соединений-аналогов по настоящему изобретению

На фиг. 1 представлены результаты общей функциональной способности (TFC)

пациентов с HD на ранней стадии после 26 недель лечения 45 мг b.i.d (два раза в день) придопидина и соединения-аналога 1.

В таблице 2 представлены результаты TFC с использованием придопидина+соединение-аналог 1. Как можно видеть при использовании комбинации, меньшее снижение TFC на 26 неделе.

Таблица 2: Изменение TFC по сравнению с исходным уровнем на 26 неделе у пациентов с ранней стадией HD, принимавших 45 мг два раза в день придопидина в комбинации с аналогом 1.

	Плацебо	45 мг придопидина плюс соединение 1 два раза в день
n	62	59
Δ придопидин vs плацебо		0,56
p-значение		0,0359

Пример 3

Субдомены функциональной способности с использованием комбинации придопидина и соединений-аналогов по настоящему изобретению

Таблица 3: Изменение по сравнению с исходным уровнем до 26-й недели у пациентов с ранней стадией HD (исходный уровень TFC 7-13) субдоменов TFC: финансы, активность повседневной жизни (ADL), домашние дела, уровень ухода и деятельность.

Популяция ранней HD (исходный TFC 7-13)	Плацебо (N=62)	45 мг два раза в день плюс соединение 1 (N=59)
Финансы		
среднее (SE*) изменение от исходного уровня	-0,24 (0,08)	-0,04 (0,09)
различие средних значений (95%CI) vs. плацебо		0,2 (-0,03, 0,44)
Номинальное значение P vs. плацебо		0,085
ADL		
среднее (SE*) изменение от исходного уровня	-0,27 (0,07)	-0,03 (0,07)
различие средних значений (95%CI) vs. плацебо		0,24 (0,04, 0,44)
Номинальное значение P vs. плацебо		0,012
уровень ухода		
среднее (SE*) изменение от исходного	-0,04 (0,02)	+0,01 (0,02)

уровня		
Деятельность		
среднее (SE*) изменение от исходного уровня	-0,12 (0,07)	-0,08 (0,07)
Домашние дела		
среднее (SE*) изменение от исходного уровня	-0,13 (0,06)	-0,08 (0,06)

*SE относится к стандартной ошибке.

В таблице 3 представлены результаты пяти субдоменов, составляющих общую функциональную способность (TFC) у пациентов с ранней стадией HD после 26 недель лечения плацебо и 45 мг два b.i.d (два раза в день) придопидин плюс соединение 1. Отрицательное изменение указывает на ухудшение. Во всех 5 субдоменах плацебо показало более сильное ухудшение по сравнению с пациентами, получавшими придопидин+соединение 1.

Изменение ADL плацебо по сравнению с исходным уровнем составляет -0,27 балла vs придопидином+соединение 1, показывая минимальное снижение -0,03 балла (разница между придопидином+соединением 1 и плацебо составляет 0,24, p=0,012). В Финансах плацебо ухудшилось на -0,24 балла по сравнению с исходным уровнем, vs с минимальным изменением в придопидине+соединении 1 из -0,04 (разница между придопидин+соединение 1 и плацебо составляет 0,2, p=0,085). В Уровне ухода, в группе плацебо ухудшение на -0,04 балла по сравнению с наблюдаемым поддержанием в группе придопидин+соединение 1 +0,01 балла. Домашние дела: снижение в группе плацебо по сравнению с исходным уровнем на -0,13 балла по сравнению с минимальным изменением в группе придопидин+соединение 1 на -0,08 балла по сравнению с исходным уровнем. Аналогично, в деятельности, в группе плацебо было отмечено снижение на -0,12 балла от исходного уровня по сравнению с минимальным изменением в группе придопидин+соединение 1 на -0,08 балла.

Список использованной литературы:

1. Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S. Huntington's disease: Clinical correlates of disability and progression. Neurology. 2003;

2. Tabrizi SJ, Reilmann R, Roos RAC, Durr A, Leavitt B, Owen G, et al. Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 24 month observational data. Lancet Neurol. 2012;

3. Tabrizi SJ, Scahill RI, Owen G, Durr A, Leavitt BR, Roos RA, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: Analysis of 36-month observational data. Lancet Neurol. 2013;

4. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.

5. Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for

symptomatic treatment in Huntington's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.

6. Frank S, Testa CM, Stamler D, Kayson E, Davis C, Edmondson MC, et al. Effect of deutetrabenazine on chorea among patients with huntington disease : A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;

7. Shen V, Clarence-Smith K, Hunter C, Jankovic J. 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. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2013;

8. Johnston TH, Geva M, Steiner L, Orbach A, Papapetropoulos S, Savola J-M, et al. Pridopidine, a clinic-ready compound, reduces 3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in Parkinsonian macaques. Mov Disord [Internet]. 2018 Dec 21 [cited 2019 Mar 11]; Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/mds.27565

9. Hayashi T, Su T-. The Sigma Receptor: Evolution of the Concept in Neuropsychopharmacology. Curr Neuropharmacol. 2005;3(4):267-80.

10. Su TP, Hayashi T, Maurice T, Buch S, Ruoho AE. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. Trends in Pharmacological Sciences. 2010.

11. Eddings CR, Arbez N, Akimov S, Geva M, Hayden MR, Ross CA. Pridopidine protects neurons from mutant-huntingtin toxicity via the sigma-1 receptor. Neurobiol Dis. 2019;

12. Ionescu A, Gradus T, Altman T, Maimon R, Saraf Avraham N, Geva M, et al. Targeting the Sigma-1 Receptor via Pridopidine Ameliorates Central Features of ALS Pathology in a SOD1G93A Model. Cell Death Dis [Internet]. 2019;10(3):210. Available from: http://www.nature.com/articles/s41419-019-1451-2

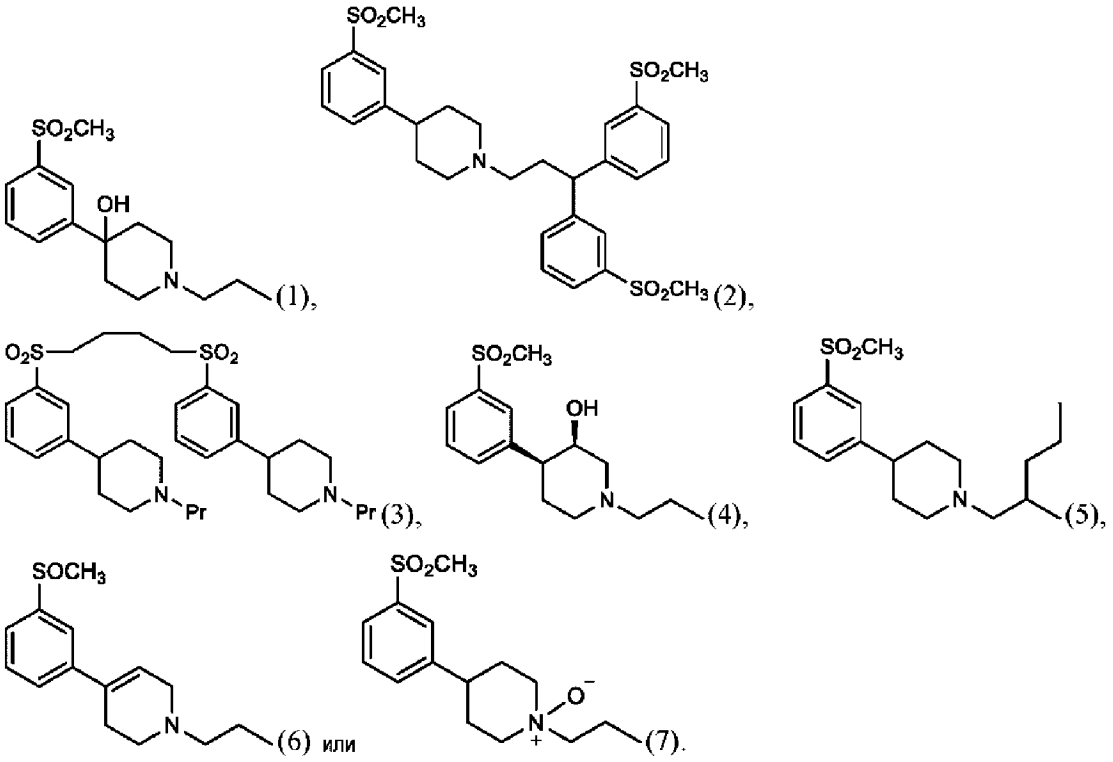
13. Smith-Dijak AI, Nassrallah WB, Zhang LYJ, Geva M, Hayden MR, Raymond LA. Impairment and restoration of homeostatic plasticity in cultured cortical neurons from a mouse model of huntington disease. Front Cell Neurosci. 2019;

14. Ryskamp D, Wu J, Geva M, Kusko R, Grossman I, Hayden M, et al. The sigma-1 receptor mediates the beneficial effects of pridopidine in a mouse model of Huntington disease. Neurobiol Dis [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Mar 12];97(Pt A):46-59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818324

15. Geva M, Kusko R, Soares H, Fowler KD, Birnberg T, Barash S, et al. Pridopidine activates neuroprotective pathways impaired in Huntington Disease. Hum Mol Genet [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 12];25(18):3975-87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27466197

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения, поддержания или уменьшения нарушения функциональной способности пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающий пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог формулы 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение функциональной способности пациента-человека; где соединения-аналоги представлены следующими структурами:



2. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п. 1, где фармацевтическая композиция включает до 10% масс./масс. соединения-аналога или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Способ по п. 1, где пациент-человек имеет ≥36 CAG-повторов в гене хантингтина.

6. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию вводят два раза в день.

7. Способ по п. 6, где при каждом введении вводят равное количество фармацевтической композиции.

8. Способ по п. 1, где функциональную способность пациента-человека измеряют с помощью универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS) общей

функциональной способности (TFC).

9. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от 10 мг до 90 мг в день.

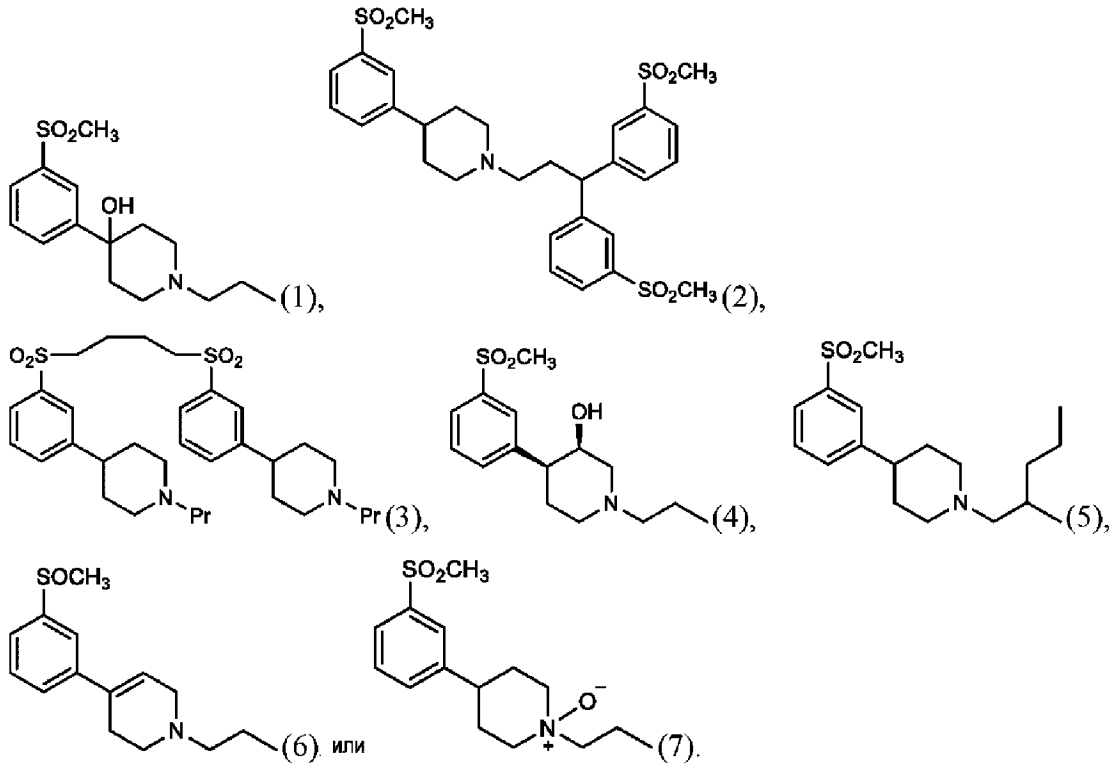
10. Способ по п. 1, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе 90 мг в день.

11. Способ по п. 10, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе 45 мг два раза в день.

12. Способ по п. 1, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, нитрата, перхлората, фосфата, кислого фосфата, сульфата, бисульфата, формиата, глюконата, глюкароната, сахарата, изоникотината, ацетата, аконата, аскорбата, бензолсульфоната, бензоата, циннамата, цитрата, эмбоната, энантата, фумарата, глутамата, гликолята, лактата, малеата, гентизината, малоната, манделата, метансульфоната, этансульфоната, нафталин-2-сульфоната, фталата, салицилата, сорбата, стеарата, сукцината, тартрата, пантотената, битартрата и толуол-п-сульфоната, памоатной (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли.

13. Способ по п. 12, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl.

14. Способ улучшения, поддержания или уменьшения нарушения двигательной функции пациента-человека, страдающего болезнью Гентингтона, включающий пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, включающей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно соединение-аналог 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом улучшая, поддерживая или уменьшая нарушение двигательной функции пациента-человека; где соединения-аналоги представлены следующими структурами:



15. Способ по п. 14, где фармацевтическая композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п. 14, где фармацевтическая композиция включает придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, соединение-аналог 1 или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-аналог 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ по п. 14, где фармацевтическая композиция включает до 10% масс./масс. соединения-аналога или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п. 14, где нарушение двигательной функции измеряют с помощью общего показателя двигательной активности (TMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS), модифицированной шкалы двигательной активности (mMS) универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS), универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка хореи, универсальной оценочной шкалы болезни Гентингтона (UHDRS)-оценка дистонии, шкалы оценки ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12), теста физической работоспособности (PPT), оценки движения рук, оценки походки и равновесия, количественной оценки моторики (Q-Motor) или теста с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени (TUG).

19. Способ по п. 14, где нарушение двигательной функции включает дигитомотографию (ускоренное постукивание указательным пальцем), дисдиадохомотографию (пронация/супинация постукивания рукой), манумотографию и хореомотографию (анализ силы захвата и хореи) и педомотографию (ускоренное постукивание ногой).

20. Способ по п. 14, где пациент-человек имеет показатель UHDRS-TMS ≥20 до

начала лечения.

21. Способ по п. 14, где пациент-человек имеет ≥36 CAG-повторов в гене хантингтина.

22. Способ по п. 14, где фармацевтическую композицию вводят два раза в день.

23. Способ по п. 22, где при каждом введении вводят равное количество фармацевтической композиции.

24. Способ по п. 14, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе от 10 мг до 90 мг в день.

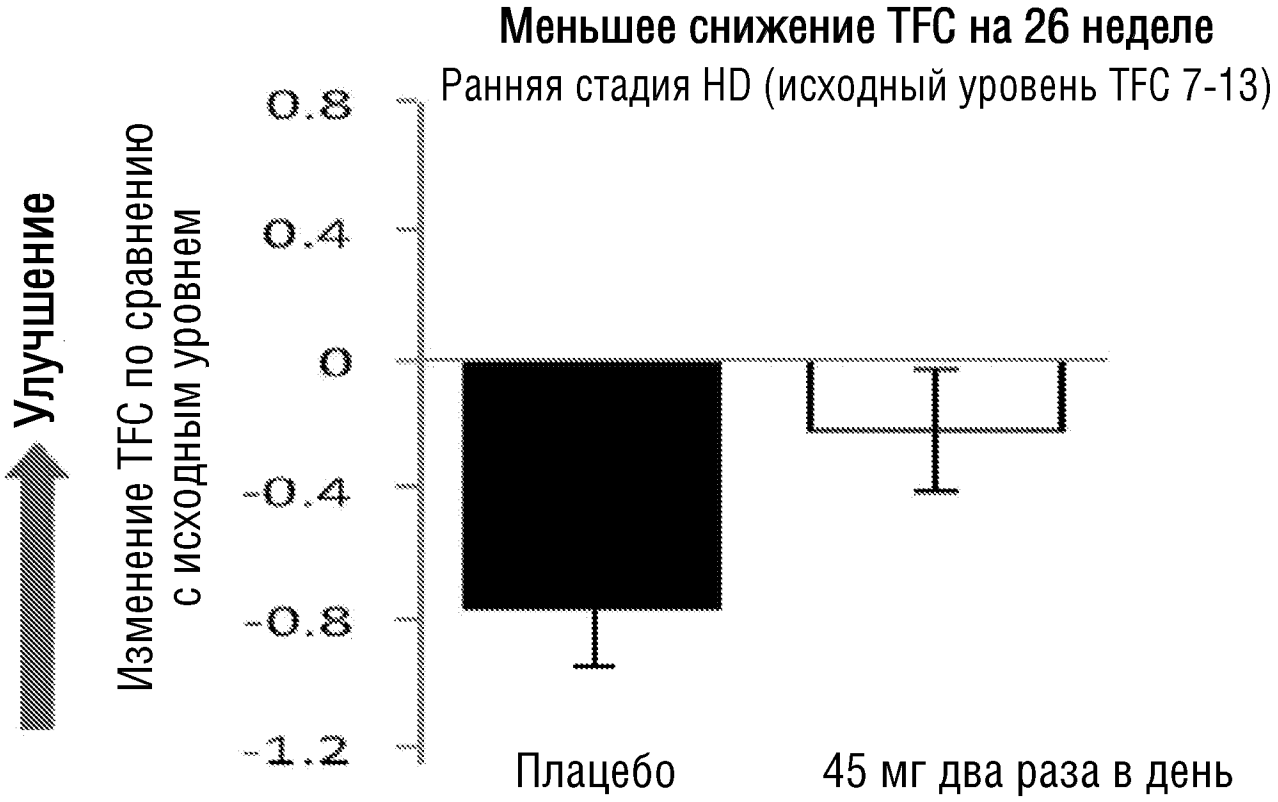
25. Способ по п. 14, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе 90 мг в день.

26. Способ по п. 25, где фармацевтическую композицию, включающую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в дозе 45 мг два раза в день.

27. Способ по п. 14, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, состоящей из гидрохлорида, гидробромида, гидроиодида, нитрата, перхлората, фосфата, кислого фосфата, сульфата, бисульфата, формиата, глюконата, глюкароната, сахарата, изоникотината, ацетата, аконата, аскорбата, бензолсульфоната, бензоата, циннамата, цитрата, эмбоната, энантата, фумарата, глутамата, гликолята, лактата, малеата, гентизината, малоната, манделата, метансульфоната, этансульфоната, нафталин-2-сульфоната, фталата, салицилата, сорбата, стеарата, сукцината, тартрата, пантотената, битартрата и толуол-п-сульфоната, памоатной (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)) соли.

28. Способ по п. 27, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль HCl.

ФИГ.1


Меньшее снижение TFC на 26 неделе
Ранняя стадия HD (исходный уровень TFC 7-13)
Улучшение
Изменение TFC по сравнению с исходным уровнем
0.8
0.4
0
-0.4
-0.8
-1.2
Плацебо
45 мг два раза в день