

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292086 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.07

(51) Int. Cl. C07D 211/42 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.08.24

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРИДОПИДИНА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕГКОГО
БЕЛКА НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ

(31) 62/379,175; 62/395,263; 62/411,511;
62/416,685

(32) 2016.08.24; 2016.09.15; 2016.10.21;
2016.11.02

(33) US

(62) 201990553; 2017.08.24

(71) Заявитель:

ПРИЛЕНИЯ

НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС ЛТД (IL)

(72) Изобретатель:

Хейден Майкл (IL), Папапетрополос
Спиридон (US), Савола Юха-Матти
(CH), Эял Эли (IL), Боровски Бет,
Грачёв Игорь Д. (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) В настоящем изобретении предлагается применение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, для уменьшения, поддержания или снижения увеличения концентрации легкого белка нейрофиламентов у пациента. Указанную фармацевтическую композицию также используют для прогнозирования клинической реакции на терапию придопидином путем оценки количества легкого белка нейрофиламентов у пациента-человека.

A1

202292086

202292086

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИДОПИДИНА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕГКОГО БЕЛКА НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ

Эта заявка заявляет преимущество предварительной заявки США № 62/416 685, поданной 2 ноября 2016 г., предварительной заявки США № 62/411 511, поданной 21 октября 2016 г., предварительной заявки США № 62/395 263, поданной 15 сентября 2016 г. и предварительной заявки США № 62/379 175, поданной 24 августа 2016 г., содержание каждой из которых настоящим включено ссылкой в полном объеме.

В данной заявке упоминаются различные публикации по первому автору и году публикации. Полные ссылки на эти публикации представлены в разделе «Ссылки» непосредственно перед формулой изобретения. Раскрытия публикаций, цитируемых в разделе «Ссылки», полностью включены в настоящую заявку ссылкой для более полного описания уровня техники на дату изобретения, описанного в данном документе.

Уровень техники

Болезнь Гентингтона

Болезнь Гентингтона (HD) - это фатальное нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание связано с триадой двигательных, поведенческих и когнитивных симптомов. Двигательные нарушения являются определяющим признаком заболевания, а хорея является наиболее очевидным двигательным симптомом. Хотя хорея полезна для диагностики, она является плохим маркером тяжести заболевания. Пожалуй, недееспособность и тяжесть заболевания лучше всего коррелируют с отрицательными двигательными признаками, такими как нарушение мелкой моторики, брадикинезия и простые двигательные координационные навыки, включая речевые трудности, походку и постуральную дисфункцию (Mahant 2003).

Дофамин по праву считается важным нейротрансмиттером, модулирующим некоторые аспекты функций мозга, включая двигательную функцию (Nieoullon 2003). Нарушение дофаминергической передачи сигналов связано с рядом неврологических и психиатрических состояний (Zhan 2011, Dunlop 2007), и имеются значительные клинические и доклинические данные, свидетельствующие о том, что при HD также нарушаются дофаминергические функции (Kung 2007, Huot 2007).

Целый ряд лекарственных средств назначается для облегчения двигательных и эмоциональных проблем, связанных с HD; тем не менее, научные доказательства полезности различных лекарств при HD недостаточны (Mestre 2009, Mestre 2009). Только тетрабеназин и деутетрабеназин, которые снижают доступность и передачу дофамина,

зарегистрированы специально для лечения пациентов с HD для лечения хорей. Отсутствуют зарегистрированные лекарственные средства для лечения разноплановых симптомов HD, что приводит к неотвратимому ухудшению функциональной способности на протяжении всего заболевания. Таким образом, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в разработке лекарств для замедления или уменьшения функциональных недостаточностей при HD.

Придопидин

Придопидин (4-[3-(метилсульфонил) фенил] -1-пропилпиперидин) (ранее известный как ACR16) представляет собой лекарственное средство, разрабатываемое для лечения болезни Гентингтона. Было показано, что придопидин модулирует двигательную активность путем подавления гиперактивности или усиления гипоактивности. Предполагается, что нейропротекторные свойства придопидина объясняются его высокой аффинностью к сигма-1-рецептору (S1R, IC₅₀ связывания ~ 100 нМ), в то время как двигательная активность придопидина может быть опосредована, главным образом, его низкой аффинностью, антагонистической активностью в отношении дофаминового рецептора D2 (D2R) (IC₅₀ связывания ~ 10 мкМ) (Ponten 2010). Придопидин демонстрирует низкоаффинное связывание с дополнительными рецепторами в микромолярном диапазоне.

S1R представляет собой белок-шаперон эндоплазматического ретикулума (ER), который участвует в клеточной дифференцировке, нейропластичности, нейропротекции и когнитивной функции в головном мозге. Недавно транскриптомный анализ стриатума крысы показал, что лечение придопидином активирует экспрессию BDNF, дофаминового рецептора 1 (D1R), глюкокортикоидного рецептора (GR) и путей серин-треониновой киназы протеинкиназы B (Akt)/фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которые, как известно, способствуют нейрональной пластичности и выживаемости и нарушаются при HD. Кроме того, профиль генной экспрессии для придопидина показал обратный характер относительно профиля генной экспрессии для заболевания HD в мышечной модели HD с нокдауном Q175 (Q175 KI) (Geva 2016). Придопидин также усиливает секрецию нейропротективного нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в клеточной линии нейробластомы S1R-зависимым образом (Geva 2016).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение обеспечивает применение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, для уменьшения, поддержания или снижения увеличения концентрации легкого белка нейрофиламентов у пациента.

В частном случае придопидин вводят в суточной дозе 90-225 мг/сут.

В частном случае фармацевтическая композиция находится в форме для перорального введения.

В частном случае фармацевтическая композиция находится в форме таблеток, капсул, драже, порошка или жидкости.

В частном случае фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы, а форма единичной дозы фармацевтической композиции содержит 45 мг, 67,5 мг или 90 мг придопидина.

В частном случае придопидин представляет собой придопидина гидрохлорид, гидробромид, L-тарtrat, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат или толуол-п-сульфонатная соль.

В частном случае пациент страдает болезнью Хантингтона.

В частном случае пациент страдает ранней стадией болезни Хантингтона.

Дополнительно настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом композицию используют для прогнозирования клинической реакции на терапию придопидином путем оценки количества легкого белка нейрофиламентов у пациента - человека.

Краткое описание чертежей

В следующих кратких описаниях фигур и соответствующих фигурах эффективность оценивалась в течение 52-недельного периода с использованием анализов смешанной модели повторных измерений (MMRM) по сравнению с исходным уровнем (до введения придопидина на неделе 0) по шкалам UHDRS-TMS, UHDRS-Поведение, UHDRS-Когнитивные функции, TFC, UHDRS-Функциональная оценка, UHDRS-Независимость, модифицированному тесту физической работоспособности (mPPT), отдельным подшкалам TMS, анализа батарей когнитивных способностей при HD (HD-CAB), краткой форме Оценки проблемного поведения (PBA-s) и другим результатам.

Фиг. 1. Концентрация придопидина в крови пациента (нг/мл; средние (+/- sd) измеренные значения). «Пре» означает до приема дозы, а «Пост» - после приема дозы. V2 означает 2 посещение, V3 означает 3 посещение и т.д. Wk2 означает вторую неделю, Wk3 означает третью неделю и т.д.

Фиг. 2. Концентрация придопидина в крови пациента (нг/мл). Пост-доза («Cmax»)

(+/- sd) в устойчивом состоянии.

Для фиг. 1 и 2, % вариационного коэффициента (CV) около 40% для измеренных значений считается адекватным для этих условий [1-2 часа после введения дозы, популяция пациентов, редкий отбор образцов]. Ожидается, что вариабельность уменьшится при принятии во внимание истинных времен сбора образцов.

Фиг. 3. Общая оценка двигательной активности (TMS) - изменение по сравнению с исходным уровнем (baseline, BL) при введении придопидина. Доза 90 мг два раза в сутки (круги) продемонстрировала наибольший эффект обработки. Снижение TMS указывает на улучшение. Таблица 1 ниже показывает Р-значения, соответствующие фиг. 3.

Таблица 1

Неделя	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
4	0,0304	0,0004	<,0001	<,0001
8	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
12	0,0002	0,0003	<,0001	0,0002
16	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
20	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001
26	0,0013	0,0024	<,0001	0,0063

Фиг. 4. Общая шкала двигательной активности (TMS) - изменение по сравнению с исходным уровнем плацебо PRIDE-HD по сравнению с историческим плацебо в клинических испытаниях HART и MermaiHD. Более низкое число указывает на улучшение. На 26 неделе разница составляет около 6,5 единиц TMS.

Фиг. 5a и 5b. Изменение относительно исходного уровня в TMS. Фиг. 5a: Используя историческое плацебо в клинических испытаниях HART и MermaiHD, результаты TMS (изменение по сравнению с исходным уровнем) являются значимыми как для 45 мг придопидина, так и для 90 мг придопидина. Более низкое число указывает на улучшение. Фиг. 5b: Изменение относительно исходного уровня полного анализа UHDRS-TMS, нанесенное на график в зависимости от времени. PRIDE-HD копирует предыдущие данные в изменениях TMS от исходного уровня, поскольку изменения от исходных значений были аналогичны тем, что были в HART и MermaiHD. На этом графике уменьшение изменения TMS от исходного уровня указывает на улучшение. Темная линия с ромбами представляет плацебо, линия с открытыми кругами представляет 45 мг два раза в сутки, серая линия с треугольниками представляет 67,5 мг два раза в сутки, серая линия с ромбами представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратами представляет 112,5 мг два раза в сутки. Доза 90 мг два раза в сутки продемонстрировала наибольший эффект обработки.

Фиг. 6a, 6b и 6c. Полная дистония на 12 неделе (6a); на 20 неделе (6b); и на 26 неделе (6c); группам пациентов вводили разные дозы придопидина. Ось Y - это изменение

дистонии от исходного уровня. Все данные относятся к скорректированным средним $\pm$ SE изменения дистонии в полном аналитическом наборе. Более низкое число указывает на улучшение.

На фиг. 6d-6h показаны данные, относящиеся к различным аспектам дистонии.

Фиг. 6d. Сравнение пациентов с исходным уровнем (BL) балла дистонии ≥ 4 через 52 недели после введения дозы плацебо, 45 мг придопидина два раза в сутки, 67,5 мг придопидина два раза в сутки, 90 мг придопидина два раза в сутки или 112,5 мг придопидина два раза в сутки. В рамках полного аналитического набора не было отмечено клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем для пациентов на 26 неделе или на 52 неделе по шкале дистонии по всем группам с плацебо и активной обработкой (не показано). У пациентов с исходным общим баллом дистонии, превышающим или равным 4, который оценивали на 52 неделе, было отмечено направленное клиническое улучшение дистонии во всех группах обработки, причем наибольшие снижения наблюдались для групп обработки 45, 67,5 и 90 мг два раза в сутки. В приведенной ниже таблице показано изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале «UHDRS: Дистония» в зависимости от времени.

Неделя	4	8	12	16	20	26	52
Плацебо n=	115	90	111	38	37	83	33
Придоп n=	109	82	102	25	24	81	21
Δ к плацебо	-0,35	-0,24	-0,96	-0,35	-1,09	-1,01	-1,54
p-значение	0,3414	0,5783	0,0232	0,5515	0,0722	0,0326	0,0571

Фиг. 6e-6f. Черные столбцы относятся к респондерам: объекты с улучшением или без изменений по шкале «UHDRS: Дистония». Серые столбцы относятся к нереспондерам: объектам, у которых отмечалось ухудшение по шкале «UHDRS: Дистония». Число в основании каждого столбца относится к числу объектов. Улучшение или отсутствие из: Процент объектов с «UHDRS TMS: Дистония» (≥ 0), получавших либо плацебо, либо 45 мг два раза в сутки, которые были респондерами или нереспондерами. Из тех пациентов с исходным (BL) баллом дистонии ≥ 4 , которые завершили 52 недели обработки приемом либо плацебо, либо 45 мг придопидина два раза в сутки, процентное содержание было классифицировано на основании изменения «UHDRS TMS: Дистония» с BL до 52 недели на респондеров (улучшение или без изменений, например, изменение ≥ 0) или не респондеров (ухудшение, изменение < 0).

Фиг. 6f. Из пациентов с исходным (BL) баллом дистонии ≥ 4 , которые завершили 52 недели обработки с использованием плацебо или 45 мг придопидина два раза в сутки, процентное содержание было классифицировано на основании изменения «UHDRS TMS: Дистония» с BL до 52 недель на респондеров (улучшение, например, изменение ≥ 1) или нереспондеров (ухудшение или отсутствие изменений < 1). Результаты анализа

респондеров по пунктам дистонии также подтверждают эту тенденцию к улучшению, показывая, что больший процент пациентов был отнесен к категории респондеров в пределах пунктов дистонии в группе обработки 45 мг два раза в сутки по сравнению с группой плацебо (14 пациентов [77,8%] и 18 пациентов [60,0%], соответственно) и пунктов хореи + дистонии в группе обработки 45 мг два раза в сутки по сравнению с группой плацебо (14 пациентов [77,8%] и 20 пациентов [66,7%], соответственно) (не показано).

Фиг. 6g. График изменения в шкале «UHDRS: Дистония» в зависимости от времени для объектов, включенных в исследования MermaiHD, HART и Pride-HD с исходной (BL) дистонией (≥ 4), которые получали либо плацебо, либо 45 мг придопидина два раза в сутки. На 26 неделе у пациентов, принимавших 45 мг придопидина два раза в сутки, наблюдалось статистически значимое улучшение в баллах дистонии по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Тенденция к этому улучшению сохранилась на 52 неделе.

Фиг. 6h. Из пациентов PRIDE-HD с исходным (BL) баллом дистонии ≥ 4 , которые завершили 52 недели обработки плацебо или 45 мг придопидина два раза в сутки, процентное содержание было классифицировано на основании изменения «UHDRS: Дистонии конечности» от BL до 52 недели на респондеров (улучшение, например, изменение ≥ 1) или нереспондеров (ухудшение или отсутствие изменений < 1).

Статистически значимый больший процент пациентов был отнесен к категории респондеров для пункта «UHDRS: Дистонии конечности» в группе, принимавшей 45 мг придопидина два раза в сутки по сравнению с группой плацебо (77,2% и 36,7%, соответственно).

Фиг. 7a. Изменение дистонии конечностей (UHDRS-дистония конечностей) на 12 неделе; фиг. 7b. Нажатие пальцем и пронация/супинация (P/S) рук на 20 неделе; фиг. 7c. Нажатие пальцем и P/S рук на 26 неделе. Нажатие пальцем и пронация/супинация (P/S) рук - это комбинация нажатия пальцем (возможность нажатия пальцами обеих рук, при этом 15 повторов за 5 секунд считается нормальным) с пронацией/супинацией (возможность вращать предплечье и руку так, чтобы ладонь была внизу (пронация), и возможность вращать предплечье и руку так, чтобы ладонь была вверх (супинация) с обеих сторон тела). Пронация/супинация рук также известны как «Q-Motor: Pro-Sup-Frequency-MN-Hand (Hz)». Все данные показывают скорректированные средние значения + SE изменения дистонии в полном аналитическом наборе для фиг. 7a-7c. В таблицах ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фигурам. N относится к числу пациентов. Wk26 относится к соответствующему баллу на 26 неделе. Wk52 относится к

релевантному баллу на 52 неделе. «Δ к плацебо» относится к разнице в баллах по сравнению с плацебо, в частности, к среднему изменению от исходного уровня группы плацебо по сравнению со средним изменением по сравнению с исходным уровнем в соответствующей группе. «BCE» относится к пациентам, получавшим придопидин, независимо от стадии заболевания. Оси Y изменяются от исходного уровня для характеристики, указанной выше таблицы. Ось X - это доза, где P означает «плацебо», 45 означает «45 мг два раза в сутки», 67,5 означает «67,5 мг два раза в сутки», 90 означает «90 мг два раза в сутки», а 112,5 означает «112,5 мг два раза в сутки». На фигурах улучшение происходит в направлении от нижней части графика к верхней части графика.

Например, на фиг. 8b показана средняя разница в баллах UHDRS TMS для указанной группы пациентов (т.е. пациентов, имеющих балл TFC 11-13 на исходном уровне, то есть HD1) между баллом в начале исследования и баллом после 26 недель приема придопидина (на 26 неделе). На этой фиг. доза 90 мг два раза в сутки показывает наибольшее улучшение, поскольку ее точка данных является самой верхней точкой данных на фиг., демонстрируя улучшение примерно на 8 пунктов по сравнению с исходным уровнем (т.е. балл UHDRS TMS -8 на 26 неделе по сравнению с исходным уровнем). Таблица ниже описания фиг. 8b показывает, что в группе приема 90 мг два раза в сутки было 11 пациентов (строка «N») и средний балл UHDRS TMS составлял 39,1 на исходном уровне (строка «Исходный уровень»). Таблица ниже описания фиг. 8b также показывает, что изменение группы приема 90 мг два раза в сутки по сравнению с исходным уровнем (около -8, показанное на фиг., не показано в таблице) на 6,15 пункта лучше (-6,15), чем изменение группы плацебо по сравнению с плацебо (примерно - 2, показано на фиг., не показано в таблице) (строка «Δ к плацебо»). Кроме того, в таблице под описанием на фиг. 8b показано р-значение 0,0361 для группы 90 мг два раза в сутки (строка «р-значение»). HD1 относится к пациенту с ранней стадией HD с исходным баллом TFC 11-13. HD2 относится к пациенту с ранней стадией HD с исходным баллом TFC 7-10.

Фиг. 8а. Изменение относительно исходного балла UHDRS TMS, 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 8а не показывают значительного улучшения UHDRS TMS у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель по сравнению с плацебо. Улучшение подтверждается более отрицательным значением в баллах UHDRS TMS.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	46,9	44,5	46,9	47	46,7
Δ относительно плацебо		1,42	1,71	0,67	2,1
р-значение		0,3199	0,2235	0,6282	0,1337

Фиг. 8b. Изменение относительно исходного балла UHDRS TMS, 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. (Балл UHDRS TMS на 26 неделе у пациентов HD1, получавших придопидин, с исходным баллом общей функциональной способности (BL TFC) от 11 до 13). Пациенты с HD с исходным баллом TFC 11-13 обычно считаются пациентами с HD на первой стадии (стадии 1). В приведенной ниже таблице и на фиг. 8b показана тенденция к улучшению UHDRS TMS у пациентов с HD1, принимавших придопидин, через 26 недель по сравнению с плацебо.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	37,3	35,4	36,4	39,1	38,7
Δ относительно плацебо		-4,47	-3	-6,15	-4,79
p-значение		0,0976	0,2505	0,0361	0,0676

Фиг. 8с. Изменение относительно исходного балла UHDRS TMS, 52 неделя, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 8с показывают отсутствие значительного улучшения UHDRS TMS у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели по сравнению с плацебо.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	46,9	44,5	46,9	47	46,7
Δ к плацебо		0,59	2,55	1,78	2,71
p-значение		0,7468	0,1591	0,3144	0,137

Фиг. 8d. Изменение относительно исходного балла UHDRS TMS, 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8d показана тенденция к улучшению UHDRS TMS у пациентов HD1, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	37,3	35,4	36,4	39,1	38,7
Wk52 Δ к плацебо		-5,32	-0,84	-7,1	-0,92
p-значение		0,1065	0,7918	0,047	0,7765

Фиг. 8е. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Походка и равновесие», 52 неделя. Таблица ниже и фиг. 8е показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: походки и равновесие» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,8	4,1	4,1	4	3,8
Δ к плацебо		-0,09	-0,05	-0,01	0,04
p-значение		0,7404	0,8532	0,9747	0,8923

Фиг. 8f. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS. Походка и равновесие», 52 неделя, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8f

показана тенденция к улучшению в «UHDRS TMS: Походка и равновесие» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели, со статической значимостью для пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,3	2,8	2,6	2,6	2,4
Δ к плацебо		-0,94	-0,53	-0,49	-0,4
p-значение		0,0445	0,2294	0,3056	0,3797

Фиг. 8g. Изменение относительно исходного уровня «UHDRS TMS: Хорея», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 8g показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: Хорея» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	11,4	10,9	11	11,2	10,9
Δ к плацебо		0,92	0,81	0,36	1,05
p-значение		0,1083	0,1501	0,5185	0,0609

Фиг. 8h. Изменение относительно исходного уровня «UHDRS TMS: Хорея», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8h показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Хорея» у пациентов HD1, принимавших придопидин, через 26 недель, со статистической значимостью для пациентов, получавших 90 мг придопидина два раза в сутки.

	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	17	17	11	18
Wk26 Δ к плацебо	-1,4	-2,07	-2,52	-1,08
p-значение	0,1805	0,0438	0,0271	0,2932

Фиг. 8i. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Дистония», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8i показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Дистония» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	4,1	3,6	4,1	4,9	4,5
Δ к плацебо		-0,06	-0,34	-0,33	-0,29
p-значение		0,8711	0,3778	0,3845	0,4507

Фиг. 8j. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Дистония», 26 неделя, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8j показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Дистония» у пациентов HD1, принимавших придопидин, через 26 недель, со значимостью для пациентов, получавших 90 мг придопидина два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,8	2,1	2,2	3,2	2,4
Δ к плацебо		-0,99	-0,89	-1,56	-0,53
p-значение		0,1569	0,1882	0,0396	0,4303

Фиг. 8k. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Дистония», 52 неделя. В таблице ниже и на фиг. 8k показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Дистония» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	4,1	3,6	4,1	4,9	4,5
Δ к плацебо		-0,39	-0,35	-0,27	-0,24
p-значение		0,4358	0,4795	0,5858	0,6382

Фиг. 8l. Изменение относительно исходного балла для «UHDRS TMS: Дистония», 52 неделя, стадия 1, BL TFC 11-13. В таблице ниже и на фиг. 8l показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Дистония» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели и значимость для пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,8	2,1	2,2	3,2	2,4
Δ к плацебо		-1,65	-0,1	-1,46	-0,46
p-значение		0,0243	0,8848	0,0575	0,5228

Фиг. 8m. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: непроизвольные движения», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8m не выявлено значительного улучшения «UHDRS TMS: Непроизвольные движения» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	15,6	14,4	15,1	16	15,4
Δ к плацебо		0,89	0,48	0,01	0,76
p-значение		0,2594	0,5328	0,9873	0,3268

Фиг. 8n. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: непроизвольные движения», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8n показано значительное улучшение «UHDRS TMS непроизвольные движения» через 26 недель у пациентов с HD1, принимавших придопидин, получавших 45 мг два раза в сутки, 67,5 два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18

Исходный уровень	11,5	12	12,2	12,9	13,2
Δ к плацебо		-2,49	-3,07	-4	-1,64
р-значение		0,0469	0,0117	0,0033	0,1731

Фиг. 8о. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: непроизвольные движения», 52 недели. Приведенная ниже таблица и фиг. 8 показывают отсутствие значительного улучшения при непроизвольных движениях UHDRS TMS у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	15,6	14,4	15,1	16	15,4
Δ к плацебо		0,02	0,8	-0,26	0,57
р-значение		0,9867	0,4196	0,7893	0,5648

Фиг. 8р. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: непроизвольные движения», 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8р показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: Непроизвольные движения» у пациентов HD1, принимавших придопидин, через 52 недели, в частности у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	11,5	12	12,2	12,9	13,2
Δ к плацебо		-2,73	-0,2	-3,8	0,8
р-значение		0,1487	0,9111	0,0643	0,6751

Фиг. 8q. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: без Хореи», 52 недели. Приведенная ниже таблица и фиг. 8q показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: без Хореи», у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	35,5	33,6	35,9	35,8	35,8
Δ к плацебо		0,05	1,31	1,67	1,94
р-значение		0,9693	0,3495	0,2234	0,1704

Фиг. 8г. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: без Хореи», 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8г показана тенденция к улучшению «UHDRS TMS: без Хореи» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели, особенно у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	28,6	25,5	26,4	29,4	27,8
Δ к плацебо		-4,09	-0,18	-4,92	-1,59
p-значение		0,083	0,9358	0,0505	0,4924

Фиг. 8s. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: без дистонии», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 8s показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: без дистонии», у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	42,7	40,9	42,8	42,1	42,2
Δ к плацебо		1,39	1,97	1,2	2,4
p-значение		0,2733	0,1137	0,3314	0,0539

Фиг. 8t. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: без дистонии», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 8t показана тенденция к улучшению состояния «UHDRS TMS: без дистонии», у пациентов с HD1, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	34,6	33,4	34,1	35,9	36,3
Δ к плацебо		-3,6	-2,2	-4,35	-4,31
p-значение		0,1594	0,376	0,1167	0,0842

Фиг. 9a. Изменение относительно исходного балла «UHDRS общая функциональная оценка», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 9a показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TFC» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель. Улучшение подтверждается более высоким баллом TFC.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	18,6	19	18,6	18,8	19,1
Δ к плацебо		0,02	0,09	-0,41	-0,1
p-значение		0,9511	0,8211	0,277	0,7979

Фиг. 9b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS оценка общей функциональной способности», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. Таблица ниже и фиг. 9b показывают тенденцию к улучшению «UHDRS TFC» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели, особенно у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18

Исходный уровень	22,8	23,9	23	23,1	22,9
Δ к плацебо		1,23	1,08	0,87	1,33
р-значение		0,0516	0,0696	0,1899	0,0273

Фиг. 9с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 9с показано значительное улучшение «UHDRS IS» у всех пациентов, принимавших 45 мг придопидина, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	76,4	76,1	74,6	76,3	75,6
Δ к плацебо		1,79	0,3	0,78	1,41
р-значение		0,0328	0,7124	0,341	0,0887

Фиг. 9d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 9d показано улучшение «UHDRS IS» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	83,8	84,1	81,5	84,1	83,1
Δ к плацебо		4,94	2,27	1,73	2,38
р-значение		0,001	0,1126	0,2738	0,0958

Фиг. 9е. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 52 недели, BCE. Таблица ниже и фиг. 9е показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS IS» у всех пациентов, получавших лечение через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	76,4	76,1	74,6	76,3	75,6
Δ к плацебо		0,86	0,25	-0,07	0,18
р-значение		0,5082	0,8431	0,9558	0,8871

Фиг. 9f. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 52 недели, 1 стадия, BL TFC 11-13. Таблица ниже и фиг. 9f показывают тенденцию к улучшению «UHDRS IS» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	83,8	84,1	81,5	84,1	83,1
Δ к плацебо		3,05	0,91	1,16	-1,61
р-значение		0,1289	0,6415	0,5899	0,4193

Фиг. 9g. Домашние дела на 52 неделе, ранняя стадия HD (TFC $\geq$ 7). В таблице ниже

представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 9g. Значительное улучшение в «TFC: Домашние дела» наблюдалось у пациентов HD1 и HD2, принимавших 45 мг два раза в сутки, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	1,4	1,5	1,4	1,4	1,4
Δ к плацебо		0,24	0,09	0,16	0,04
р-значение		0,0196	0,3829	0,1155	0,7145

Фиг. 9h. Уровень ухода на 52 неделе, ранняя стадия HD (TFC ≥ 7). В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 9h. Значительное улучшение «TFC: Уровень ухода» наблюдалось у пациентов с HD1 и HD2, принимавших 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2	1,9	2	2	2
Δ к плацебо		0,12	0,09	0,08	0,04
р-значение		0,0044	0,0319	0,0411	0,403

Фиг. 10a. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 10a показана тенденция к улучшению «UHDRS TFC» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	7,9	8,1	7,8	7,8	8
Δ к плацебо		0,34	0,21	0,33	0,42
р-значение		0,1474	0,3639	0,1465	0,0676

Фиг. 10b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Полная функциональная способность», 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 10b показано улучшение «UHDRS IS» у пациентов с HD1, принимавших 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	11,8	11,5	11,5	11,7	11,8
Δ к плацебо		1,65	0,84	1,43	1,75
р-значение		0,004	0,1245	0,0191	0,0019

Фиг. 10c. Изменение исходного уровня «UHDRS: полная функциональная способность», 52 недели. В приведенной ниже таблице и на фиг. 10c показано уменьшение ухудшения функциональной способности, измеренное по шкале TFC, у всех

пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	7,9	8,1	7,8	7,8	8
Δ к плацебо		0,87	0,11	0,19	0,24
р-значение		0,0032	0,7042	0,5099	0,4061

Фиг. 10d. Изменение исходного уровня «UHDRS: Общая функциональная способность», 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 10d показано статистически значимое снижение ухудшения функциональной способности, измеренное с помощью TFC, у пациента с HD1, получающего 45 мг два раза в сутки придопидина в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	11,8	11,5	11,5	11,7	11,8
Δ к плацебо		1,89	-0,03	0,99	1,06
р-значение		0,0059	0,9588	0,1678	0,1154

Фиг. 10e. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность», 52 недели, 2 стадия, BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 10e показано статистически значимое снижение ухудшения функциональной способности, измеренное с помощью TFC у пациентов с HD2, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	8,3	8,2	8,4	8,5	8,2
Δ к плацебо		0,94	0,64	0,51	0,03
р-значение		0,009	0,0924	0,1448	0,9331

Фиг. 11a. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 11a показана тенденция к улучшению «ADL и Финансы», которое измеряется как часть шкалы «UHDRS TFC» у всех пациентов, получавших придопидин в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	4	4,1	3,9	4	4
Δ к плацебо		0,22	0,16	0,31	0,38
р-значение		0,1782	0,3184	0,0543	0,0168

Фиг. 11b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 11b показано статистически значимое улучшение в «ADL и Финансы», которое измеряется как часть шкалы «UHDRS TFC» у пациентов с HD1, получавших все дозы придопидина в

течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	5,8	5,7	5,8	5,9	5,9
Δ к плацебо		0,92	0,65	0,97	1,12
р-значение		0,0012	0,0168	0,0017	<,0001

Фиг. 11с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 26 недель, 2 стадия, BL TFC 7-10. В таблице ниже и на фиг. 11с показано статистически значимое улучшение «ADL и Финансы», которое измеряется как часть шкалы TFC у пациентов с HD2, получавших самую высокую дозу придопида в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	4,4	4,3	4,4	4,5	4,2
Δ к плацебо		0,33	0,26	0,3	0,46
р-значение		0,1492	0,2634	0,1674	0,0459

Фиг. 11d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 52 недели, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 11d показано статистически значимое улучшение «ADL и Финансы», которое измеряется как часть шкалы «UHDRS TFC» у всех пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	4	4,1	3,9	4	4
Δ к плацебо		0,46	0,1	0,17	0,1
р-значение		0,0164	0,5831	0,3558	0,6018

Фиг. 11е. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» 52 недели, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 11е показано статистически значимое улучшение в «ADL и Финансы», которое измеряется как часть шкалы TFC у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	5,8	5,7	5,8	5,9	5,9
Δ к плацебо		0,77	-0,18	0,4	0,64
р-значение		0,0277	0,5997	0,2805	0,0697

Фиг. 11f. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 26 недель, 2 стадия BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 11f показано статистически значимое улучшение в «ADL и Финансы», которое измеряется

как часть шкалы TFC у пациентов с HD2, получавших 45 -90 мг два раза в сутки в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	4,4	4,3	4,4	4,5	4,2
Δ к плацебо		0,7	0,54	0,56	0,18
p-значение		0,0045	0,0407	0,0199	0,4962

Фиг. 12а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 12а не выявлено значительного улучшения в «UHDRS TFC: Финансы» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,6	1,8	1,7	1,7	1,7
Δ к плацебо		0,1	0,05	0,15	0,21
p-значение		0,3629	0,6131	0,1389	0,0449

Фиг. 12b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы», 26 недель, 1 стадия BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 12b показано статистически значимое улучшение в «UHDRS TFC: Финансы» у пациентов с HD1, получавших $\geq 67,5$ мг два раза в сутки в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,8	2,9	2,8	2,9	2,9
Δ к плацебо		0,25	0,31	0,43	0,44
p-значение		0,1183	0,0494	0,0162	0,0062

Фиг. 12с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы» 52 недели. В приведенной ниже таблице и на фиг. 12с показано статистически значимое улучшение «TFC: Финансы» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,6	1,8	1,7	1,7	1,7
Δ к плацебо		0,31	0,05	0,16	0,05
p-значение		0,0143	0,6644	0,1976	0,7059

Фиг. 12d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы» 52 недели, 2 стадия, BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 12b показано статистически значимое улучшение в «UHDRS TFC: Финансы» у пациентов с HD2, получавших 45 и 90 мг два раза в сутки в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	1,8	1,9	1,9	1,9	1,8
Δ к плацебо		0,39	0,23	0,4	0,01
p-значение		0,0336	0,24	0,0248	0,9559

Фиг. 13а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Домашние дела», 26 недель, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 13а не выявлено значительного улучшения «UHDRS TFC: Домашние дела» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,2	1,3	1,3	1,2	1,2
Δ к плацебо		-0,01	0,02	0	0,06
p-значение		0,9015	0,8331	0,977	0,438

Фиг. 13b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Домашние дела» 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 13b показана тенденция к улучшению «TFC: Домашние дела» у пациентов с HD1, получавших придопидин в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2	1,8	1,9	1,7	1,9
Δ к плацебо		0,34	0,21	0,34	0,47
p-значение		0,0589	0,2169	0,0872	0,0079

Фиг. 13с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Домашние дела» 52 недели BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 13с не показано значительного улучшения «UHDRS TFC: Домашние дела» у всех пациентов, принимавших придопидин в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	59	56	59	62	67
Исходный уровень	1,3	1,3	1,3	1,2	1,2
Δ к плацебо		0,23	-0,03	0,05	0,04
p-значение		0,0647	0,7825	0,6869	0,7093

Фиг. 13d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Домашние дела», 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 13d показано статистически значимое улучшение «TFC: Домашние дела» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2	1,8	1,9	1,7	1,9

Δ к плацебо		0,49	0,05	0,1	0,23
р-значение		0,0161	0,7793	0,6442	0,2463

Фиг. 14а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 14а показывают отсутствие значительного улучшения «TFC ADL» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,4	2,3	2,2	2,3	2,3
Δ к плацебо		0,12	0,09	0,14	0,17
р-значение		0,205	0,3427	0,1296	0,0773

Фиг. 14b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 14b показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки, 90 мг два раза в сутки и 112,5 мг два раза в сутки в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,9	2,8	2,9	3	3
Δ к плацебо		0,65	0,34	0,58	0,7
р-значение		0,0011	0,0715	0,0062	0,0003

Фиг. 14с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 52 недели, BCE. Таблица ниже и фиг. 14с показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TFC: ADL» у всех пациентов, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,4	2,3	2,2	2,3	2,3
Δ к плацебо		0,14	0,03	-0,01	0,03
р-значение		0,2216	0,7943	0,9318	0,7868

Фиг. 14d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 52 недели, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 14d показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с HD1, получавших 45 мг два раза в сутки или 112,5 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,9	2,8	2,9	3	3
Δ к плацебо		0,62	0,21	0,42	0,46
р-значение		0,0044	0,3054	0,0646	0,0345

Фиг. 14е. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 52 недели, стадия 2 BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 14е показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с HD2, получавших

45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	2,6	2,5	2,5	2,5	2,4
Δ к плацебо		0,27	0,31	0,16	0,15
p-значение		0,0356	0,0244	0,1894	0,2776

Фиг. 15а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Уровень ухода», 52 недели, BCE. В приведенной ниже таблице и на фиг. 15а не отмечено значительного улучшения «UHDRS TFC: Уровень ухода» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	59	56	59	62	67
Исходный уровень	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Δ к плацебо		0,09	0	-0,08	-0,03
p-значение		0,1153	0,9365	0,1509	0,5713

Фиг. 15b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Уровень ухода», 52 недели, 2 стадия, BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 15b показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: Уровень ухода» у пациентов с HD2, получавших 45 мг два раза в сутки в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	1,9	1,9	2	2	2
Δ к плацебо		0,13	0,12	0,1	0,03
p-значение		0,0156	0,0395	0,0585	0,6168

Фиг. 16а. Изменение относительно исходного балла «HD-QoL, Общий балл участника», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 16а показывают отсутствие значительного улучшения HD-QoL у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	68,1	67,3	76,5	73,3	69,9
Δ к плацебо		1,91	8,7	6,95	-1,36
p-значение		0,6775	0,0572	0,1251	0,7663

Фиг. 16b. Изменение исходного уровня «HD-QoL, Общий балл участника» 26 недель, 2 стадия, BL TFC 7-10. В приведенной ниже таблице и на фиг. 16b показано значительное улучшение HD-QoL у пациентов с HD2, получавших 67,5 мг два раза в сутки, получавших двидопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40

Исходный уровень	62,5	64,3	82,8	74,3	78
Δ к плацебо		3,22	16,33	10,64	4,29
p-значение		0,5601	0,0054	0,0566	0,4577

Фиг. 17a. Изменение относительно исходного балла «РВА Общая шкала» 26 недель, ВСЕ, полный аналитический набор. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17a показано изменение исходного уровня «РВА Общая шкала» у пациентов, принимавших придопидин в течение 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	12	10,9	13,8	11,2	11,8
Δ к плацебо		-0,46	-1,83	0,51	-1,85
p-значение		0,7838	0,2748	0,7567	0,2659

Фиг. 17b. Изменение относительно исходного балла «РВА Общая шкала», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В таблице ниже и на фиг. 17b показана тенденция к улучшению «РВА Общая шкала» у пациентов с HD1, получавших придопидин в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	8,8	8,1	10,2	4	7,7
Δ к плацебо		-4,83	-9,22	-4,74	-7,08
p-значение		0,319	0,0533	0,3721	0,1351

Фиг. 17c. Изменение исходного уровня «РВА: Депрессивное настроение, тяжесть x частота», 26 недель, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 17c показывают отсутствие значительного улучшения «РВА: Депрессивное настроение» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,5	1,8	1,9	1,2	1,3
Δ к плацебо		-0,29	-0,65	-0,34	-0,52
p-значение		0,4015	0,0583	0,3174	0,1237

Фиг. 17d. Изменение относительно исходного балла «РВА: Депрессивное настроение, тяжесть x частота», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17d не выявлено значительного улучшения «РВА: Депрессивное настроение» у пациентов с HD1, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	1,9	1,3	2,2	0,8	1,1
Δ к плацебо		-0,63	-2,01	-0,84	-1,43

р-значение		0,5782	0,0704	0,4957	0,1942
------------	--	--------	--------	--------	--------

Фиг. 17е. Изменение РВА по сравнению с исходным уровнем общей шкалы, 52 недели, полный аналитический набор. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17е показана тенденция к улучшению «РВА Общая шкала» у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки.

N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	12	10,9	13,8	11,2	11,8
Δ к плацебо		-3,98	-0,63	-0,38	0,3
р-значение		0,0603	0,7602	0,851	0,8845

Фиг. 17f. Изменение относительно исходного балла РВА общий балл, 52 недели, полный аналитический набор BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 17f показана тенденция к улучшению «РВА Общая шкала» у пациентов с HD1 и HD2, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	11,4	10,1	14,4	10,9	10,4
Δ к плацебо		-2,74	0,61	0,9	1,4
р-значение		0,1911	0,7785	0,6653	0,5171

Фиг. 17g. Изменение относительно исходного балла «РВА: Раздражительность, Тяжесть x Частота», 52 недели, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 17g показывают значительное улучшение «РВА: Раздражительность» у большинства (за исключением 67,5 мг 2 раза в сутки) пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2	1,6	1,7	1,4	1,5
Δ к плацебо		-1,03	-0,63	-1,01	-0,84
р-значение		0,0126	0,1176	0,0108	0,0419

Фиг. 17h. Изменение относительно исходного балла «РВА Раздражительность, Тяжесть x Частота», 52 недели, 3-5 стадии, BL TFC 0-6. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17 ч показано значительное улучшение «РВА: Раздражительность» у пациентов HD1, получавших придопидин, с исходным уровнем TFC 0-6 через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	1,3	0,9	0,9	1,3	1,6
Δ к плацебо		-2,42	-1,78	-1,79	-1,71
р-значение		0,0165	0,0429	0,0422	0,0542

Фиг. 17i. Изменение относительно исходного балла «РВА: Отсутствие инициативы (апатия), Тяжесть x Частота», 26 недель, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 17i показывают отсутствие значительного улучшения «РВА: Апатия», у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,5	3,1	2,9	3
Δ к плацебо		-0,87	-0,53	-0,2	-0,26
p-значение		0,1235	0,3437	0,7198	0,6445

Фиг. 17j. Изменение относительно исходного балла «РВА: Отсутствие Инициативы (Апатия), Тяжесть x Частота», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17 j показана тенденция к улучшению «РВА: Апатия» у пациентов с HD1, получавших придопидин в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	1,2	1	1,3	0,4	1,5
Δ к плацебо		-1,85	-1,51	-1,46	-2,62
p-значение		0,0703	0,1267	0,1822	0,0089

Фиг. 17к. Изменение относительно исходного балла «РВА: Отсутствие Инициативы (Апатия), Тяжесть x Частота», 52 недели, полный аналитический набор. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17к показана тенденция к улучшению «РВА: Апатия» у пациентов с BL 1 стадии, получавших придопидин в течение 52 недель.

Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки	Плацебо
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,5	3,1	2,9	3
Δ к плацебо		-1,27	0,26	-0,12	-0,04
p-значение		0,0704	0,7052	0,8599	0,9523

Фиг. 17l. Изменение РВА по сравнению с исходным уровнем в «РВА: Отсутствие инициативы (апатия), Тяжесть x Частота», 52 недели, 1 BL TFC > 7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17l показана тенденция к улучшению «РВА: Апатия» у пациентов HD1 и HD2, принимавших придопидин в течение 52 недель.

Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки	Плацебо
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2,5	2	3	2,7	2,8
Δ к плацебо		-1,39	-0,29	-0,02	0,26
p-значение		0,0608	0,703	0,9734	0,7346

Фиг. 17m. Изменение относительно исходного балла «РВА: Обсессивно-компульсивное, Тяжесть x Частота», 26 недель, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 17m показывают отсутствие значительного улучшения «РВА О-С» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,2	1,1	1,3	1,1	1
Δ к плацебо		0,1	-0,45	-0,12	-0,63

р-значение		0,8081	0,2512	0,7541	0,1061
------------	--	--------	--------	--------	--------

Фиг. 17п. Изменение относительно исходного балла «РВА: Обсессивно-компульсивное, Тяжесть x Частота», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17п показано статистически значимое улучшение «РВА О-С» у пациентов с HD1, получавших придопидин в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	0	1	0,4	0,1	0,1
Δ к плацебо		-2,11	-2,03	-1,71	-1,73
р-значение		0,0035	0,0035	0,0251	0,0114

Фиг. 17о. Изменение относительно исходного балла «РВА: Обсессивно-компульсивное, Тяжесть x Частота», 52 недели, ВСЕ. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17о не выявлено значительного улучшения «РВА О-С» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,2	1,1	1,3	1,1	1
Δ к плацебо		-0,24	-0,28	-0,13	-0,12
р-значение		0,5733	0,5068	0,7508	0,7789

Фиг. 17р. Изменение относительно исходного балла «РВА: Обсессивно-компульсивное, Тяжесть x Частота», 52 недели, стадия 1, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17р показано статистически значимое улучшение «РВА О-С» у пациентов с HD1, получавших придопидин в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	0	1	0,4	0,1	0,1
Δ к плацебо		-2,73	-3,24	-2,47	-2,73
р-значение		0,007	0,0011	0,021	0,005

Фиг. 17q. Изменение относительно исходного балла «РВА: Дезориентированное Поведение, Тяжесть x Частота», 26 недель, ВСЕ. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17q не выявлено значительного улучшения «РВА: Дезориентированное Поведение» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	0,6	0,4	0,8	0,6	0,6
Δ к плацебо		-0,2	-0,28	-0,09	-0,08
р-значение		0,2864	0,1357	0,607	0,6771

Фиг. 17г. Изменение относительно исходного балла «РВА: Дезориентированное

Поведение, Тяжесть x Частота», 26 недель, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 17г показано значительное улучшение «РВА: Дезориентированное Поведение» у пациентов с HD1, получавших придопидин 45 мг два раза в сутки или 112,5 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	0,1	0	0,3	0	0,3
Δ к плацебо		-0,19	-0,16	-0,16	-0,18
p-значение		0,0381	0,0615	0,093	0,0357

Фиг. 18а. Изменение относительно исходного уровня в тесте на время «Встать и идти» (с), 26 недель, ВСЕ. Таблица ниже и фиг. 18а показывают отсутствие значительного улучшения в тесте на время «Встать и идти» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	12,1	12,1	10,4	10,3	11,6
Δ к плацебо		-2,16	-0,09	-1,54	-2,33
p-значение		0,1765	0,9571	0,3255	0,1456

Фиг. 18b. Изменение относительно исходного уровня в тесте на время «Встать и идти» (с), 26 недель, стадия 1, BL TFC 11-13. В таблице ниже и на фиг. 18b показана тенденция к улучшению в тесте на время «Встать и идти» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	9,7	8,6	8,7	9,6	9,4
Δ к плацебо		-6,98	-5,59	-5,87	-7,24
p-значение		0,0612	0,1259	0,1498	0,0482

Фиг. 18с. Изменение относительно исходного уровня в тесте на время «Встать и идти» (с) на неделе 52. В приведенной ниже таблице и на фиг. 18с не показано статистически значимого улучшения в тесте на время «Встать и идти» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	12,1	12,1	10,4	10,3	11,6
Δ к плацебо		-1,49	-0,74	0,22	-0,47
p-значение		0,0899	0,4022	0,7918	0,595

Фиг. 18d. Изменение относительно исходного балла в тесте на время «Встать и идти» (с), 52 недели, 1 стадия, BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 18d показана тенденция к улучшению в тесте на время «Встать и идти» у пациентов с HD1,

получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	9,7	8,6	8,7	9,6	9,4
Δ к плацебо		-5,26	-4,65	-4,02	-5,13
p-значение		0,0627	0,0921	0,1859	0,0652

Фиг. 19a. Изменение относительно исходного уровня «Walk-12 Общая шкала», 26 недель, BCE. Таблица ниже и фиг. 19a показывают отсутствие значительного улучшения ««Walk-12 TS»» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	31,5	32,1	32,8	29,7	29,7
Δ к плацебо		-2,45	0,13	1,7	-4,71
p-значение		0,3359	0,9604	0,4931	0,0622

Фиг. 19b. Изменение относительно исходного уровня «Walk-12 Общая шкала», 26 недель, 1 стадия BL TFC 11-13. В приведенной ниже таблице и на фиг. 19b показано статистически значимое улучшение «Walk-12 TS» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	21,2	6,3	12,3	17,7	13
Δ к плацебо		-9,63	-7,45	-10,88	-9,38
p-значение		0,0241	0,054	0,0116	0,0173

Фиг. 19c. Изменение относительно исходного уровня «Walk-12 Общая шкала» 26 недель, стадия 3-5 BL TFC 0-6. Таблица ниже и фиг. 19c показывают отсутствие значительного улучшения «Walk-12 TS» у пациентов на поздней стадии, получавших придопидин (BL TFC 0-6), через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	56,6	55,4	48,3	39,6	45,9
Δ к плацебо		-1,97	-4,7	-3,18	-14,22
p-значение		0,7524	0,4242	0,5934	0,0151

Фиг. 19d. Изменение относительно исходного уровня «Walk-12 Общая шкала», 52 недели, BCE. Таблица ниже и фиг. 19d не показывают статистически значимого улучшения «Walk-12 TS» у пациентов, принимавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	31,5	32,1	32,8	29,7	29,7

Δ к плацебо		1,62	3,01	2,53	0,56
р-значение		0,6486	0,3891	0,4587	0,8738

Фиг. 19е. Изменение относительно исходного уровня «Walk-12 Общая шкала» 52 недели, 1 стадия BL TFC 11-13. Таблица ниже и фиг. 19е показывают статистически значимое улучшение «Walk-12 TS» у пациентов с HD1, получавших придопидин 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	21,2	6,3	12,3	17,7	13
Δ к плацебо		-5,86	-8,57	-13,6	-4,13
р-значение		0,3018	0,1032	0,0193	0,4534

Фиг. 20а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 26 недель, BL TFC <7. Таблица ниже и фиг. 20а показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS IS» у пациентов, принимавших придопидин, имеющих BL TFC менее 7, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	65,5	63,8	64,8	68,2	66,3
Δ к плацебо		0,3	-0,44	0,2	1,65
р-значение		0,8796	0,8027	0,9116	0,3578

Фиг. 20b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 26 недель, BL TFC ≥7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 20b показано статистически значимое улучшение «UHDRS IS» у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин 45 мг два раза в сутки, через 26 недель.

	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	59	54	56	58
Wk26 Δ к плацебо	2,22	0,99	1,48	1,51
р-значение	0,0128	0,2755	0,0949	0,0919

Фиг. 20с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала независимости», 52 недели, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 20а не показано значительного улучшения «UHDRS IS» у пациентов HD1, получавших придопидин, с исходным уровнем TFC менее 7, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	65,5	63,8	64,8	68,2	66,3
Δ к плацебо		-1,85	-3,46	-5,25	-0,52
р-значение		0,5799	0,2415	0,0779	0,8613

Фиг. 20d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Шкала

независимости», 52 недели, BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 20d показано статистически значимое улучшение «UHDRS IS» у пациентов HD1 и HD2, принимавших придопидин 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	79,8	79,4	79,2	79,9	79,3
Δ к плацебо		1,99	2,22	2,79	0,44
p-значение		0,1047	0,0788	0,0228	0,7301

Фиг. 21a-21p, 22a-22b, 23a-23b, 24a-24b представляют собой графики, сравнивающие характеристики пациентов с HD на ранней стадии (TFC ≥ 7 , HD1 и HD2) или на поздней стадии (TFC < 7).

Фиг. 21a. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность», 26 недель, BL TFC < 7 . Таблица ниже и фиг. 21a показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TFC» у пациентов с поздней стадией, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	8,9	9,2	9,4	9,1	9,3
Δ к плацебо		0,56	0,33	0,61	0,67
p-значение		0,0359	0,215	0,0199	0,0125

Фиг. 21b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность», 26 недель, BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21b показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и более 90 мг два раза в сутки и выше, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	8,9	9,2	9,4	9,1	9,3
Wk26 Δ к плацебо		0,56	0,33	0,61	0,67
p-значение		0,0359	0,215	0,0199	0,0125

Фиг. 21c. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 26 недель, BL TFC < 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21c не выявлено значительного улучшения «UHDRS TFC: Финансы и ADL» у пациентов на поздней стадии, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	2	2	1,9	2,2	2,3
Δ к плацебо		-0,34	-0,06	0,28	0,03
p-значение		0,3239	0,8408	0,3747	0,9361

Фиг. 21d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 26 недель, BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21d показано статистически значимое улучшение «UHDRS: Финансы и ADL» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки и более, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	4,6	4,7	4,9	4,8	4,7
Δ к плацебо		0,46	0,32	0,47	0,62
p-значение		0,0114	0,0817	0,0093	0,0007

Фиг. 21e. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы», 26 недель, BL TFC < 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21e не выявлено значительного улучшения «UHDRS TFC: Финансы» у пациентов с поздней стадией, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7
Δ к плацебо		-0,19	-0,1	0,05	0,03
p-значение		0,3508	0,5934	0,774	0,8925

Фиг. 21f. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы» 26 недель, BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21f показано статистически значимое улучшение в «UHDRS TFC: Финансы» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших 90 мг придопидина два раза в сутки и выше, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2	2,2	2,2	2,1	2,2
Δ к плацебо		0,2	0,16	0,27	0,33
p-значение		0,0853	0,1865	0,0236	0,0061

Фиг. 21g. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 26 недель, BL TFC < 7 . Таблица ниже и фиг. 21g показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с поздней стадией, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	1,5	1,5	1,4	1,5	1,7
Δ к плацебо		-0,19	-0,04	0,18	-0,04
p-значение		0,3596	0,8518	0,3507	0,8438

Фиг. 21h. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 26 недель, BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице и на фиг. 21h показано статистически

значимое улучшение «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки и выше, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Δ к плацебо		0,24	0,16	0,19	0,27
р-значение		0,0176	0,1132	0,0526	0,0076

Фиг. 21i. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность», 52 недели, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21i не выявлено значительного улучшения «UHDRS IS» у пациентов поздней стадии, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	4,5	4,1	4,5	4,9	4,7
Δ к плацебо		0,07	-0,5	-0,64	0,1
р-значение		0,9108	0,3933	0,2828	0,8605

Фиг. 21j. Изменение «UHDRS: Общая функциональная способность», 52 недели, BL TFC $\geq$ 7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21j показано замедление ухудшения функциональной способности, измеренное с помощью «UHDRS TFC» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	8,9	9,2	9,4	9,1	9,3
Wk52 Δ к плацебо		1,16	0,36	0,71	0,27
р-значение		0,0003	0,2704	0,0239	0,4144

Фиг. 21k: Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 52 недели, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21k не выявлено значительного улучшения «UHDRS TFC: Финансы ADL» у пациентов поздней стадии, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	2	2	1,9	2,2	2,3
Δ к плацебо		0,01	-0,25	-0,29	-0,22
р-значение		0,9863	0,497	0,4368	0,5626

Фиг. 21l: Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL», 52 недели, BL TFC $\geq$ 7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21l показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: Финансы ADL» у пациентов с HD1 и

HD2, получавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	4,6	4,7	4,9	4,8	4,7
Δ к плацебо		0,72	0,27	0,53	0,36
p-значение		0,0004	0,1926	0,0088	0,0841

Фиг. 21m. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы» 52 недели, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21m не наблюдается значительного улучшения в «UHDRS TFC: Финансы» у пациентов поздней стадии, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	0,5	0,5	0,5	0,7	0,7
Δ к плацебо		0,29	0,07	0,02	0,04
p-значение		0,2468	0,7631	0,9318	0,8543

Фиг. 21n. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы», 52 недели, BL TFC $\geq$ 7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21n показано статистически значимое улучшение «UHDRS IS» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2	2,2	2,2	2,1	2,2
Δ к плацебо		0,35	0,07	0,31	0,12
p-значение		0,0171	0,6373	0,0332	0,4466

Фиг. 21o. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 52 недели, BL TFC <7. Таблица ниже и фиг. 21o показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TFC: ADL» у пациентов поздней стадии, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	1,5	1,5	1,4	1,5	1,7
Δ к плацебо		-0,33	-0,4	-0,39	-0,32
p-значение		0,178	0,0671	0,073	0,1393

Фиг. 21p. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: ADL», 52 недели, BL TFC $\geq$ 7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 21p показано статистически значимое улучшение «UHDRS TFC: ADL» у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин 45 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2,6	2,6	2,6	2,6	2,6
Wk52 Δ к плацебо		0,35	0,22	0,21	0,23
р-значение		0,0019	0,0598	0,0545	0,0493

Фиг. 22а. Изменение относительно исходного балла «РВА Раздражительность, Тяжесть x Частота», 52 недели, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 22а показано статистически значимое улучшение раздражительности ПБА у пациентов поздней стадии, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	1,3	0,9	0,9	1,3	1,6
Δ к плацебо		-2,42	-1,78	-1,79	-1,71
р-значение		0,0165	0,0429	0,0422	0,0542

Фиг. 22b. Изменение относительно исходного балла «РВА Раздражительность, Тяжесть x Частота», 52 недели, BL TFC ≥7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 22b показано статистически значимое улучшение «РВА: Раздражительность» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 90 мг два раза в сутки, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2,1	1,8	2,1	1,4	1,4
Wk52 Δ к плацебо		-0,59	-0,33	-0,95	-0,6
р-значение		0,1789	0,466	0,0311	0,1927

Фиг. 23а. Изменение относительно исходного балла в тесте на время «Встать и идти» (с) 26 недель, BL TFC <7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 23а не показано значительного улучшения в тесте на время «Встать и идти» у пациентов с поздней стадией, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	18,9	13,8	11,9	11,5	16,2
Δ к плацебо		0,5	6,24	1,23	-0,99
р-значение		0,9181	0,1715	0,7846	0,8295

Фиг. 23b. Изменение относительно исходного балла в тесте на время «Встать и идти» (с) 26 недель, BL TFC ≥7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 23b показано статистически значимое улучшение «РВА: Раздражительность» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 112,5 мг два раза в сутки, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	10	11,7	9,7	9,8	9,8

Δ к плацебо		-2,09	-2,41	-2,37	-2,84
р-значение		0,1397	0,0933	0,0896	0,0478

Фиг. 24а. Изменение относительно исходного балла «HD-QoL, Общий балл участника», 26 недель, BL TFC <7. Таблица ниже и фиг. 24а показывают отсутствие значительного улучшения «HD-QoL TS» у пациентов с поздней стадией, получавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	94,7	113,1	86,3	83	79,5
Δ к плацебо		4,87	1	2,61	-4,33
р-значение		0,6958	0,9304	0,817	0,7016

Фиг. 24b. Изменение относительно исходного балла «HD-QoL, Общий балл участника», 26 недель, BL TFC ≥7. В приведенной ниже таблице и на фиг. 24b показано статистически значимое улучшение «РВА: Раздражительность» у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин 67,5 мг два раза в сутки, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	61,2	55,1	73,5	68,8	67,3
Δ к плацебо		0,51	10,63	5,17	-0,99
р-значение		0,9144	0,0284	0,2834	0,8365

Фиг. 25а-25е демонстрируют гистограммы изменений баллов «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» в группах пациентов 26 и 52 недель.

Фиг. 25а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Нажатие пальцами», BCE, 26 недель. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 25а. В приведенной ниже таблице и на фиг. 25а не выявлено значительного улучшения «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» у всех пациентов, принимавших придопидин, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,8	3,5	4,1	3,7	3,9
Δ к плацебо		-0,3	-0,07	-0,07	-0,12
р-значение		0,1466	0,7306	0,7114	0,5475

Фиг. 25b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Нажатие пальцами»: пациенты на 26 неделе с исходной общей функциональной способностью (BL TFC) ≥ 9 и количеством CAG-повторов > 44. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 25b. В приведенной ниже таблице и на фиг. 25b показано статистически значимое улучшение «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» у пациентов,

принимавших 45 мг два раза в сутки и получавших 112,5 мг два раза в сутки, у пациентов с BL TFC, большим или равным 9, и количеством CAG-повторов в гене htt большим, чем 44, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	22	11
Исходный уровень	2,6	2,7	3,3	3	3,6
Δ к плацебо		-0,86	-0,34	-0,52	-1,07
р-значение		0,0499	0,4255	0,1972	0,0424

Фиг. 25с. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Нажатие пальцами»: 26 недель, пациенты с BL TFC ≥ 9 , CAG-повторы <44 и пациенты, которые представляют три наименее тяжелых четверти TMS (BL TMS 1-е 3 Qs). В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 25с. В приведенной ниже таблице и на фиг. 25с показано статистически значимое улучшение «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» у пациентов, принимавших 45 мг два раза в сутки и получавших 112,5 мг два раза в сутки, у пациентов с BL TFC, большим или равным 9 и количеством CAG-повторов в гене htt менее 44, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	21	10
Исходный уровень	2,6	2,7	3,3	3	3,5
Δ к плацебо		-0,87	-0,36	-0,54	-1,05
р-значение		0,05	0,41	0,1888	0,0537

Фиг. 25d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Нажатие пальцами»: пациенты, которые завершили 52 недели обработки: балл «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 25d. В приведенной ниже таблице и на фиг. 25d показано статистически значимое улучшение «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки, которые завершили 52 недели, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	52	43	44	53	44
Исходный уровень	3,8	3,2	4	3,5	3,8
Δ к плацебо		-0,59	-0,13	-0,01	-0,21
р-значение		0,0182	0,5881	0,9554	0,3833

Фиг. 25е. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Нажатие пальцами»: пациенты, которые завершили 52 недели обработки: балл «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 25е. Таблица ниже и фиг. 25е показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: Нажатие пальцами» у BCEX пациентов,

принимавших придопидин, через 52 недели.

с	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	52	43	44	53	44
Исходный уровень	3,8	3,2	4	3,5	3,8
Δ к плацебо		-0,31	0,13	0,08	0,1
р-значение		0,2091	0,6027	0,7179	0,6835

Фиг. 26а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Постукивание пальцами + пронация-супинация рук»: пациенты, которые завершили 52 недели обработки - балл на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 26а. В приведенной ниже таблице и на фиг. 26а показано статистически значимое улучшение «UHDRS TMS: Постукивание пальцами + пронация-супинация рук» у пациентов, принимавших 45 мг два раза в сутки и получавших придопидин, которые завершили 52 недели в 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	52	43	44	53	44
Исходный уровень	7,1	6,1	7	6,5	7
Δ к плацебо		-0,79	0,02	0,02	-0,23
р-значение		0,0294	0,9443	0,9412	0,5268

Фиг. 26b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Постукивание пальцами + пронация-супинация рук»: пациенты, которые завершили 52 недели обработки, балл на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 26b. В приведенной ниже таблице и на фиг. 26b не выявлено значительного улучшения «UHDRS TMS: Постукивание пальцами + пронация-супинация рук» у пациентов, принимавших придопидин, на 26 неделе.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	52	43	44	53	44
Исходный уровень	7,1	6,1	7	6,5	7
Δ к плацебо		-0,37	0,68	0,48	0,28
р-значение		0,3801	0,1066	0,2337	0,4978

Фиг. 27а. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Походка и Поддержание равновесия»: Баллы «Походка и равновесие» на 26 неделе для пациентов с BL TFC ≥ 7 . В приведенной ниже таблице представлены р-значения, соответствующие фиг. 27а. В приведенной ниже таблице и на фиг. 27а показано статистически значимое улучшение «UHDRS TMS: Походка и равновесие» у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин 90 мг два раза в сутки, через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	3,2	3,7	3,4	3,5	3,1

Δ к плацебо		-0,48	-0,37	-0,62	-0,49
р-значение		0,0563	0,1442	0,013	0,0518

Фиг. 27b. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TMS: Походка и поддержание равновесия»: балл «Походка и равновесие» на 52 неделе для пациентов с BL TFC ≥ 7 . В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 27b. Таблица ниже и фиг. 27b показывают отсутствие значительного улучшения «UHDRS TMS: Походка и равновесие» у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин, через 52 недели.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	3,2	3,7	3,4	3,5	3,1
Δ к плацебо		-0,41	-0,43	-0,28	-0,09
р-значение		0,1811	0,1691	0,365	0,7719

На фиг. 28a-28d представлены гистограммы, показывающие изменение относительно исходного уровня в баллах «UHDRS TMS: Дистония» в группах пациентов на 26 и 52 неделе.

Фиг. 28a. Изменение относительно исходного балла баллов «UHDRS TMS: Дистония», BCE: «UHDRS TMS: Дистония» на 26 неделе у всех пациентов. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 28a. Значительного улучшения не наблюдается.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	4,1	3,6	4,1	4,9	4,5
Δ к плацебо		-0,06	-0,34	-0,33	-0,29
р-значение		0,8711	0,3778	0,3845	0,4507

Фиг. 28b. Изменение относительно исходного балла баллов «UHDRS TMS: Дистония»: «UHDRS TMS: Дистония» для пациентов с BL TFC ≥ 9 и количеством CAG-повторов <44 на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 28b. Пациенты с исходным TFC, большим или равным 9, показывают статистически значимое улучшение в баллах по шкале «UHDRS TMS: Дистония» при 45 мг два раза в сутки, 67,5 два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	22	11
Исходный уровень	3,8	1,7	2,8	3,4	1,9
Δ к плацебо		-1,54	-1,58	-1,72	-1,4
р-значение		0,0313	0,0191	0,0078	0,0847

Фиг. 28c. Изменение относительно исходного балла баллов «UHDRS TMS: Дистония»: Баллы «UHDRS TMS: Дистония» для пациентов с количеством CAG-повторов

<44 и BL TMS 1-х 3 Q на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 28с. Пациенты с исходным TMS, которые представляют три менее тяжелых четверти TMS и имеют менее 44 CAG-повторов в своем гене *htt*, показывают статистически значимое улучшение в баллах по шкале «UHDRS TMS: Дистония» при 45 мг два раза в сутки, 67,5 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	29	29	32	37	22
Исходный уровень	3	2,6	2,6	2,9	2,6
Δ к плацебо		-1,04	-1,15	-1	-0,62
р-значение		0,0437	0,0235	0,0399	0,2655

Фиг. 28d. Изменение относительно исходного балла при «UHDRS TMS: Дистония»: Баллы «UHDRS TMS: Дистония» для пациентов с BL TFC ≥ 9 и количеством CAG-повторов <44 и BL TMS 1-х 3 Qs на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 28d. Пациенты с исходным TFC, большим или равным 9, исходным TMS, представляющим три наименее тяжелых четверти TMS и менее чем 44 CAG-повторами в своих генах *htt*, показывают статистически значимое улучшение в баллах «UHDRS TMS: Дистония» при 45 мг два раза в сутки 67,5 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки придопидина в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	21	10
Исходный уровень	3,8	1,7	2,8	3,1	2,1
Δ к плацебо		-1,53	-1,6	-1,64	-1,29
р-значение		0,0349	0,02	0,0132	0,1276

Фиг. 29a, 29b и 29с представляют собой гистограммы, показывающие изменения по сравнению с исходным уровнем «Походка и равновесие» на 12 неделе (29a); 20 неделе (29b); и 26 неделе (29с). Ось Y - это изменения в балле «UHDRS TMS: Походка и равновесие».

Фиг. 30 представляет собой график, показывающий изменения по сравнению с исходным уровнем балла «UHDRS TFC» в течение 26 недель при обработке с использованием придопидина и плацебо. Данные для 112,5 мг два раза в сутки показаны на верхней строке в этом графике, а данные для плацебо показаны в нижней строке на этом графике. Разница в р-значении 112,5 мг придопидина два раза в сутки от плацебо составляла 0,1498 на 4 неделе, 0,6065 на 12 неделе, 0,3238 на 20 неделе и 0,0676 на 26 неделе. Увеличение изменения в «UHDRS TFC» указывает на задержку/уменьшение ухудшения функциональной способности.

На фиг. 31a-31n представлены гистограммы или линейные диаграммы,

показывающие изменения по сравнению с исходным уровнем баллов «UHDRS TFC» в группах пациентов 26 и 52 недель.

Фиг. 31a и 31b показывают изменение относительно исходного уровня в баллах «UHDRS TFC» с течением времени. Y-оси представляют изменения в балле TFC, оси X представляют время обработки придопидином в неделях. На фиг. 31a показана тенденция в полном аналитическом наборе через 52 недели. Фиг. 31b показывает тенденции у пациентов с BL TFC ≥ 7 (n = 54-62).

Фиг. 31c. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов BL с количеством CAG-повторов <44 на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31c.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	37	37	38	42	29
Исходный уровень	7,4	7,9	8,5	8,3	7,9
Δ к плацебо		0,6	0,43	0,79	0,38
р-значение		0,056	0,1707	0,0102	0,2643

Фиг. 31d. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов с BL TFC ≥ 9 или количеством CAG-повторов <44 на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31d.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	56	56	53	52	49
Исходный уровень	8,5	8,8	8,9	8,7	9,1
Δ к плацебо		0,56	0,18	0,67	0,38
р-значение		0,0321	0,5069	0,0117	0,1665

Фиг. 31e. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов BL с количеством CAG-повторов <44 И 1-х 3 Qs BL TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31e.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	29	29	32	37	22
Исходный уровень	8	8,7	9	8,6	8,6
Δ к плацебо		0,73	0,47	0,71	0,48
р-значение		0,0469	0,1952	0,0405	0,2324

Фиг. 31f. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов BL с количеством CAG-повторов <44 ИЛИ 1-х 3 Qs BL TMS на 26 неделе (исходный TMS в первых 3 квартилях). В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31f.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	69	65	66	66	68
Исходный уровень	8,1	8,4	8,3	8,3	8,5
Δ к плацебо		0,36	0,18	0,52	0,51
р-значение		0,1493	0,4727	0,0349	0,0379

Фиг. 31g. Изменение относительно исходного балла в «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов со средним значением BL TFC ИЛИ количеством CAG-повторов <44 на 26 неделе, или 1-х 3 Qs BL TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31g.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	71	67	66	66	69
Исходный уровень	8,2	8,5	8,3	8,3	8,5
Δ к плацебо		0,36	0,21	0,55	0,53
р-значение		0,1423	0,3863	0,0244	0,0289

Фиг. 31h. Изменение относительно исходного балла «UHDRS: Общая функциональная способность» для пациентов с BL TFC ≥ 9 или 1-х 3 Qs BL TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 31h.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	30	32	34	31	29
Исходный уровень	10,3	10,5	10,4	10,3	10,9
Δ к плацебо		0,69	0,01	0,54	0,6
р-значение		0,0601	0,9741	0,1371	0,1136

Фиг. 32. График, показывающий изменения по сравнению с исходным уровнем баллов «TFC: Финансы и ADL» за 26 недель для обработки с применением придопидина и плацебо. Данные для 112,5 мг два раза в сутки показаны на верхней строке в этом графике, а данные для плацебо показаны в нижней строке на этом графике. Разница в р-значении 112,5 мг придопидина два раза в сутки при сравнении с плацебо составила 0,4382 на 4 неделе, 0,6636 на 12 неделе, 0,4437 на 20 неделе и 0,0125 на 26 неделе. Увеличение изменений в «TFC: Финансы и ADL» указывает на уменьшение ухудшения функциональной способности.

Фиг. 33a, 33b и 33c. изменение по сравнению с исходным уровнем баллов TFC у пациентов с HD, получавших придопидин. Дозы на 12 неделе (фиг. 33a), на 20 неделе (фиг. 33b) и на 26 неделе (фиг. 33c). Скорректированный балл означает $\pm$ SE изменения в TFC для полного аналитического набора.

Фиг. 34a, 34b и 34c. изменение по сравнению с исходным уровнем баллов «TFC: Финансы и ADL» у пациентов с HD, получавших придопидин. Дозы на неделе 12 (34a), 20 неделе (34b) и неделе 26 (34c). Скорректированный балл означает $\pm$ SE изменения в «TFC: Финансы и ADL» для полного аналитического набора.

Фиг. 35a-35s представляют собой гистограммы, показывающие изменения по сравнению с исходными баллами «UHDRS TFC: Финансы» и «UHDRS TFC: Финансы и ADL» в 26- и 52-недельных группах пациентов в соответствии с квартилями.

Фиг. 35a. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов 1-й Q TMS (первая наименее тяжелая четверть TMS) на 26 неделе. В приведенной ниже таблице представлены р-значения, соответствующие фиг. 35a. Значительное улучшение «TFC: Финансы» у пациентов с первой наименее тяжелой четвертью TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	21	24	20	25	15
Исходный уровень	2,2	2,1	2,3	2,2	2,6
Δ к плацебо		0,38	0,27	0,26	0,63
р-значение		0,0347	0,1556	0,1336	0,0038

Фиг. 35b. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов с 1-й Q TMS на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35b. Тенденция к улучшению «TFC: Финансы» наблюдалась у пациентов с первой наименее тяжелой четвертью TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	21	24	20	25	15
Исходный уровень	2,2	2,1	2,3	2,2	2,6
Δ к плацебо		0,43	0,25	0,21	0,32
р-значение		0,0673	0,3084	0,3653	0,2369

Фиг. 35c. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов с 1-х 2Qs TMS (первые две наименее тяжелых четверти TMS) на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35c. Тенденция к улучшению «TFC: Финансы» наблюдалась у пациентов первых двух наименее тяжелых четвертей TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	42	44	39	40	43
Исходный уровень	2	2,1	2,2	2,1	2,1
Δ к плацебо		0,33	0,04	0,14	-0,06
р-значение		0,0566	0,8406	0,4275	0,7529

Фиг. 35d. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов с 1-х 2Qs TMS на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35d. Значительное улучшение «TFC: Финансы» наблюдалось у пациентов первых двух наименее тяжелых четвертей TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	42	44	39	40	43
Исходный уровень	2	2,1	2,2	2,1	2,1
Δ к плацебо		0,29	0,15	0,23	0,2
p-значение		0,0299	0,2941	0,0994	0,1432

Фиг. 35е. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов с 1-х 3Qs TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35е. Тенденция к улучшению «TFC: Финансы» у пациентов первых трех наименее тяжелых четвертей TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	58	59	62	58	62
Исходный уровень	1,8	2	1,9	1,9	2
Δ к плацебо		0,12	0,03	0,22	0,26
p-значение		0,315	0,8115	0,0665	0,0323

Фиг. 35f. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы» для пациентов с TMS 1-х 3Qs на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35f. Значительное улучшение «TFC: Финансы» наблюдалось у пациентов первых трех наименее тяжелых четвертей TMS, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	58	59	62	58	62
Исходный уровень	1,8	2	1,9	1,9	2
Δ к плацебо		0,39	0,01	0,17	0,05
p-значение		0,0072	0,97	0,2295	0,7396

Фиг. 35g. Изменение по сравнению с исходным баллом «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с BL TFC ≥ 9 на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35g. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, и имеющих исходный уровень TFC, больший или равный 9, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	32	34	34	32	31
Исходный уровень	5,2	5,1	5,4	5,4	5,4
Δ к плацебо		0,53	0,23	0,51	0,57
p-значение		0,0143	0,2874	0,0197	0,0109

Фиг. 35h. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов BL с количеством CAG-повторов > 44 , на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35h. Значительное улучшение «TFC:

Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, и имеющих более 44 CAG-повторов в своем гене htt, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	37	37	38	42	29
Исходный уровень	3,7	4,1	4,2	4,2	4,1
Δ к плацебо		0,55	0,21	0,67	0,47
р-значение		0,017	0,3497	0,0026	0,0597

Фиг. 35i. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с BL TFC ≥ 9 и количеством CAG-повторов > 44 на 26 неделе. В таблице ниже представлены р-значения, соответствующие фиг. 35i. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, и имеющих исходный уровень TFC, больший или равный 9 и более 44 CAG-повторов в своем гене htt, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	22	11
Исходный уровень	5,1	5,2	5,5	5,4	5,5
Δ к плацебо		0,74	0,57	0,83	1,02
р-значение		0,0296	0,083	0,0089	0,0094

Фиг. 35j. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с BL TFC ≥ 9 или количеством CAG-повторов > 44 , на 26 неделе. В приведенной ниже таблице представлены р-значения, соответствующие фиг. 35j. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки при введении придопидина, имеющих исходный уровень TFC, больший или равный 9 или более 44 CAG-повторов в своем гене htt, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	56	56	53	52	49
Исходный уровень	4,2	4,5	4,5	4,5	4,7
Δ к плацебо		0,5	0,08	0,52	0,4
р-значение		0,0055	0,6381	0,0039	0,0317

Фиг. 35k. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с количеством CAG-повторов < 44 и BL 1-х 3 Qs TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35k. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, относящихся к первым 3 четвертям исходной TMS и имеющих менее 44 CAG-повторов в своем гене htt, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	29	29	32	37	22
Исходный уровень	4,1	4,6	4,5	4,4	4,6
Δ к плацебо		0,59	0,18	0,6	0,57
р-значение		0,0236	0,4782	0,0145	0,0478

Фиг. 35l. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с BL TFC ≥ 9 и количеством CAG-повторов <44 и -х 3 Qs BL TMS 1 на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35l. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, имеющих исходный уровень TFC, больший или равный 9 и менее чем 44 CAG-повторов в своем гене htt, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	13	15	19	21	10
Исходный уровень	5,1	5,2	5,5	5,3	5,5
Δ к плацебо		0,74	0,57	0,81	1,08
р-значение		0,0315	0,0848	0,0118	0,009

Фиг. 35m. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с BL TFC ≥ 9 и 1-х 3 Qs BL TMS на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35m. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, и имеющих исходный уровень TFC, больший или равный 9 или менее, чем 44 CAG-повторов в своем гене htt, или относящихся к первым трем четвертям исходной TMS, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	30	32	34	31	29
Исходный уровень	5,1	5,1	5,4	5,4	5,5
Δ к плацебо		0,53	0,18	0,45	0,54
р-значение		0,018	0,4039	0,0455	0,0193

Фиг. 35n. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с TMS 1-й Q, на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35n. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, получавших придопидин 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, относящихся к первым трем четвертям исходной TMS, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	21	24	20	25	15
Исходный уровень	4,9	4,8	5	4,8	5,3
Δ к плацебо		0,63	0,5	0,63	1,1
р-значение		0,038	0,1136	0,0342	0,0024

Фиг. 35о. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с TMS 1-й Q на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35о. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, получавшим придопидин 45 мг два раза в сутки, относящихся к первой четверти исходной TMS, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	21	24	20	25	15
Исходный уровень	4,9	4,8	5	4,8	5,3
Δ к плацебо		0,71	0,61	0,57	0,74
р-значение		0,0319	0,0744	0,0762	0,0534

Фиг. 35р. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с TMS 1-х 2 Q на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35р. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, которым вводили 45 мг два раза в сутки придопидина, относящихся к первым двум четвертям исходной TMS, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	42	44	39	40	43
Исходный уровень	4,5	4,7	4,8	4,6	4,7
Δ к плацебо		0,48	0,1	0,26	0,19
р-значение		0,045	0,6867	0,3021	0,4543

Фиг. 35q. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов 1-х 2 Qs TMS на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35q. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, принимавших 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, относящихся к первым двум четвертям TMS, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	42	44	39	40	43
Исходный уровень	4,5	4,7	4,8	4,6	4,7
Δ к плацебо		0,47	0,25	0,47	0,44
р-значение		0,0294	0,255	0,0326	0,0433

Фиг. 35г. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов с TMS 1-х 3-х Qs на 26 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35г. Никакого значительного улучшения «TFC: Финансы и ADL» не наблюдалось у пациентов, получавшим придопидин, относящихся к первым трем четвертям TMS, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	58	59	62	58	62
Исходный уровень	4,3	4,5	4,3	4,4	4,5

Δ к плацебо		0,18	0,04	0,35	0,41
р-значение		0,3393	0,8205	0,0555	0,0253

Фиг. 35s. Изменение относительно исходного балла «UHDRS TFC: Финансы и ADL» для пациентов 1-х 3 Qs TMS на 52 неделе. В таблице ниже приведены р-значения, соответствующие фиг. 35s. Значительное улучшение «TFC: Финансы и ADL» наблюдалось у пациентов, получавшим придопидина 45 мг два раза в сутки, относящихся к первым трем четвертям TMS, в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	58	59	62	58	62
Исходный уровень	4,3	4,5	4,3	4,4	4,5
Δ к плацебо		0,52	-0,03	0,21	0,09
р-значение		0,0122	0,8661	0,3033	0,6679

Фиг. 36a и 36b. Общая информация о Нажатии пальцами (количественные измерения моторной активности при нажатии). На фиг. 36a показан рисунок руки объекта с клавишей. На фиг. 36b показаны нормальные и абберантные измерения нажатия.

Фиг. 37a и 37b. Количественная оценка двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте: хорошо проверенная объективная мера. (Bechtel 2010).

Фиг. 38. Количественная оценка двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте: Скорость-Частота. Прием 90 мг придопидина два раза в сутки продемонстрировал последовательное улучшение по сравнению с исходным уровнем. Данные для 90 мг два раза в сутки показаны в верхней строке на этом графике, а данные для плацебо показаны в нижней строке на этом графике. Разница в р-значении 90 мг два раза в сутки от плацебо составила 0,0259 на 4 неделе, 0,0365 на 12 неделе и 0,0056 26 неделе. Увеличение скорости теппинга указывает на улучшение. Единицей измерения оси Y является частота (Гц).

Фиг. 39a и 39b. Скорость и интервалы между нажатиями (IOI) для количественной оценки двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте. Прием 90 мг придопидина два раза в сутки продемонстрировал последовательное и значительное улучшение по сравнению с исходным уровнем для 90 мг два раза в сутки. Данные для 90 мг придопидина показаны нижней строкой на этом графике, а данные для плацебо показаны верхней строкой на этом графике. Разница в р-значении 90 мг придопидина два раза в сутки при приеме плацебо составила 0,0342 на 4 неделе, 0,0368 на 12 неделе и 0,0162 на 26 неделе. Уменьшение интервала между нажатиями указывает на улучшение. Единицей измерения оси Y на фиг. 39a является частота (Гц). На фиг. 39b показано изменение по сравнению с исходным уровнем в Tap-Speed-Inter-Onset-interval-MN-Hand-L (сек) в зависимости от времени (недели) для полного аналитического набора.

Фиг. 39с. Улучшение объективных фармакодинамических показателей контроля

двигательной активности: изменение по сравнению с исходным уровнем Q-Motor: Tap-Speed-Inter-Onset-interval-MN-Hand (с), 52 недели FAS. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 39с. Тенденция к улучшению была отмечена у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	0,4065	0,4154	0,4608	0,4029	0,4366
Δ к плацебо		-0,0402	0,0152	-0,0064	-0,017
р-значение		0,1956	0,6063	0,8258	0,5689

Фиг. 39d. Улучшение объективных фармакодинамических показателей контроля двигательной активности: изменение по сравнению с исходным уровнем Q-Motor: Tap-Speed-Inter-Onset-interval-MN-Hand (с), 52 недели у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин. В таблице ниже представлены данные и з-значения, соответствующие фиг. 39d. Тенденция к улучшению была отмечена во всех группах обработки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	0,3725	0,3605	0,3983	0,3789	0,4056
Δ к плацебо		-0,0351	-0,0464	-0,0291	-0,022
р-значение		0,1347	0,0449	0,2039	0,3509

Фиг. 39е. Улучшение объективных фармакодинамических показателей контроля двигательной активности, изменение по сравнению с исходным уровнем Q-Motor: Pro-Sup-Frequency-MN-Hand (Гц), 52 недели FAS. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 39е. Тенденция к улучшению была отмечена у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	1,6686	1,7789	1,7255	1,7505	1,7251
Wk52 Δ к плацебо		0,0599	-0,0124	-0,0087	0,0127
р-значение		0,3122	0,8278	0,8763	0,8261

Фиг. 39f. Улучшение объективных фармакодинамических показателей контроля двигательной активности, изменение по сравнению с исходным уровнем Q-Motor: Pro-Sup-Frequency-MN-Hand (Hz), 52 недели у пациентов с HD1 и HD2, принимавших придопидин. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 39f. Тенденция к улучшению была отмечена у пациентов, получавших 45 мг два раза в сутки.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	1,77	1,8513	1,8928	1,8658	1,841

Wk52 Δ к плацебо		0,1195	0,0548	0,0575	0,08
p-значение		0,0692	0,3996	0,3709	0,229

Фиг. 40a. Изменение относительно исходного уровня Шкалы анализа батарей когнитивных способностей: переработанного теста вербального научения Хопкинса (СAB HVLT-R) для пациентов на 26 неделе. В таблице ниже приведены p-значения, соответствующие фиг. 40a. У пациентов, которым вводили придопидин, в течение 26 недель не наблюдалось значительного улучшения балла СAB HVLT-R.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	19,3	19,5	20,3	19,4	19,1
Δ к плацебо		-0,53	0,15	-0,73	-0,47
p-значение		0,5837	0,8758	0,4384	0,6217

Фиг. 40b. Изменение относительно исходного уровня анализа батарей когнитивных способностей: переработанного теста вербального научения Хопкинса (СAB HVLT-R) для пациентов на 52 неделе. В таблице ниже приведены p-значения, соответствующие фиг. 40b. Тенденция к улучшению балла СAB HVLT-R наблюдалась у пациентов, принимавших 45 мг два раза в сутки при назначении придопидина.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	19,3	19,5	20,3	19,4	19,1
Δ к плацебо		-2,21	-2,74	-1,07	-2,19
p-значение		0,0517	0,0148	0,3265	0,0562

Фиг. 41a. Изменение относительно исходного уровня Шкалы анализа батарей когнитивных способностей (СAB): теста с построением маршрута для пациентов на 26 неделе. В таблице ниже приведены p-значения, соответствующие фиг. 41a. Значимого улучшения балла «СAB: Тест с построением маршрута» не наблюдалось у пациентов, принимавших придопидин, в течение 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	-184,7	-181,6	-182,2	-185	-178,9
Δ к плацебо		-0,95	-3,03	-6,64	2,97
p-значение		0,8773	0,6211	0,2713	0,6283

Фиг. 41b. Изменение относительно исходного уровня Шкалы анализа батарей когнитивных способностей (СAB): теста с построением маршрута для пациентов на 52 неделе. В таблице ниже приведены p-значения, соответствующие фиг. 41b. Тенденция к улучшению балла «СAB: Тест с построением маршрута» наблюдалась у пациентов, принимавших придопидин в течение 52 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	-184,7	-181,6	-182,2	-185	-178,9
Δ к плацебо		-13,56	-7,54	-12,48	2,01
p-значение		0,0773	0,3266	0,0913	0,7951

Фиг. 41с. Изменение относительно исходного уровня Шкалы анализа батарей когнитивных способностей (СAB): теппинг в заданном темпе при частоте 3 Гц, через 26 недель. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 41с.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	5,935	6,035	5,027	4,943	5,572
Δ к плацебо		0,4736	-0,041	0,1975	0,9515
p-значение		0,4081	0,9441	0,7276	0,0937

Фиг. 41d. Изменение относительно исходного уровня Шкалы анализа батарей когнитивных способностей (СAB): теппинг в заданном темпе при частоте 3 Гц, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 41d.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	5,935	6,035	5,027	4,943	5,572
Δ к плацебо		1,3234	0,3701	0,2659	0,1523
p-значение		0,0402	0,5681	0,6681	0,8152

Фиг. 42. Ежегодные темпы ухудшения (ось Y) в TFC выше на ранних стадиях заболевания (Marder 2000).

Фиг. 43а. Среднее изменение по сравнению с исходным TFC в группах плацебо (1) открытое дополнительное исследование придопидина (ACR16) при симптоматическом лечении болезни Гентингтона (OPEN-HART) (n = 50), (2) Коэнзим Q10 И ремацемид: Оценка при HD (CARE-HD) (n = 80) (Kieburts 2001) и (3) коэнзим Q10 при болезни Гентингтона (HD) (2CARE) (n = 213): изменение балла TFC по сравнению с исходным уровнем (когорты неподобранных пациентов). Круг за 12-месячными пунктами отражает разницу в ~ 1 пункт, наблюдаемую в скорости ухудшения функциональной способности у пациентов в OPEN-HART, получавших придопидин.

Фиг. 43b. Изменение относительно исходного балла TFC, нанесенного на график относительно времени на 52 неделе у объектов с HD1 и HD2, получавших придопидин (n = 54-62) в исследовании PRIDE-HD. Темная линия с ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг дважды в день, линия с треугольником представляет 67,5 мг дважды в день, линия с серым ромбом представляет 90 мг дважды в

день, линия с квадратом представляет 112,5 мг дважды в день. Ось Y представляет изменение от исходного уровня баллов TFC, ось X представляет время обработки в неделях.

Фиг. 44а-44с представляют собой графики, которые демонстрируют множественные конечные критерии оценки, связанные со способностью передвигаться, демонстрирующие тенденции в пользу придопидина на ранних стадиях HD (у пациентов 1-2 стадии). Данные для TMS показали сильный эффект плацебо. Тенденция к улучшению TMS наблюдалась через 52 недели.

Фиг. 44а. «UHDRS TMS: Походка»: ранняя стадия HD через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 44а.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	0,9	1,1	1	1,1	1
Wk52 Δ к плацебо		-0,21	-0,17	-0,17	-0,06
р-значение		0,0855	0,168	0,1521	0,628

Фиг. 44b. Тест на время «Встать и идти» (с). Пациенты с HD1 и HD2, принимавшие придопидин, на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 44b.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	10	11,7	9,7	9,8	9,8
Wk52 Δ к плацебо		-1,61	-1,64	-1,46	-0,96
р-значение		0,1348	0,1369	0,171	0,3827

Фиг. 44с. Walk-12 улучшен у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 44с.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	21,2	6,3	12,3	17,7	13
Δ к плацебо		-5,86	-8,57	-13,6	-4,13
р-значение		0,3018	0,1032	0,0193	0,4534

Фиг. 44d и 44е. HD, 26 и 52 недели, соответственно. Пациенты с HD1, получавшие придопидин, «Непроизвольные движения: общая максимальная хорея (ТМС)».

В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 44d.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	12	17	17	11	18
Δ к плацебо		-1,4	-2,07	-2,52	-1,08
р-значение		0,1805	0,0438	0,0271	0,2932

В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 44е.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	12	17	17	11	18
Δ к плацебо		-0,93	-0,13	-2,43	0,88
p-значение		0,5315	0,931	0,1313	0,5622

Фиг. 45a-45b. Фиг. 45. Изменение относительно исходного балла TMS, построенное в зависимости от времени в полном аналитическом наборе TMS, нанесенном в зависимости времени в PRIDE-HD. Данные копируют предыдущие данные по изменениям относительно исходного уровня TMS, поскольку изменения относительно исходных значений были похожи на HART и MermaiHD. Уменьшение изменения TMS относительно исходного уровня указывает на улучшение. Ось Y представляет изменение относительно исходного уровня TMS относительно исходного уровня, ось X представляет время обработки в неделях. Фиг. 45b. Изменение относительно исходного уровня TMS, нанесенного на график относительно времени для пациентов с HD1. Линия с темным ромбом обозначает плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником обозначает 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом обозначает 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом обозначает 112,5 мг два раза в сутки. 45 мг два раза в сутки показывает улучшение балла TMS через 52 недели. Ось Y представляет изменение относительно исходного уровня TMS относительно исходного уровня, ось X представляет время обработки в неделях.

На фиг. 46a-46v и 47a-47y показаны данные модифицированного теста физической работоспособности (mPPT), связанные с передвижением. Таблица под каждым графиком содержит данные и p-значения, соответствующие графику.

Фиг. 46a. Изменение относительно исходного общего балла mPPT, полный аналитический набор с 4 недели обработки до 52 недели. mPPT количественно оценивает эффективность пациента в физических и функциональных задачах с использованием стандартизированного теста из 9 пунктов. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки. Введение 45 мг два раза в сутки показывает улучшение балла mPPT через 52 недели. Ось Y представляет изменение от исходного уровня mPPT от исходного уровня, ось X представляет время лечения в неделях.

Фиг. 46b. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем, полный аналитический набор, 26 неделя. В таблице ниже представлены данные и p-значения, соответствующие фиг. 46b.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	25,5	24,9	26,1	25,7	25,7
Δ к плацебо		0,04	-0,07	-0,01	0,29
р-значение		0,9462	0,8968	0,9853	0,6063

Фиг. 46с. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем, полный аналитический набор, 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46с.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	25,5	24,9	26,1	25,7	25,7
Δ к плацебо		0,46	0,17	-0,33	-0,47
р-значение		0,5541	0,8284	0,661	0,5482

Фиг. 46d. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших придопидин, с исходным уровнем TFC <7, 26 недель. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46d.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	21,5	21,4	23,3	23,1	21,3
Δ к плацебо		0,9	-0,85	-0,73	-0,33
р-значение		0,5266	0,5247	0,5786	0,802

Фиг. 46е. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин, на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46е.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	26,6	25,9	27,4	26,9	27,5
Δ к плацебо		-0,24	0,59	0,46	0,79
р-значение		0,6903	0,3296	0,4429	0,1889

Фиг. 46f. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов HD1, получавших придопидин, с исходным уровнем TFC <7, 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46f.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	21,5	21,4	23,3	23,1	21,3
Δ к плацебо		1,57	-1,37	-2,73	-0,49
р-значение		0,4267	0,4515	0,1288	0,7822

Фиг. 46g. Общий балл mPPT - изменение по сравнению с исходным уровнем у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин, 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46g.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	26,6	25,9	27,4	26,9	27,5
Δ к плацебо		0,15	1,04	0,88	-0,26
р-значение		0,8564	0,2087	0,2728	0,7532

Фиг. 46h. Изменение относительно исходного балла общего балла mPPT у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 26 недель. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46h.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	28,1	30,1	28,7	27,8	30,2
Δ к плацебо		-1,31	-0,2	0,81	0,03
р-значение		0,2537	0,8574	0,5048	0,9789

Фиг. 46i. Изменение относительно исходного уровня общего балла mPPT у пациентов с HD2, получавших придопидин, через 26 недель. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46i.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	26,3	24,1	26,8	26,7	26,3
Δ к плацебо		-0,07	0,68	0,35	0,85
р-значение		0,9231	0,3603	0,6191	0,242

Фиг. 46j. Изменение относительно исходного уровня общего балла mPPT у пациентов с HD, получавших придопидин, BL, стадии 3-5 (TFC 0-6), через 26 недель. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46j.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	21,5	21,4	23,3	23,1	21,3
Δ к плацебо		0,9	-0,85	-0,73	-0,33
р-значение		0,5266	0,5247	0,5786	0,802

Фиг. 46k. Изменение относительно исходного уровня общего балла mPPT у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46k.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	28,1	30,1	28,7	27,8	30,2
Δ к плацебо		0,76	0,45	1,11	0,08
р-значение		0,5292	0,7013	0,388	0,9456

Фиг. 46l. Изменение относительно исходного балла общего балла mPPT у пациентов с HD2, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46l.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	26,3	24,1	26,8	26,7	26,3
Δ к плацебо		-0,39	1	0,71	-0,65
р-значение		0,7028	0,3539	0,4672	0,5427

Фиг. 46m. Изменение относительно исходного уровня общего балла mPPT у пациентов с HD, получавших придопидин, BL, стадия 3-5, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46m.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	21,5	21,4	23,3	23,1	21,3
Δ к плацебо		1,57	-1,37	-2,73	-0,49
р-значение		0,4267	0,4515	0,1288	0,7822

Фиг. 46n. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Статичное равновесие стоя», полный аналитический набор с 4 недели обработки по 52 недели. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 46o. Баллы «mPPT: Статичное равновесие стоя», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46o.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,1	2,9	2,9	3,1	3
Δ к плацебо		0,07	-0,2	-0,1	0,05
р-значение		0,6768	0,2154	0,5123	0,7294

Фиг. 46p. Баллы «mPPT: Статичное равновесие стоя», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46p.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,1	2,9	2,9	3,1	3
Δ к плацебо		-0,15	-0,19	-0,14	-0,12
р-значение		0,4019	0,3018	0,435	0,5024

Фиг. 46q. график, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Вставание со стула», полный аналитический набор с 4 недели обработки по 52 неделю. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг

два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 46г. Баллы «mPPT: Вставание со стула», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46г.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,5	2,6	2,8	2,8	2,6
Δ к плацебо		0,05	0,01	0,01	0,12
р-значение		0,7238	0,9436	0,9222	0,3883

Фиг. 46с. Баллы «mPPT: Вставание со стула», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 46с.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,5	2,6	2,8	2,8	2,6
Δ к плацебо		-0,05	-0,1	-0,31	-0,12
р-значение		0,7501	0,5267	0,0414	0,4515

Фиг. 46т. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: поднять и поставить книгу на полку», полный аналитический набор с 4-й недели обработки до 52-й недели. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 46и. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: поднять и поставить книгу на полку», полный аналитический набор на 26 неделе.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,4	2,6	2,6	2,7
Δ к плацебо		0,14	0,1	0,04	0,14
р-значение		0,2277	0,3649	0,6982	0,2057

Фиг. 46v. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: поднять и поставить книгу на полку», полный аналитический набор на 52 неделе.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,4	2,6	2,6	2,7
Δ к плацебо		0,25	0,17	0,22	0,12
р-значение		0,0755	0,224	0,1116	0,3956

Фиг. 47а. График, показывающий Изменение относительно исходного уровня в «mPPT: Надеть и снять куртку», полный аналитический набор с 4 недели обработки до 52 недели. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком

представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47b. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Надеть и снять куртку», полный аналитический набор через 26 недель.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,2	2,1	2,3	2,3	2,2
Δ к плацебо		-0,22	0,17	-0,01	-0,03
p-значение		0,1319	0,2355	0,9331	0,8307

Фиг. 47c. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Надеть и снять куртку», полный аналитический набор на 52 неделе.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,2	2,1	2,3	2,3	2,2
Δ к плацебо		0,2	0,21	0,08	-0,18
p-значение		0,2306	0,1943	0,615	0,2614

Фиг. 47d. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в «mPPT: Подобрать пенни с пола», полный аналитический набор с 4 недели обработки по 52 неделю. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47e. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подобрать пенни с пола», полный аналитический набор через 26 недель. В таблице ниже представлены данные и p-значения, соответствующие фиг. 47e.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,7	2,8	2,6	2,7
Δ к плацебо		-0,13	0,14	0,1	0,07
p-значение		0,2702	0,2404	0,3764	0,5559

Фиг. 47f. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подобрать пенни с пола», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и p-значения, соответствующие фиг. 47f.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,7	2,8	2,6	2,7

Δ к плацебо		0,04	0,09	0,14	0,07
р-значение		0,7523	0,5148	0,3007	0,5939

Фиг. 47g. График, показывающий изменение относительно исходного уровня «mPPT: Поворот на 360 градусов», полный аналитический набор с 4 недели обработки по 52 неделю. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47h. Изменение от исходного уровня баллов «mPPT: Поворот на 360 градусов», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47h.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,2	3,2	3,1	3	3,1
Δ к плацебо		0,12	-0,06	0,12	0,2
р-значение		0,557	0,7586	0,5746	0,3518

Фиг. 47i. Изменение от исходного уровня баллов «mPPT: Поворот на 360 градусов», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47i.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,2	3,2	3,1	3	3,1
Δ к плацебо		-0,12	-0,1	0,04	-0,08
р-значение		0,636	0,6733	0,8805	0,7413

Фиг. 47j. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Ходьба на 50 футов», полный аналитический набор с 4 недели обработки по 52 неделю. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47k. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Ходьба на 50 футов», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47k.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,3	3,2	3,3	3,4	3,3
Δ к плацебо		-0,02	0	-0,1	-0,17
р-значение		0,8367	0,9738	0,3331	0,0945

Фиг. 47l. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Ходьба на 50

футов», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47l.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,3	3,2	3,3	3,4	3,3
Δ к плацебо		-0,03	0,15	-0,23	-0,15
р-значение		0,8302	0,3032	0,1087	0,3004

Фиг. 47m. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету», полный аналитический набор на с 4-й недели обработки по 52-й недели. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47n. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47n.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,6	2,7	2,6	2,8
Δ к плацебо		0,08	0,11	0,15	0,16
р-значение		0,5139	0,3671	0,2061	0,1912

Фиг. 47o. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47o.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	2,6	2,6	2,7	2,6	2,8
Δ к плацебо		0,26	0,13	0,08	0,11
р-значение		0,0896	0,4116	0,6043	0,4606

Фиг. 47p. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету» у пациентов с HD поздней стадии, получавших придопидин, с BL TFC <7, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47p.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	2,5	2,5	2,4	2,3	2,5
Δ к плацебо		0,19	-0,3	-0,26	-0,15
р-значение		0,5914	0,3609	0,4198	0,6539

Фиг. 47q. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по

одному лестничному пролету» у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47q.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	2,7	2,6	2,8	2,7	2,9
Δ к плацебо		0,27	0,3	0,22	0,23
р-значение		0,1076	0,0769	0,1955	0,1771

Фиг. 47г. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету» у пациентов с HD1, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47г.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	12	17	17	11	18
Исходный уровень	2,7	3,2	2,7	2,9	3,2
Δ к плацебо		-0,02	0,01	-0,06	0,18
р-значение		0,9539	0,9627	0,86	0,5277

Фиг. 47с. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету» у пациентов с HD2, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47с.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	50	42	37	45	40
Исходный уровень	2,7	2,3	2,9	2,7	2,8
Δ к плацебо		0,35	0,34	0,28	0,23
р-значение		0,0958	0,1189	0,1482	0,2731

Фиг. 47t. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету» у пациентов с поздней стадией HD, получавших придопидин, с BL TFC 0-6, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47t.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	2,5	2,5	2,4	2,3	2,5
Δ к плацебо		0,19	-0,3	-0,26	-0,15
р-значение		0,5914	0,3609	0,4198	0,6539

Фиг. 47u. График, показывающий изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по лестнице (вверх и вниз)», дает полный аналитический набор, начиная с 4-й недели обработки по 52-й неделю. Линия с темным ромбом представляет плацебо; линия с незакрашенным кружком представляет 45 мг два раза в сутки, линия с треугольником представляет 67,5 мг два раза в сутки, линия с серым ромбом представляет 90 мг два раза в сутки, линия с квадратом представляет 112,5 мг два раза в сутки.

Фиг. 47v. Изменение исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по лестнице

(вверх и вниз)», полный аналитический набор на 26 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47v.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,4	3,5	3,6	3,6	3,7
Δ к плацебо		-0,03	-0,14	-0,08	-0,08
р-значение		0,8134	0,195	0,464	0,4872

Фиг. 47w. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по лестнице (вверх и вниз)», полный аналитический набор на 52 неделе. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47w.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	81	75	79	81	81
Исходный уровень	3,4	3,5	3,6	3,6	3,7
Δ к плацебо		0,17	0,04	-0,04	0,1
р-значение		0,3209	0,8251	0,8282	0,5759

Фиг. 47x. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по лестнице (вверх и вниз)» у пациентов с поздней стадией HD с BL TFC <7 через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47x.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	19	16	25	25	23
Исходный уровень	3,2	3,1	3,4	3,5	3,1
Δ к плацебо		0,72	0,16	-0,36	0,31
р-значение		0,0915	0,6827	0,3305	0,4235

Фиг. 47y. Изменение относительно исходного уровня в баллах «mPPT: Подъем по лестнице (вверх и вниз)», у пациентов с HD1 и HD2, получавших придопидин, через 52 недели. В таблице ниже представлены данные и р-значения, соответствующие фиг. 47y.

	Плацебо	45 мг два раза в сутки	67,5 мг два раза в сутки	90 мг два раза в сутки	112,5 мг два раза в сутки
N	62	59	54	56	58
Исходный уровень	3,5	3,6	3,7	3,6	3,9
Δ к плацебо		-0,01	0,01	0,1	0,07
р-значение		0,9572	0,9614	0,5816	0,7161

Раскрытие изобретения

В данном изобретении предлагается способ поддержания функциональной способности, улучшения функциональной способности или уменьшения ухудшения функциональной способности у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать функциональную способность, улучшать функциональную способность

или уменьшать ухудшение функциональной способности у пациента-человека. В воплощении способ включает поддержание функциональной способности, улучшение функциональной способности или уменьшение ухудшения функциональной способности.

Данное изобретение предлагает способ поддержания функциональной способности, улучшения функциональной способности, снижения скорости ухудшения функциональной способности или замедления скорости ухудшения функциональной способности у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать функциональную способность, улучшать функциональную способность, снижать скорость ухудшения функциональной способности или замедлять скорость функционального ухудшения у пациента-человека. В воплощении способ включает поддержание функциональной способности, улучшение функциональной способности или уменьшение скорости ухудшения функциональной способности.

В воплощении способ включает поддержание функциональной способности. В другом воплощении способ включает улучшение функциональной способности. В некоторых воплощениях функциональная способность сохраняется или улучшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 78 недель, по меньшей мере, 3 года или, по меньшей мере, 5 лет.

В другом воплощении функциональная способность представляет собой общую функциональную способность (TFC), измеренную с помощью «UHDRS-TFC», и пациент-человек имеет улучшение на один (1) или более пунктов в «UHDRS TFC». В некоторых воплощениях пациент-человек имеет улучшение на один (1) или более пунктов в «UHDRS TFC» после 52 недель введения придопидина. В другом воплощении скорость ухудшения функциональной способности составляет менее одного (1) пункта, что измерено с помощью «UHDRS TFC» после 52 недель введения придопидина.

В одном воплощении способ включает уменьшение ухудшения функциональной способности. В другом воплощении способ включает уменьшение ухудшения функциональной способности и (а) фармацевтическую композицию вводят в течение более 26 недель или (b) пациент-человек поражен HD на ранней стадии. В одном воплощении способ включает снижение скорости ухудшения функциональной способности. В другом воплощении способ включает снижение скорости ухудшения функциональной способности и (а) фармацевтическую композицию вводят в течение

более 26 недель или (b) пациент-человек поражен ранней стадией HD. В некоторых воплощениях способ включает уменьшение ухудшения функциональной способности. В некоторых воплощениях ухудшение функциональной способности уменьшается или скорость ухудшения функциональной способности замедляется, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 40%, по меньшей мере, на 50% или, по меньшей мере, на 80%. В другом воплощении скорость ухудшения функциональной способности снижается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 78 недель, по меньшей мере, 3 лет или, по меньшей мере, 5 лет. В другом воплощении скорость ухудшения функциональной способности замедляется, функциональная способность снижается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 78 недель, по меньшей мере, 3 лет или, по меньшей мере, 5 лет.

В одном воплощении функциональная способность представляет собой общую функциональную способность (TFC). Общая функциональная способность может быть измерена с помощью UHDRS-TFC. Общая функциональная способность также может быть измерена с помощью Шкалы функциональной оценки UHDRS (UHDRS-FAS). В одном воплощении функциональная способность сохраняется в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В одном воплощении пациент-человек не имеет ухудшения функциональной способности. В других воплощениях пациент-человек не имеет ухудшения функциональной способности в течение, по меньшей мере, 52 недель.

В изобретении дополнительно предлагается способ замедления клинического прогрессирования HD у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту, страдающему HD, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг, чтобы тем самым замедлить клиническое прогрессирование HD у пациента.

В одном воплощении клиническое прогрессирование HD измеряют по общей функциональной способности. В одном воплощении клиническое прогрессирование HD замедляется, по меньшей мере, на 20%, по меньшей мере, на 30%, по меньшей мере, на 50%, по меньшей мере, на 80% или от 20% до 90%. В другом воплощении клиническое прогрессирование HD замедляется в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере,

мере, 3 лет или, по меньшей мере, 5 лет. В дополнительном воплощении общая функциональная способность измеряется посредством UHDRS-TFC.

Данное изобретение также предоставляет способ уменьшения ухудшения функциональной способности, измеряемый общей функциональной способностью UHDRS, у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом уменьшить ухудшение функциональной способности у пациента-человека, где пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC 11-13.

В одном воплощении ухудшение функциональной способности измеряется с помощью UHDRS-TFC. В другом воплощении способ включает уменьшение ухудшения функциональной способности в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 78 недель, по меньшей мере, 3 лет или, по меньшей мере, 5 лет.

Данное изобретение также обеспечивает способ поддержания, улучшения или уменьшения скорости ухудшения способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию.

Данное изобретение также предоставляет способ поддержания, улучшения или снижения скорости ухудшения способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или фармацевтически приемлемый его соли так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию.

В одном воплощении способность пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию поддерживается, улучшается или снижается скорость ухудшения уменьшается в течение периода, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по

меньшей мере, 78 недель. В одном воплощении способность пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию поддерживается, улучшается или снижается скорость ухудшения в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении способ включает сохранение способности пациента выполнять элементарные действия по самообслуживанию. В одном из воплощений способность выполнять элементарные действия по самообслуживанию измеряется Доменом элементарных действий по самообслуживанию (ADL) из TFC.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения ухудшения способности пациента-человека управлять финансами, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности человека управлять финансами.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или снижения скорости ухудшения способности пациента-человека управлять финансами, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, такую как что пациенту вводят дозу 90-225 мг придопидина посуточно, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности пациента управлять финансами.

В другом воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает ухудшение способности пациента-человека управлять финансами. В одном воплощении способность пациента к управлению финансами сохраняется, улучшается или ухудшение снижается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает скорость ухудшения способности пациента-человека управлять финансами. В одном воплощении способность пациента к управлению финансами сохраняется, улучшается или скорость ухудшения снижается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В одном воплощении способ включает сохранение способности пациента управлять финансами. В другом воплощении способ включает улучшение способности пациента управлять финансами. В некоторых воплощениях

способность управлять финансами измеряется Доменом управления финансами из TFC.

В одном воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает скорость ухудшения способности пациента-человека выполнять домашние дела. В другом воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает ухудшение способности пациента-человека выполнять работу по дому.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения ухудшения способности человека выполнять домашние дела, включающий периодическое пероральное введение нуждающемуся человеку, следовательно, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать ухудшение способности человека выполнять домашние дела.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или снижения скорости ухудшения способности пациента-человека выполнять домашние дела, включающий периодическое пероральное введение нуждающемуся в этом пациенту-человеку фармацевтической композиции, следовательно, фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль таким образом, что пациенту вводят дозу 90-225 мг придопидина посуточно, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности пациента выполнять домашние дела.

В одном воплощении способность выполнять домашние дела измеряется Доменом домашние дела из UHDRS TFC. В другом воплощении способность человека выполнять домашние дела сохраняется или улучшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении способ включает поддержание способности пациента выполнять домашние дела. В одном воплощении способ включает улучшение способности пациента выполнять домашние дела. В другом воплощении способность пациента-человека выполнять работу по дому поддерживается или улучшается, или скорость ухудшения уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В дополнительном воплощении способность пациента-человека выполнять домашние дела поддерживается или улучшается, или снижение уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В одном воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает скорость ухудшения уровня ухода пациента-человека. В другом воплощении введение дополнительно поддерживает, улучшает или уменьшает ухудшение уровня ухода пациента-человека.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения ухудшения уровня ухода пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать ухудшение уровня ухода пациента.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения скорости ухудшения уровня ухода пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения уровня ухода пациента-человека.

В воплощении уровень ухода измеряется Доменом уровня ухода из TFC. В другом воплощении уровень ухода пациента-человека поддерживается, улучшается или скорость ухудшения уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении уровня ухода пациента-человека поддерживается, улучшается или ухудшение уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении способ включает поддержание уровня ухода пациента-человека.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 135-225 мг придопида посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180-225 мг придопида посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопида посуточно, пациенту вводят дозу 135 мг придопида посуточно, пациенту вводят дозу 180 мг придопида посуточно или пациенту вводят дозу 225 мг придопида посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг придопида посуточно, пациенту вводят дозу 180 мг придопида посуточно или пациенту вводят дозу 225 мг придопида посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопида посуточно или пациенту вводят дозу 225 мг придопида посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг

придопидина посуточно, пациенту вводят дозу 135 мг придопидина посуточно или пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно в единичных дозах по 45 мг два раза в сутки. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг придопидина посуточно. В другом воплощении дозу 135 мг придопидина вводят пациенту посуточно в единичных дозах по 67,5 мг два раза в сутки. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении дозу 180 мг придопидина вводят пациенту посуточно в единичных дозах по 90 мг два раза в сутки. В другом воплощении пациенту вводят дозу 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении дозу 225 мг придопидина вводят пациенту посуточно в единичных дозах 112,5 мг два раза в сутки.

В изобретении, кроме того, предлагается способ уменьшения дистонии или поддержания уровня дистонии у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы пациенту вводили дозу 90-225 мг придопидина посуточно, чтобы таким образом уменьшить дистонию или поддерживать уровень дистонии у пациента-человека.

В одном воплощении дистонию измеряют по шкале «UHDRS TMS: Дистония». В другом воплощении уровень дистонии у пациента-человека снижается или поддерживается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недели или, по меньшей мере, 78 недель.

В некоторых воплощениях дистония представляет собой дистонию конечностей.

В изобретении также предлагается способ лечения дистонии конечностей у нуждающегося в этом пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, с тем, чтобы тем самым лечить дистонию конечностей у человека. Во многих воплощениях (a) фармацевтическую композицию вводят в течение более 26 недель или (b) титрационную дозу в количестве, отличном от предполагаемой дозы, вводят в течение периода времени в начале периодического введения или (c) пациент-человек страдает от ранней стадии HD.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 135-225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении доза 135 мг придопидина вводится пациенту посуточно, доза 135 мг придопидина вводится пациенту посуточно, доза 180 мг придопидина вводится пациенту посуточно, или доза 225 мг придопидина вводится пациенту посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг придопидина посуточно, пациенту вводят дозу

180 мг придопидина посуточно или пациенту вводят дозу 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно или пациенту вводят дозу 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно.

В другом воплощении фармацевтическую композицию вводят в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, более, чем 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 54 недель, по меньшей мере, 78 недель, по меньшей мере, 104 недель или более. В другом воплощении лечение дистонии конечностей включает предотвращение замедления, уменьшение амплитуды или ухудшение способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращение замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук» у пациента-человека.

Данное изобретение также обеспечивает способ предотвращения замедления, уменьшения амплитуды или ухудшения способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращения замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук» пациентом-человеком с HD, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, включающей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы таким образом предотвратить замедление, уменьшение амплитуды или нарушение способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвратить замедление или нерегулярное выполнение теста «Пронация-супинация рук» у пациента-человека.

В другом воплощении лечение дистонии конечностей включает предотвращение нарушения способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращение замедления или нерегулярного выполнения теста «Q-Motor: Pro-Sup-Frequency-MN-Hand (Hz)». В другом воплощении обработка приводит к улучшению количественной оценки двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте. В другом воплощении лечение включает улучшение интервала между началами импульсов (IOI) для количественной оценки двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте.

В изобретении, кроме того, предлагается способ улучшения или поддержания походки и равновесия у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина

составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или поддержать, походку и равновесие у пациента.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг или 180 мг придопидина посуточно.

Кроме того, предложен способ улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения походки и равновесия у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, поддержать или уменьшить ухудшение походки и равновесия у пациента-человека.

Также предоставлен способ улучшения, поддержания или замедления ухудшения походки и равновесия пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, поддержать или замедлить ухудшение походки и равновесия у пациента-человека.

В одном из воплощений походка и баланс человека измеряются по шкале «UHDRS: походка и равновесие». В некоторых воплощениях походка и равновесие у пациента-человека улучшаются или поддерживаются или ухудшение уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В одном из воплощений походка и баланс человека измеряются по шкале «UHDRS: походка и равновесие». В некоторых воплощениях походка и равновесие пациента-человека улучшаются или поддерживаются или замедляется ухудшение в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

Изобретение также относится к способу улучшения или поддержания независимости пациента-человека, включающему периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или сохранить независимость пациента.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу придопидина 90 мг

посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу придопидина 225 мг посуточно.

В изобретении также предлагается способ улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения независимости пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, сохранить или уменьшить ухудшение независимости пациента.

В изобретении также предлагается способ улучшения, поддержания или замедления ухудшения независимости пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, сохранить или замедлить ухудшение независимости пациента-человека.

В одном воплощении независимость пациента-человека измеряется по шкале «UHDRS: Независимость». В некоторых воплощениях независимость пациента-человека улучшается или поддерживается, или ухудшение замедляется в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В одном воплощении независимость пациента-человека улучшается или поддерживается, или уменьшается ухудшение в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В изобретении также предлагается способ улучшения или поддержания доменов когнитивных функций у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или поддержать домены когнитивных функций пациента-человека. Домены когнитивных функций пациента также могут быть когнитивной деятельностью пациента в различных доменах.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90-180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу придопидина 90 мг, 135 мг или 180 мг посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг или 180 мг придопидина посуточно.

Кроме того, предложен способ улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической

композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, поддержать или уменьшить ухудшение доменов когнитивных функций у пациента-человека. Домены когнитивных функций могут пониматься как когнитивная деятельность пациента в различных доменах.

Кроме того, предложен способ улучшения, поддержания или замедления ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, поддерживать или замедлить ухудшение доменов когнитивных функций у пациента-человека. Домены когнитивных функций могут пониматься как когнитивная деятельность пациента в различных доменах.

Домены когнитивных функций пациента могут быть измерены, например, с помощью анализа батарей когнитивных способностей (CAB). Домены когнитивных функций у пациента-человека также могут быть измерены с помощью переработанного теста вербального научения Хопкинса (HVLТ-R). Домены когнитивных функций у пациента-человека могут быть дополнительно измерены с помощью теппинг-теста в заданном темпе, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) или теста на сопоставление символов и цифр (SDMT). Домены когнитивных функций у пациента-человека могут быть дополнительно измерены с помощью Теста с построением маршрута В (ТМТ-В). В одном воплощении домены когнитивных функций у пациента-человека сохраняются или улучшаются, или ухудшение замедляется в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В некоторых воплощениях замедление ухудшения доменов когнитивных функций пациента-человека включает замедление скорости ухудшения когнитивных способностей. В одном воплощении домены когнитивных функций у пациента-человека сохраняются или улучшаются, или ухудшение уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

Изобретение также относится к способу снижения выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией, у нуждающегося в этом пациента-человека, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг, чтобы таким образом уменьшить выраженность длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у пациента-человека. Во многих воплощениях (а) фармацевтическую композицию вводят

в течение более 26 недель или (b) титрационную дозу в количестве, отличном от предполагаемой дозы, вводят в течение периода времени в начале периодического введения и/или (c) пациент-человек поражен ранней стадией HD.

Выраженность длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у человека, может быть измерена, например, по шкале «UHDRS TMS: Дистония».

Кроме того, предложен способ улучшения или поддержания на неизменном уровне двигательной способности у нуждающегося в этом человека-пациента, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, с тем, чтобы таким образом поддерживать или улучшать двигательные способности у человека-пациента.

Двигательные способности могут быть измерены, например, по шкале «UHDRS TMS», шкале «UHDRS TMS: Без учета хореи» или шкале «UHDRS TMS: Без учета дистонии».

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении двигательная способность поддерживается на неизменном уровне или улучшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель, по меньшей мере, 78 недель.

Изобретение также относится к способу снижения или поддержания на неизменном уровне хореи у нуждающегося в этом пациента-человека, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым снизить или поддержать уровень хореи у человека-пациента.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг или 180 мг придопидина посуточно. Уровень хореи также может быть снижен.

Изобретение также относится к способу уменьшения, поддержания или снижения выраженности хореи у нуждающегося в этом человека-пациента, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким

образом уменьшить, поддерживать или снизить выраженность хореи у пациента-человека.

Изобретение также относится к способу уменьшения, поддержания или уменьшения выраженности хореи у нуждающегося в этом человека-пациента, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом уменьшить, поддерживать или уменьшить выраженность хореи у пациента-человека.

В одном воплощении хорея у пациента-человека улучшается или поддерживается, или уменьшается выраженность в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В одном воплощении хорея у пациента-человека улучшается или поддерживается, или уменьшается выраженность в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. Хорея пациента-человека может быть измерена по шкале «UHDRS TMS: Хорея».

В изобретении, кроме того, предлагается способ улучшения, поддержания, ослабления или уменьшения ухудшения поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить, поддержать, ослабить или уменьшить ухудшение поведения и/или психиатрического состояния пациента.

В одном воплощении способ включает поддержание неизменного уровня поведения и/или психиатрического состояния пациента. В другом воплощении способ включает улучшение поведения и/или психиатрического состояния пациента. В другом воплощении поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека улучшаются, поддерживаются или ухудшение ослабляется или уменьшается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

Поведение и/или психиатрическое состояние пациента может быть измерено по общему баллу «Оценки проблемного поведения» (РВА). Поведение и/или психиатрическое состояние пациента также можно измерить с помощью краткой формы «Оценки проблемного поведения» (РВА-s). Поведение и/или психиатрическое состояние пациента также может быть измерено с помощью «Оценки проблемного поведения» для подавленного настроения. Поведение и/или психиатрическое состояние пациента-

человека также может быть измерено с помощью «Оценки проблемного поведения» на предмет раздражительности. Поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека также может быть измерено с помощью «Оценки проблемного поведения» на предмет отсутствия инициативы или апатии. Поведение и/или психиатрическое состояние пациента также можно измерить с помощью подпункта Апатия краткой формы «Оценки проблемного поведения». Поведение и/или психиатрическое состояние пациента также может быть измерено с помощью «Шкалы оценки апатии» (AES). Поведение и/или психиатрическое состояние пациента может быть измерено с помощью «Оценки проблемного поведения» для обсессивно-компульсивного поведения. Поведение и/или психиатрическое состояние пациента также может быть измерено с помощью «Оценки проблемного поведения» для дезориентированного поведения. В некоторых воплощениях поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека измеряют с помощью подпункта «Апатия» краткой формы «Оценки проблемного поведения» или краткой формы «Оценки проблемного поведения» (PBA-s).

В изобретении также предлагается способ уменьшения или поддержания на неизменном уровне непроизвольных движений пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым уменьшить или поддерживать на неизменном уровне непроизвольные движения человека-пациента.

В одном воплощении непроизвольные движения пациента-человека уменьшаются или поддерживаются на неизменном уровне в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. Непроизвольные движения пациента могут быть измерены по шкале «UHDRS TMS: Непроизвольные движения».

В изобретении, кроме того, предлагается способ улучшения или поддержания на неизменном уровне мобильности пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или поддержать мобильность пациента.

В одном воплощении подвижность пациента-человека улучшается или поддерживается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. Подвижность пациента может быть измерена с помощью теста на время «Встать и идти».

Мобильность пациента также может быть измерена с помощью «Walk-12: Общий балл». Подвижность человека-пациента может быть дополнительно измерена по способности пациента ходить.

В данном изобретении также предлагается способ улучшения или поддержания на неизменном уровне способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, включающий периодическое пероральное введение пациенту-человеку, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или сохранить способность пациента осуществлять задачи на выполнение физической работы.

В одном воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы улучшается или поддерживается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В одном воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью модифицированного теста физической работоспособности (mPPT).

В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Подъем по лестнице». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью общего балла mPPT. В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Статичное равновесие стоя». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Вставание со стула». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: поднять и поставить книгу на полку». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Надеть и снять куртку». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью «mPPT: Подобрать пенни с пола». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Поворот на 360 градусов». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Ходьба на 50 футов». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на

выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Подъем по одному лестничному пролету». В другом воплощении способность пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы измеряется с помощью теста «mPPT: Подъем по лестнице (вверх и вниз)».

В изобретении также предлагается способ улучшения или поддержания на неизменном уровне качества жизни пациента-человека, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым улучшить или поддержать качество жизни пациента.

В одном воплощении качество жизни пациента-человека улучшается или поддерживается в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель. В другом воплощении качество жизни пациента-человека поддерживается на неизменном уровне. В другом воплощении качество жизни пациента-человека измеряют с помощью шкалы качества жизни при болезни Гентингтона (HD-QoL).

В изобретении, кроме того, предлагается способ уменьшения естественного ухудшения общей функциональной способности пациента с HD, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг, чтобы тем самым уменьшить естественное ухудшение общей функциональной способности у человека-пациента. В одном воплощении естественное ухудшение ослабляется на 20-70%, 30% -60% или 35% -45%. В другом воплощении естественное ухудшение ослабляется на 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70%. В одном воплощении естественное ухудшение уменьшается на 0,16-0,56, 0,24-0,48, 0,28-0,36 пункта в год, согласно измерению UHDRS-TFC. В другом воплощении естественное ухудшение уменьшается на 0,16, 0,24, 0,32, 0,4, 0,48 или 0,56 пункта в год, согласно измерению UHDRS-TFC.

Легкие белки нейрофиламентов (NfL) могут использоваться в качестве биомаркера нейродегенерации у пациентов с HD (Byrne 2017). Установлено, что концентрации NfL в плазме увеличиваются при прогрессировании заболевания HD. Таким образом, концентрации NfL в плазме пациентов с HD могут предоставить средства для оценки и прогнозирования повреждения нервной системы у пациентов с HD (Byrne 2017). Кроме того, результаты показывают, что NfL в крови может обеспечить надежную оценку концентрации NfL в CSF (Byrne 2017).

В изобретении, кроме того, предлагается способ поддержания, уменьшения или

снижения увеличения концентрации легкого белка нейрофиламентов у пациента с HD, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза составляла 90-225 мг. Придопидин вводят пациенту посуточно, чтобы таким образом поддерживать, уменьшать или снизить рост концентрации нейрофиламентного белка в организме человека. В одном воплощении рост концентрации легкого белка нейрофиламентов у пациента-человека снижен. В другом воплощении концентрация легкого белка нейрофиламентов у человека сохраняется или уменьшается.

В изобретении, кроме того, предлагается способ прогнозирования клинической чувствительности к терапии придопидином у объекта, страдающего HD, причем способ включает введение количества придопидина и оценку количества легкого белка нейрофиламентов у объекта, чтобы тем самым прогнозировать клиническую чувствительность к придопидину.

В одном воплощении способ дополнительно включает прогнозирование положительной клинической реакции на придопидин, если количество легкого белка нейрофиламентов снижается у объекта после введения придопидина по сравнению с исходным уровнем. В другом воплощении способ дополнительно включает прогнозирование положительной клинической реакции на придопидин, если количество легкого белка нейрофиламентов сохраняется у объекта после введения придопидина относительно исходного уровня. В другом воплощении способ дополнительно включает прогнозирование положительной клинической чувствительности к придопидину, если количество легкого белка нейрофиламентов увеличивается у объекта после введения придопидина. Исходный уровень, в этом абзаце, представляет собой количество легкого белка нейрофиламентов до введения придопидина.

В одном воплощении объект идентифицируется как респондер на придопидин, если количество биомаркера выше контрольного значения. В другом воплощении объект идентифицируется как респондер на придопидин, если количество биомаркера ниже контрольного значения.

В другом воплощении, если объект идентифицирован как респондер на придопидин, объекту после этого вводят фармацевтическую композицию, содержащую придопидин.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг, 180 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг, 135 мг или 225 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 135 мг придопидина

посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 180 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациенту вводят дозу 225 мг придопидина посуточно.

В одном воплощении пациент-человек поражен HD.

В некоторых воплощениях стандартная доза фармацевтической композиции содержит 45, 67,5, 90 или 112,5 мг придопидина.

В одном воплощении фармацевтическую композицию вводят два раза в сутки. В другом воплощении равное количество фармацевтической композиции вводят при каждом введении. В одном воплощении две дозы вводят с интервалом, по меньшей мере, 6 часов, по меньшей мере, 7 часов, по меньшей мере, 8 часов, по меньшей мере, 9 часов, по меньшей мере, 10 часов, по меньшей мере, 11 часов. В некоторых воплощениях фармацевтическую композицию вводят в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В одном воплощении пациент имеет балл UHDRS-TMS ≥ 25 до начала обработки. В другом воплощении пациент имеет балл UHDRS-IS (шкала UHDRS: независимость) ниже 90% перед началом обработки. В другом воплощении пациент имеет количество CAG-повторов в гене гентингина более чем или равное 36. В другом воплощении пациент-человек имеет количество CAG-повторов в гене гентингина более 44. В другом воплощении пациент-человек имеет менее 44 CAG-повторов в гене гентингина. В другом воплощении пациент-человек поражен ранней стадией HD. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC, который больше или равен 9. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC, который больше или равен 7. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 11-13. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 7-10. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 0-6. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который составляет наименее тяжелую четверть от общей популяции пациентов, пораженных HD. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который находится в двух наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, страдающих HD. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который находится в трех наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, пораженных HD. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который находится в трех наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, страдающих HD, или исходный балл TFC, который больше или равен 9. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который

находится в трех наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, страдающих HD, или исходный балл TFC, который больше или равен 9 или имеет меньше, чем 44 CAG-повторов в гене гентингина. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который находится в двух наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, пораженных болезнью Гентингтона. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC, который больше или равен 9 или имеет более 44 CAG-повторов в гене гентингина. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TMS, который составляет три наименее тяжелых четверти от общей популяции пациентов, пораженных HD, или имеет менее 44 CAG-повторов в гене гентингина. В другом воплощении пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC, который больше или равен 9, или исходный балл TMS, который находится в трех наименее тяжелых четвертях всей популяции пациентов, страдающих HD.

В одном воплощении изобретения придопидин представляет собой гидрохлорид придопидина.

В одном воплощении титрующая доза в количестве, отличном от предполагаемой дозы, вводится в течение периода времени в начале периодического введения. В некоторых воплощениях доза титрования составляет половину количества предполагаемой дозы. В другом воплощении титрующая доза вводится за одно введение посуточно, а предполагаемая доза вводится за два приема посуточно. В одном воплощении титрующую дозу вводят за 7-21 или 7-14 дней до введения предполагаемой дозы. В другом воплощении титрующую дозу вводят за 7, 14 или 21 день до введения предполагаемой дозы. Титрационную дозу предпочтительно вводят за четырнадцать дней до введения предполагаемой дозы.

В воплощении, способ дополнительно включает отсутствие ухудшения других симптомов HD у пациента по сравнению с исходным уровнем. В одном воплощении способ дополнительно включает отсутствие ухудшения другого симптома HD по сравнению с пациентом-человеком, которому не вводили придопидин. В другом воплощении симптомы не ухудшаются в течение, по меньшей мере, 12 недель, по меньшей мере, 20 недель, по меньшей мере, 26 недель, по меньшей мере, 52 недель или, по меньшей мере, 78 недель.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при поддержании функциональной способности у пациента-человека, которая должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг. В некоторых

воплощениях функциональная способность включает ADL.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопида при изготовлении лекарственного средства, поддерживающего функциональную способность у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту таким образом, что доза 90-225 мг придопида должна вводиться пациенту посуточно. В некоторых воплощениях функциональная способность включает ADL.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопин, для применения при замедлении клинического прогрессирования HD, измеряемого по общей функциональной способности у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

Настоящее изобретение относится к применению количества придопида при изготовлении лекарственного средства для замедления клинического прогрессирования HD, измеряемого по общей функциональной способности у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В данном документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая придопин, для применения при поддержании способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предлагается применение количества придопида при изготовлении лекарственного средства для использования для поддержания способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопин, для применения при уменьшении дистонии или поддержания уровня дистонии у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг. В некоторых воплощениях дистония включает дистонию конечностей.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества

придопидина при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для уменьшения дистонии или поддержания уровня дистонии у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациентуridoпидина составляла 90-225 мг. В некоторых воплощениях дистония включает дистонию конечностей.

В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащаяridoпидин, для применения при лечении дистонии конечностей у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациентуridoпидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количестваridoпидина при изготовлении лекарственного средства для применения при лечении дистонии конечностей у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациентуridoпидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащаяridoпидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне походки и равновесия у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациентуridoпидина составляла 90-225 мг. В некоторых воплощениях введение замедляет ухудшение походки и равновесия пациента.

В настоящем документе предложено применение некоторого количестваridoпидина при изготовлении лекарственного средства для улучшения или поддержания на неизменном уровне походки и равновесия пациента-человека у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациентуridoпидина составляла 90-225 мг. В некоторых воплощениях введение замедляет ухудшение походки и равновесия пациента.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащаяridoпидин, для применения при улучшении, поддержании или замедлении ухудшения походки и равновесия у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так что доза 90 мгridoпидина составляет для введения пациенту посуточно. В некоторых воплощениях введение замедляет ухудшение походки и равновесия пациента.

В настоящем документе предложено применение некоторого количестваridoпидина при изготовлении лекарственного средства для улучшения, поддержания или замедления ухудшения походки и равновесия у пациента-человека, где лекарственное

средство составлено для периодического перорального введения пациенту. так что пациенту следует вводить дозу 90 мг придопидина посуточно. В некоторых воплощениях введение замедляет ухудшение походки и равновесия пациента.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне независимости пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для улучшения или поддержания на неизменном уровне независимости пациента-человека, причем лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении, поддержании или замедлении ухудшения независимости пациента-человека, причем фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для улучшения или поддержания на неизменном уровне или замедления ухудшения независимости пациента, когда лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне доменов когнитивных функций у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне доменов когнитивных функций у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении, поддержании или замедлении ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при улучшении, поддержании или замедлении ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения в целях снижения выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией, у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для снижения выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией, у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне двигательной способности у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне двигательной способности у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при снижении или поддержании уровня хореи у пациента-

человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества тридопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при снижении или поддержании уровня хореи у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая тридопидин, для применения при уменьшении или поддержании на неизменном уровне или замедлении выраженности хореи у пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества тридопидина при изготовлении лекарственного средства, предназначенного для уменьшения или поддержания или замедления выраженности хореи у пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая тридопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека, где фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества тридопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая тридопидин, для применения при уменьшении или поддержания непроизвольных движений пациента-человека, причем фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту тридопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества

придопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при уменьшении или поддержании на неизменном уровне непроизвольных движений пациента-человека, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне подвижности пациента-человека, причем фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина для изготовления лекарственного средства, предназначенного для улучшения или поддержания на неизменном уровне подвижности пациента-человека, причем лекарственное средство предназначено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

Объект изобретения также предлагает упаковку, включающую:

- а) фармацевтическую композицию, содержащую придопидин; и
- б) инструкции по применению фармацевтической композиции согласно способам по настоящему изобретению.

В данном документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая придопидин, для применения при улучшении или поддержании на неизменном уровне способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, при этом фармацевтическая композиция должна периодически вводиться пациенту перорально, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В настоящем документе предложено применение некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для применения при улучшении или поддержании неизменного уровня способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, при этом лекарственное средство разработано для периодического перорального введения пациенту так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ поддержания или улучшения общей функциональной способности у пациента-человека, страдающего HD, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции,

содержащей придопидин, так, чтобы пациенту вводили дозу 90 или 180 мг придопидина. посуточно, чтобы таким образом поддерживать функциональную способность или улучшать общую функциональную способность у пациента-человека, измеренную посредством UHDRS-TFC, в течение, по меньшей мере, 26 или 52 недель.

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 11-13. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 7-10. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TMS, который находится в двух наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, страдающих HD. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TMS, который составляет три наименее тяжелых четверти от общей популяции пациентов, страдающих HD. В другом воплощении пациент-человек имеет менее 44 CAG-повторов в гене гентингтин.

В изобретении также предлагается способ поддержания или улучшения способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 или 180 мг, чтобы таким образом поддерживать или улучшать способность пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию, измеряемую с помощью домена «UHDRS-TFC: Элементарные действия по самообслуживанию», в течение, по меньшей мере, 26 или 52 недель, где пациент-человек поражен HD.

В одном воплощении введение дополнительно поддерживает или улучшает способность пациента-человека управлять финансами, измеряемую посредством домена «UHDRS-TFC: Управление финансами», в течение, по меньшей мере, 26 или 52 недель.

В изобретении также предлагается способ поддержания или улучшения способности пациента-человека управлять финансами, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы пациенту вводили дозу 90 или 180 мг придопидина посуточно таким образом, чтобы таким образом поддерживать или улучшать способность пациента-человека управлять финансами, что измерялось с помощью домена «UHDRS-TFC: Управление финансами», по меньшей мере, в течение 26 или 52 недель, где пациент-человек поражен HD. .

В одном воплощении пациенту вводят дозу 90 мг придопидина посуточно. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл UHDRS-TFC 11-13. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл UHDRS-TFC 7-10. В другом

воплощении пациент-человек имеет исходный балл TMS, который находится в двух наименее тяжелых четвертях от общей популяции пациентов, страдающих HD. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TMS, который составляет три наименее тяжелых четверти от общей популяции пациентов, страдающих HD.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или скорости снижения способности пациента-человека выполнять домашние дела, измеренную с помощью домена «UHDRS-TFC: Домашние дела», включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащий придопидин так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения способности человека выполнять домашние дела, когда пациент-человек страдает от HD и имеет исходный балл TFC 11-13.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения снижения способности пациента-человека выполнять домашние дела, измеренную с помощью домена «Домашние дела» из UHDRS TFC, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать снижение способности человека выполнять домашние дела, при этом пациент-человек страдает от HD и имеет исходный балл TFC 11-13.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения скорости ухудшения уровня ухода пациента-человека, измеряемого по «UHDRS TFC: Уровень ухода», включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать скорость ухудшения уровня ухода пациента-человека, причем пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC 11-13.

В изобретении также предлагается способ поддержания, улучшения или уменьшения ухудшения уровня ухода пациента-человека, измеряемого по «Уровню ухода» из UHDRS TFC, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом поддерживать, улучшать или уменьшать ухудшение уровня ухода пациента-человека, где пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC 11- 13.

Изобретение также относится к способу улучшения или поддержания на

неизменном уровне походки и равновесия пациента-человека, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы пациенту вводилась доза 90 мг придопидина посуточно, чтобы тем самым улучшать или поддерживать походку и равновесие пациента-человека, измеряемых по «UHDRS: Походка и равновесие», в течение, по меньшей мере, 52 недель, при этом пациент-человек поражен HD и имеет исходный балл TFC 11-13.

В изобретении также предлагается способ уменьшения дистонии или поддержания уровня дистонии у пациента-человека, страдающего HD, включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 или 180 мг, чтобы таким образом снизить или поддерживать уровень дистонии, измеренный по шкале «UHDRS TMS: Дистония», и у пациента-человека исходный балл TFC составляет 11-13.

Изобретение также относится к способу улучшения, поддержания или замедления ухудшения независимости пациента, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы таким образом улучшить, поддерживать или замедлить ухудшение независимости пациента-человека, измеряемой по шкале «UHDRS: Независимость», в течение, по меньшей мере, 26 недель, где пациент-человек поражен HD.

Изобретение также относится к способу улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения независимости пациента, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг, чтобы тем самым улучшить, сохранить или уменьшить ухудшение независимости пациента-человека, измеряемого с помощью шкалы «UHDRS: Независимость», в течение, по меньшей мере, 26 недель, при этом пациент-человек поражен HD.

В одном воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC 11-13. В другом воплощении пациент-человек имеет исходный балл TFC, больший или равный 7.

Изобретение также относится к способу предотвращения замедления, уменьшения амплитуды или ухудшения способности выполнения пальцевого теппинг-теста у человека-пациента, страдающего HD, включающему периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг придопидина, чтобы таким образом предотвратить замедление, уменьшение амплитуды или нарушение способности выполнения пальцевого теппинг-теста пациентом-человеком.

В одном воплощении способ дополнительно включает предотвращение замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-Супинация руки» у пациента-человека.

Изобретение также относится к способу улучшения или поддержания на неизменном уровне поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека, включающему периодическое пероральное введение пациенту-человеку, страдающему HD, фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90 или 180 мг, чтобы тем самым улучшить или поддержать поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека в течение, по меньшей мере, 26 недель или, по меньшей мере, 52 недель, что измеряется посредством Оценки проблемного поведения на предмет раздражительности или дезориентированного поведения.

В одном воплощении у пациента-человека исходный балл TFC составляет 0-6, поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека измеряется посредством Оценки проблемного поведения на предмет раздражительности, и поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека улучшается или поддерживается в течение, по меньшей мере, 52 недель. В другом воплощении у пациента-человека исходный балл TFC составляет 11-13, поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека измеряется посредством Оценки проблемного поведения для дезориентированного поведения, и поведение и/или психиатрическое состояние пациента-человека улучшается или поддерживается не менее 26 недель.

В изобретении также предлагается способ поддержания:

- a) функциональной способности у человека-пациента;
- b) способности человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию;
- c) способности человека управлять финансами;
- d) способности человека выполнять домашние дела;
- e) уровня ухода у пациента-человека;
- f) дистонии у пациента-человека;
- g) походки и равновесие у пациента-человека;
- h) независимости у пациента-человека;
- i) доменов когнитивных функций у пациента-человека;
- j) хореи у пациента-человека;
- k) поведения и/или психиатрического состояния у пациента-человека;
- l) двигательной способности у пациента-человека;
- m) мобильность у пациента-человека; или
- n) способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической

работы;

включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ улучшения:

- a) функциональной способности;
- b) способности человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию;
- c) способности человека управлять финансами;
- d) способности пациента-человека выполнять домашние дела;
- e) уровня ухода у пациента-человека;
- e) походки и равновесия у пациента-человека;
- g) независимости у пациента-человека;
- h) доменов когнитивных функций у пациента-человека;
- i) двигательной способности у пациента-человека;
- j) хореи у пациента-человека;
- k) поведения и/или психиатрического состояния у пациента-человека;
- l) мобильности у пациента-человека; или
- m) способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы;

включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ уменьшения:

- a) дистонии у пациента-человека;
- b) непроизвольных движений у пациента-человека; или
- c) выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у пациента-человека,

включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ уменьшения:

- a) ухудшения функциональной способности у человека-пациента;
- b) скорости ухудшения способности человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию;
- c) скорости ухудшения способности человека управлять финансами;

d) скорости ухудшения способности человека выполнять домашние дела;
 e) скорости ухудшения уровня ухода у пациента-человека; или
 f) ухудшения поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека;
 включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ уменьшения:

a) ухудшения функциональной способности у человека-пациента;
 b) ухудшения способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию;

c) ухудшения способности пациента-человека управлять финансами;
 d) ухудшения способности пациента-человека выполнять домашние дела;
 e) ухудшения уровня ухода у пациента-человека; или
 f) ухудшения поведения и/или психиатрического состояния пациента-человека;
 включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90-225 мг.

В изобретении также предлагается способ:

a) замедления ухудшения походки и равновесия пациента-человека;
 b) замедления ухудшения независимости пациента-человека; или
 c) замедления ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека;
 включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В изобретении также предлагается способ:

a) уменьшения ухудшения походки и равновесия пациента-человека;
 b) уменьшения ухудшения независимости пациента-человека; или
 c) уменьшения ухудшения доменов когнитивных функций у пациента-человека;
 включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопидина составляла 90 мг.

В изобретении также предлагается способ:

a) замедления клинического прогрессирования HD, измеряемого по общей функциональной способности пациента-человека; или
 b) лечения дистонии конечностей, предпочтительно, где лечение включает

i. предотвращение замедления, уменьшения амплитуды или ухудшения способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и предотвращение замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук» у пациента-человека;

ii. предотвращение замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук» у пациента-человека;

iii. улучшение частоты количественно измеренной (Q-motor) двигательной активности при пальцевом теппинг-тесте у пациента-человека; или

iv. улучшения интервала между началами импульсов (IOI) для количественной оценки моторной активности скорости нажатия;

включающий периодическое пероральное введение пациенту фармацевтической композиции, включающей придопидин, так, чтобы доза посуточно вводимого пациенту придопида составляла 90-225 мг.

Изобретение, кроме того, предлагает фармацевтическую композицию, содержащую придопидин, для применения при (1) (a) поддержании функциональной способности, улучшении функциональной способности или уменьшении ухудшения функциональной способности у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) замедлении клинического прогрессирования HD, (c) уменьшении дистонии или поддержание уровня дистонии у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) лечении дистонии конечности у нуждающегося в этом пациента-человека, (e) предотвращении замедления, уменьшении амплитуды или ухудшении способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращении замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук», (f) улучшении или поддержании походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (g) улучшении или поддержании независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (h) улучшении или поддержании когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (i) уменьшении выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у нуждающегося в этом пациента-человека, (j) улучшении или поддержании двигательных способностей у нуждающегося в этом пациента-человека, (k) снижении или поддержании уровня хореи у нуждающегося в этом пациента-человека, (l) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения поведения и/или психиатрического состояния у нуждающегося в этом пациента-человека, (m) уменьшении или поддержании неизменного уровня непроизвольных движений у нуждающегося в этом пациента-человека, (n) улучшении или поддержании подвижности у нуждающегося в этом пациента-человека, (o) улучшении или

поддержании способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, (p) улучшении или поддержании качества жизни пациента-человека, где фармацевтическую композицию следует периодически перорально вводить пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90-225 мг придопидина посуточно, или (2) (a) улучшении, поддержании или уменьшении снижения ухудшения походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (c) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) снижении, поддержании или уменьшении выраженности хореи у пациента-человека, нуждающегося в этом, где фармацевтическую композицию следует периодически перорально вводить пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90 мг придопидина посуточно.

Изобретение также предусматривает использование некоторого количества придопидина при изготовлении лекарственного средства для (1) (a) поддержания функциональной способности, улучшения функциональной способности или уменьшения ухудшения функциональной способности у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) замедления клинического прогрессирования HD, (c) уменьшения дистонии или поддержания уровня дистонии у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) лечения дистонии конечности у нуждающегося в этом пациента-человека, (e) предотвращения замедления, уменьшения амплитуды или ухудшения способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращения замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук», (f) улучшения или поддержания походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (g) улучшения или поддержания независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (h) улучшения или поддержания когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (i) уменьшения выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у нуждающегося в этом пациента-человека, (j) улучшения или поддержания двигательных способностей у нуждающегося в этом пациента-человека, (k) снижения или поддержания уровня хореи у нуждающегося в этом пациента-человека, (l) улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения поведения и/или психиатрического состояния у нуждающегося в этом пациента-человека, (m) уменьшения или поддержания непроизвольных движений у нуждающегося в этом пациента-человека, (n) улучшения или поддержания подвижности у нуждающегося в этом пациента-человека, (o) улучшения или поддержания способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, (p)

улучшения или поддержания качества жизни пациента-человека, где фармацевтическую композицию следует периодически перорально вводить пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90-225 мг придопида посуточно, или (2) (a) улучшения, поддержания или уменьшения снижения ухудшения походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (c) улучшения, поддержания или уменьшения ухудшения когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) снижения, поддержания или уменьшения роста хореи у пациента-человека, нуждающегося в этом, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90 мг придопида посуточно.

Изобретение дополнительно предусматривает применения некоторого количества придопида при (1) (a) поддержании функциональной способности, улучшении функциональной способности или уменьшении ухудшения функциональной способности у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) замедлении клинического прогрессирования HD, (c) уменьшении дистонии или поддержании уровня дистонии у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) лечении дистонии конечности у нуждающегося в этом пациента-человека, (e) предотвращении замедления, уменьшении амплитуды или ухудшении способности выполнения пальцевого теппинг-теста у пациента-человека и/или предотвращении замедления или нерегулярного выполнения теста «Пронация-супинация рук», (f) улучшении или поддержании походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (g) улучшении или поддержании независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (h) улучшении или поддержании когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (i) уменьшении выраженности длительных или периодических сокращений мышц, связанных с дистонией у нуждающегося в этом пациента-человека, (j) улучшении или поддержании двигательных способностей у нуждающегося в этом пациента-человека, (k) снижении или поддержании уровня хореи у нуждающегося в этом пациента-человека, (l) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения поведения и/или психиатрического состояния у нуждающегося в этом пациента-человека, (m) уменьшении или поддержании непроизвольных движений у нуждающегося в этом пациента-человека, (n) улучшении или поддержании подвижности у нуждающегося в этом пациента-человека, (o) улучшении или поддержании способности пациента-человека осуществлять задачи на выполнение физической работы, (p) улучшении или поддержании качества жизни пациента-человека, где фармацевтическую

композицию следует периодически перорально вводить пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90-225 мг придопидина посуточно, или (2) (a) улучшении, поддержании или уменьшении снижения ухудшения походки и равновесия у нуждающегося в этом пациента-человека, (b) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения независимости у нуждающегося в этом пациента-человека, (c) улучшении, поддержании или уменьшении ухудшения когнитивной деятельности пациента-человека в различных доменах у нуждающегося в этом пациента-человека, (d) снижении, поддержании или уменьшении роста хореи у пациента-человека, нуждающегося в этом, где лекарственное средство составлено для периодического перорального введения пациенту так, чтобы пациенту вводилась доза 90 мг придопидина посуточно.

Каждое воплощение, раскрытое в данном документе, рассматривается как применимое к каждому из других раскрытых воплощений. Например, все комбинации различных элементов, описанных в данном документе, находятся в пределах объема изобретения. Кроме того, элементы, перечисленные в воплощениях упаковки и фармацевтической композиции, можно использовать в воплощениях способа и применения, описанных в данном документе.

Термины

При использовании в данном документе, и если не указано иное, каждый из следующих терминов должен иметь определение, изложенное ниже.

Артикли «a», «an» и «the» (прим.: в оригинальном тексте на английском языке) не являются ограничивающими. Например, «способ» включает самое широкое определение значения фразы, которое может быть более чем одним способом.

Используемый в данном документе термин «эффективный», как в количестве, эффективном для достижения конечного результата, означает количество компонента, которое является достаточным для получения указанного терапевтического ответа без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергический ответ), соразмерное с разумным соотношением выгоды/риска при использовании в соответствии с настоящим раскрытием. Например, количество, эффективное для поддержания функциональной способности или уменьшения ухудшения функциональной способности. Конкретное эффективное количество варьирует в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подвергаемое лечению, физическое состояние пациента, тип млекопитающего, подвергаемого лечению, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии (если имеется) и конкретные используемые составы и структура соединений или их производных.

Используемый в данном документе термин «лечить» или «лечение» включает,

например, уменьшение симптома, индуцирование ингибирования, регрессии или задержки расстройства и/или заболевания. Используемый в данном документе термин «ингибирование» прогресса заболевания или осложнения заболевания у объекта означает предотвращение или уменьшение прогресса заболевания и/или осложнения заболевания у объекта.

«Введение объекту» или «введение пациенту (человеку)» означает предоставление, выдачу или применение медикаментов, лекарственных средств или лечебных средств объекту/пациенту для облегчения, излечения или уменьшения симптомов, связанных с состоянием, например, патологическим состоянием. Введение может быть периодическим введением.

Используемый в данном документе термин «периодическое введение» означает повторное/многократное введение, разделенное периодом времени. Период времени между введениями предпочтительно является постоянным от случая к случаю. Периодическое введение может включать введение, например, один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки, еженедельно, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю и т.д. и т.п.

Используемый в данном документе термин «поддержание функциональной способности у пациента-человека» означает, что оценка функциональной способности после периода введения придопидина («балл после введения») остается неизменной по сравнению с оценкой функциональной способности пациента-человека непосредственно перед периодом введения («исходный балл»). Балл после введения считается неизменным, если разница между исходным баллом и баллом после введения не является статистически значимой. Оценка функциональной способности может быть измерена, как описано в настоящем документе, и включает поднаборы оценки функциональной способности.

Используемый в данном документе термин «улучшение функциональной способности у пациента-человека» означает, что оценка функциональной способности после периода введения придопидина («балл после введения») улучшается по сравнению с баллом функциональной способности пациента-человека непосредственно перед периодом введения («исходный балл»).

Балл функциональной способности пациента-человека, страдающего HD, может со временем уменьшаться. Скорость такого снижения может упоминаться как скорость снижения балла функциональной способности или скорость ухудшения функциональной способности или скорость ухудшения функциональной способности. Например, в среднем скорость снижения функции или снижение балла TFC быстрее для пациентов с HD на ранней стадии (балл TFC 7-13), чем для пациентов с прогрессирующей стадией (балл TFC

<7). В среднем снижение составляет около 0,8-1,2 балла в год у пациентов с HD на ранней стадии, менее 1/2 (около 0,2-0,3) балла в год у пациентов с TFC 3-6; и менее 0,1 для пациентов с TFC 0-2 (Marder 2000). Следовательно, TFC наиболее чувствителен к изменениям на ранних стадиях заболевания. Общая оценка функциональной способности может быть измерена, как описано в данном документе, и включает поднаборы оценки функциональной способности. Это ухудшение может также упоминаться как естественное снижение или ухудшение функциональной способности в отсутствие лечения.

Соответственно, при использовании в настоящем документе, «снижение скорости ухудшения функциональной способности», «замедление скорости ухудшения функциональной способности», «снижение скорости функционального ухудшения», «сниженное функциональное ухудшение» или «замедление ухудшения функциональной способности» означает, что скорость снижения балла функциональной способности после периода введения придопидина («балл после введения») замедляется, снижается или уменьшается по сравнению с баллом функциональной способности пациента, который не получал такое же лечение придопидином.

Используемый в данном документе термин «снижение ухудшения функциональной способности» или «уменьшение ухудшения функциональной способности» означает, что уменьшение балла функциональной способности у пациента после периода введения придопидина меньше, чем уменьшение балла функциональной способности у пациента, который не получал такое же лечение придопидином в течение того же периода.

Используемый в данном документе термин «поддержание способности пациента-человека выполнять элементарные действия по самообслуживанию» означает, что балл Элементарных действий по самообслуживанию (ADL) после периода введения придопидина («балл после введения») остается неизменным по сравнению с баллом Элементарных действий по самообслуживанию пациента-человека непосредственно перед периодом введения («исходный балл»). Балл после введения считается неизменным, если разница между исходным баллом и баллом после введения не является статистически значимой. Балл элементарных действий по самообслуживанию является подмножеством общей оценки функциональной способности и может быть измерен, как описано в настоящем документе.

Существует шесть основных ADL: прием пищи, пользование ванной, одевание, пользование туалетом, перемещение (функциональная подвижность) и способность регулировать мочеиспускание и дефекацию. ADL оценивается следующим образом: пациент, требующий общего ухода = 0, пациент, способный выполнять только простые задачи = 1, пациент с минимальными нарушениями = 2, пациент без нарушений

(нормальный) = 3.

Используемый в данном документе термин «поддержание способности пациента-человека управлять финансами» означает, что балл финансов после периода введения придопидина («балл после введения») остается неизменным по сравнению с баллом финансов пациента-человека непосредственно перед периодом введения («Исходный балл»). Балл после введения считается неизменным, если разница между исходным баллом и баллом после введения не является статистически значимой. Балл финансов является подмножеством балла общей функциональной способности и может быть измерен, как описано в настоящем документе.

Финансы оцениваются следующим образом: пациент, неспособный управлять финансами = 0, пациент, нуждающийся в серьезной помощи = 1, пациент, нуждающийся в незначительной помощи = 2, пациент, пациент, не нуждающийся помощи (нормальный) = 3.

Используемый в данном документе термин «отсутствие ухудшения других симптомов HD по сравнению с исходным уровнем» означает, что степень выраженности каждого из симптомов HD у пациента-человека после периода введения придопидина равна или меньше степени выраженности симптома непосредственно перед началом периода введения (исходный уровень).

Для каждого исходного балла, обсуждаемого выше, в одном воплощении, пациенту не вводят придопидин до достижения исходного балла. В другом воплощении некоторое количество придопидина вводят пациенту до достижения исходного балла. В дополнительном воплощении количество придопидина, вводимого пациенту до достижения исходного балла, меньше или больше, чем количество придопидина, вводимого пациенту после достижения исходного балла.

Используемый в данном документе термин «количество» или «доза» придопидина, измеренные в миллиграммах, относится к миллиграммам придопидина, присутствующего в составе, независимо от формы состава. «Доза 90 мг придопидина» означает, что количество придопидина в форме кислоты в составе составляет 90 мг, независимо от формы состава. Таким образом, когда придопидин находится в форме соли, например, гидрохлорида придопидина, масса соли, необходимой для обеспечения дозы 90 мг придопидина, будет больше, чем 90 мг из-за присутствия дополнительного иона соли.

Под любым диапазоном, раскрытым в данном документе, подразумевается, что все сотые, десятые и целочисленные единичные количества в пределах диапазона конкретно раскрыты как часть изобретения. Так, например, от 0,01 до 50 мг означает, что 0,02, 0,03... 0,09; 0,1; 0,2... 0,9; и 1, 2... 49 мг единичных количеств включены в виде воплощений

данного изобретения.

Используемый в данном документе термин «придопидин» означает основание придопидина или его фармацевтически приемлемую соль, а также производные, например обогащенную дейтерием версию придопидина и ее соли. Примеры обогащенного дейтерием придопидина и его солей и способов их получения можно найти в публикациях заявок США № 2013-0197031, 2016-0166559 и 2016-0095847, полное содержание каждой из которых включено в настоящее описание ссылкой. В некоторых воплощениях изобретения придопидин представляет собой фармацевтически приемлемую соль, такую как соль HCl или тартратную соль. Предпочтительно в любых воплощениях изобретения, как описано в настоящем документе, придопидин находится в форме его хлористоводородной соли.

«Обогащенный дейтерием» означает, что содержание дейтерия в любом соответствующем месте соединения превышает количество дейтерия, естественно встречающегося в этом месте в некотором количестве соединения. Природное распределение дейтерия составляет около 0,0156%. Таким образом, в «обогащенном дейтерием» соединении содержание дейтерия в любом из его соответствующих мест составляет более 0,0156% и может варьировать от более 0,0156% до 100%. Обогащенные дейтерием соединения могут быть получены путем обмена водорода с дейтерием или синтеза соединения с помощью обогащенных дейтерием исходных материалов.

Фармацевтически приемлемые соли

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

Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения включают, без ограничения, нетоксичные соли присоединения неорганических и органических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, L-тартрат, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат, толуол-п-сульфонат и т.п. Такие соли могут быть получены с помощью процедур, хорошо известных и описанных в данной области.

Фармацевтические композиции

Хотя соединения для применения согласно изобретению могут вводиться в форме неочищенного соединения, предпочтительно вводить активные ингредиенты,

необязательно в форме физиологически приемлемых солей, в фармацевтической композиции вместе с одним или несколькими адъювантами, наполнителями, носителями, буферами, разбавителями и/или другими обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

В воплощении изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим активные соединения или их фармацевтически приемлемые соли или производные, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, следовательно, и, необязательно, другие терапевтические и/или профилактические ингредиенты, известные и используемые в данной области. Носитель(и) должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами состава и не причинять вреда его реципиенту.

Фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить любым удобным путем, который подходит для искомой терапии. Предпочтительные пути введения включают пероральное введение, в частности, в таблетках, в капсулах, в драже, в порошке или в жидкой форме, и парентеральное введение, в частности, кожные, подкожные, внутримышечные или внутривенные инъекции. Фармацевтическая композиция по изобретению может быть изготовлена специалистом в данной области с использованием стандартных способов и традиционных методов, подходящих для искомой композиции. При желании могут быть использованы композиции, адаптированные для замедленного высвобождения активного ингредиента.

Более подробную информацию о методах приготовления и введения можно найти в последнем издании Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания).

Список сокращений

Следующие сокращения используются во всем этом приложении:

ALT: аланинаминотрансфераза; ADL: Элементарные действия по самообслуживанию; AR: авторегрессия; AUC: площадь под кривой концентрация-время; bid или b.i.d.: два раза в сутки; BL = исходный уровень; CAB: анализ батарей когнитивных способностей; CAB HVLT-R: Батарея оценки когнитивных способностей переработанного теста вербального научения Хопкинса; CGI-C: общая клиническая оценка изменений; CGI-S: общая клиническая оценка о тяжести заболевания; CI: доверительный интервал; CIBIC-Plus: оценка состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц; CIBIS: оценка тяжести состояния пациента на основании впечатления врача; CIOMS: Совет международных научно-медицинских организаций; C_{max}: максимальная наблюдаемая концентрация лекарственного средства в плазме; CNS:

центральная нервная система; CRF: индивидуальная регистрационная карта; CRO: контрактная исследовательская организация; CS: сложная симметрия; C-SSRS: шкала оценки выраженности суицидальных тенденций Колумбийского университета; CYP: цитохром P450; DSM – IV TR: Диагностическое и статистическое руководство, четвертая редакция, пересмотренная; EM: обширные метаболиты; EU: Европейский Союз; FA: функциональная оценка; FAS: полный аналитический набор; Freq: частота нажатий; GCP: Правила проведения качественных клинических исследований; GFV-C: вариабельность силы сцепления в статической фазе; GGT: гамма-глутамилтранспептидаза; HART: Рандомизированное исследование болезни Гентингтона ACR16; HCG: хорионический гонадотропин человека; HD: болезнь Гентингтона; HD-QoL = Качество жизни при болезни Гентингтона; HVLT-R: HAD-CAB переработанный тест вербального научения Хопкинса; ICH: Международная конференция по гармонизации; IEC: Независимый комитет по этике; IOI: интервал между началами импульсов; IPI: межпиковый интервал; IRB: Институтский наблюдательный совет; IRT: интерактивная технология связи; IS: Шкала независимости; ITI: интервал между нажатиями; ITT: совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; LSO: местный офицер безопасности; MAD: многократная нарастающая доза; MedDRA: Медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности; MermaiHD: многонациональное европейское мультицентровое исследование HD ACR16; ML: Максимальное правдоподобие; mMS: модифицированная шкала двигательных функций; MoCA: Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MS: рассеянный склероз; MTD: максимально переносимая доза; NMDA: N-метил-D-аспартат; NOAEL: Уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов; PBA-s: Оценка проблемного поведения - краткая форма; PD: фармакодинамика; PDS: шкала физической недееспособности; PK: фармакокинетика; PM: плохой метаболит; PPT: тест физической работоспособности; Qd: один раз в сутки; Q-Motor: Количественная оценка двигательной активности; QoL: качество жизни; QTcF: скорректированный по формуле Фредерика интервал QT; RBC: эритроцит; REML: ограниченное максимальное правдоподобие; SAE: серьезное нежелательное явление; SD: стандартное отклонение; SDMT: тест на сопоставление символов и цифр; SOC: класс системного органа; SOP: типовая рабочая инструкция; SUSAR: подозрение на развитие неожиданной серьезной нежелательной реакции; $t_{1/2}$: период полураспада; TC = телефонный звонок; TD: длительность нажатия; TF: усилие нажатия; TFC: Общая функциональная способность; TMS: Общая шкала двигательной активности; TMS: Непроизвольные движения = объединенные баллы TMS по выполнению домашних дел и дистонии. TUG: тест на время «Встать и идти»; UHDRS: Единая оценочная шкала болезни

Гантингтона; ULN: верхний предел нормального диапазона; США: Соединенные Штаты; WBC: лейкоциты; ВОЗ: Всемирная организация здравоохранения; WHO: Drug: Справочник Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лекарственным средствам; Δ HR: изменение частоты сердечных сокращений от исходного уровня; Δ QTcF: изменение QTcF от исходного уровня; Δ Δ HR: плацебо-скорректированное изменение частоты сердечных сокращений от исходного уровня; плацебо-контролируемое исследование болезни Гантингтона; Δ Δ QTcF: плацебо-скорректированное изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем, нед.: неделя; EQ5D-5L Европейский опросник для оценки качества жизни по 5 показателям (5 уровней).

Клинические исследования

Шестнадцать (16) клинических исследований были завершены с применением придопидина, в том числе 8 исследований на здоровых объектах (из которых 1 исследование включало пациентов с шизофренией), 1 исследование на пациентах с болезнью Паркинсона, 2 исследования на пациентах с шизофренией (включая исследование, упомянутое выше) и 6 исследований на пациентах с HD (в том числе 1 открытое расширенное исследование). Кроме того, в Европе продолжается программа благотворительно-испытательного использования придопидина у пациентов с HD, а в Соединенных Штатах (США) и Канаде проводится открытое долгосрочное исследование безопасности. Обзор этих исследований представлен в международной публикации № WO 2014/205229, содержание которой включено в настоящее описание ссылкой.

Это изобретение будет лучше понято при обращении к экспериментальным деталям, представленным ниже, но специалисты в данной области техники легко поймут, что подробные конкретные эксперименты являются только иллюстрацией изобретения, более полно описанного в формуле изобретения, которая следует после этого.

Примеры

Пример 1. Фаза II, определение дозы, рандомизированное исследование с параллельными группами, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, оценка безопасности и эффективности придопидина 45 мг, 67,5 мг, 90 мг и 112,5 мг дважды в сутки в сравнении с плацебо для симптоматического лечения пациентов с HD («PRIDE-HD»)

В настоящем исследовании оценивалась эффективность применения придопидина от 45 мг до 112,5 мг два раза в сутки при двигательных нарушениях у пациентов с HD в течение не менее 52 недель обработки с использованием UHDRS TMS. В исследовании также оценивался эффект, по меньшей мере, в течение 52 недель обработки с использованием 45 мг два раза в сутки и 112,5 мг два раза в сутки модифицированного

теста на физическую работоспособность (mPPT). В исследовании также оценивался эффект применения, по меньшей мере, в течение 52 недель обработки в дозе 45 мг придопидина до 112,5 мг в дозе на показатели UHDRS для общей функциональной способности (TFC) и анализа батарей когнитивных способностей (CAB). В исследовании также сравниваются данные всех пациентов с данными, полученными в субпопуляциях HD. В исследовании также (i) оценивали безопасность и переносимость ряда доз придопидина у пациентов с HD в течение, по меньшей мере, 52 недель обработки, (ii) изучали фармакокинетику (PK) придопидина в исследуемой популяции и (iii) исследовали взаимосвязь между воздействием придопидина и выходными показателями (например, параметрами клинической эффективности и токсичности).

Дизайн исследования

Общий дизайн и схема исследования

Это было рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами, в котором сравнивали эффективность и безопасность применения придопидина 45 мг, 67,5 мг, 90 мг и 112,5 мг два раза в сутки против плацебо при лечении двигательных нарушений при HD. Введение придопидина пациентам приведено в таблице 2. Процедуры исследования и оценки приведены в таблице 3. Подробная клиническая процедура, включая процедуры скрининга и другие процедуры, приведена в виде примера 3 в публикации заявки на патент США № US 2014/0378508 и международной публикации № WO 2014/205229, содержание которых включено в настоящее описание ссылкой.

Первичные и вторичные переменные и конечные критерии оценки

Основной переменной эффективности и конечной точкой для этого исследования было изменение от исходного уровня UHDRS TMS (определяемое как сумма всех рейтингов доменов двигательных функций UHDRS) на 26 неделе или 52 неделе. Основной мерой двигательных нарушений является секция оценки двигательных функций в UHDRS, которая проводилась обученным экспертом. Первая часть оценки двигательных функций состояла из пяти подуровней TMS, представленных ниже. Общая сумма всех 31 пунктов называется «Общая шкала двигательной активности» (TMS). Вторичной переменной эффективности и конечной точкой было изменение по сравнению с исходным уровнем в mPPT через 26 недель, или 52 недели.

mPPT количественно оценивает эффективность выполнения пациентом задач физической работы (Brown 2000). Это стандартизированный тест из 9 пунктов (Статичное равновесие стоя, Встать со стула, Поднять и поставить книгу на полку, Надеть и снять куртку, Подобрать пенни с пола, Поворот на 360 градусов, Ходьба на 50 футов, Подъем по

одному лестничному пролету, Подъем по лестнице (вверх и вниз)), которые измеряют эффективность пациента в функциональных задачах. Во время подсчета учитываются скорость и точность, с которой пациенты выполняют задания. Максимальный балл теста составляет 36, при этом более высокие баллы указывают на лучшую эффективность. Шкала ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12) была адаптирована так, чтобы стать общей мерой ходьбы и мобильности, и была переименована в Walk-12.

Другие переменные эффективности и конечные критерии оценки: Другие переменные эффективности и конечные критерии оценки для этого исследования представлены ниже:

Глобальные функциональные шкалы: глобальный балл CIBIC-Plus по сравнению с исходным уровнем; Изменение относительно исходного уровня в шкале PDS; Изменение относительно исходного уровня в UHDRS FA; CGIC по сравнению с исходным уровнем; Изменение относительно исходного уровня в UHDRS TFC; и Изменение относительно исходного уровня в UHDRS IS.

Глобальные/функциональные шкалы

Изменение относительно исходного уровня в HD QoL; и Изменение относительно исходного уровня в шкале Walk-12.

Подшкалы TMS

Изменение по сравнению с исходным уровнем в шкале моторики рук (определяется как сумма доменов UHDRS: пальцевой теппинг-тест, пронация-супинация рук и тест руки Лурия [тест кулак-ребро-ладонь]); Изменение относительно исходного уровня в шкале походки и равновесия (определяется как сумма доменов UHDRS: походки, тандемной ходьбы и теста на устойчивость при ретропульсии); Изменение относительно исходного уровня в UHDRS mMS (определяется как сумма доменов UHDRS: дизартрия, выпячивание языка, нажатие пальцами, пронация-супинация рук, тест руки Лурия, ригидность, брадикинезия, походка, тандемная ходьба, тест на устойчивость при ретропульсии); Изменение от исходного уровня в «UHDRS Хорея»; Изменение относительно исходного уровня в «UHDRS: Дистония»; и респондеры, определяемые как пациенты с изменением UHDRS TMS от исходного уровня ≤ 0 .

Другие оценки двигательной активности

Изменение относительно исходного уровня в количественной оценке двигательной активности (Q-motor), включая дигитомотографию (ускоренный теппинг указательным пальцем), дисдиадохомотографию (пронационное/супинационное постукивание рукой), манумотографию и хореомотографию (анализ силы захвата и хореи) и педомотографию (ускоренный теппинг стопой); и изменение от исходного уровня в тесте TUG.

Когнитивные/психиатрические оценки

Изменение относительно исходного уровня в кратком HD-CAB: SDMT, распознавание эмоций, тест с построением маршрута, HVLT-R, теппинг в заданном темпе с частотой 3 Гц, OTS; и изменение от исходного уровня в PBA-s.

Переменные и конечные критерии оценки безопасности

Переменные и конечные критерии оценки безопасности включают следующее: АЕ на протяжении всего исследования; Изменения от исходного уровня в QTcF и других параметров ЭКГ на протяжении всего исследования; Данные лаборатории клинической безопасности (клиническая химия, гематология и анализ мочи) на протяжении всего исследования; Изменения от исходного уровня C-SSRS на протяжении всего исследования; основные показатели жизнедеятельности на протяжении всего исследования.

Переменные и конечные критерии оценки переносимости

Переменные и конечные критерии оценки переносимости включают следующее: количество (%) пациентов, которые не смогли завершить исследование; и количество (%) пациентов, которые не смогли завершить исследование из-за АЕ.

Фармакокинетические переменные и конечные критерии оценки

Основной мерой РК было определение концентрации придопидина в плазме. Концентрации также были включены в популяционную РК-модель придопидина, и была рассчитана индивидуальная экспозиция для исследуемых пациентов (C_{max} и AUC).

Исследуемые лекарственные средства и дозировка. Придопидин (в виде гидрохлорида придопидина) предоставляли в виде белой твердой желатиновой капсулы, 2 размера, содержащей 45 мг придопидина, и белой твердой желатиновой капсулы, 4 размера, содержащей 22,5 мг придопидина. Плацебо было представлено в виде белых твердых желатиновых капсул, соответствующих капсулам с 22,5 или 45 мг придопидина, но не содержащих активного ингредиента, только наполнители (силикатированная микрокристаллическая целлюлоза и стеарат магния).

Таблица 2. Введение дозы (капсулы вводили два раза в сутки для предоставления общей суточной дозы)

Обработка	Период титрования				Период полной дозы
	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4 ^a	Недели с 4 ^b по 52

Обработка	Период титрования				Период полной дозы
	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3	Неделя 4 ^a	Недели с 4 ^b по 52
Придопидин 45 мг два раза в сутки	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 45 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 90 мг)
Придопидин 67,5 мг два раза в сутки	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 45 мг Придопидин 2 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 90 мг)	1 × 45 мг Придопидин 2 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 90 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 45 мг Придопидин 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 135 мг)
Придопидин 90 мг два раза в сутки	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 45 мг Придопидин 2 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 90 мг)	1 × 45 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 135 мг)	1 × 45 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 135 мг)	2 × 45 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 180 мг)
Придопидин 112,5 мг два раза в сутки	1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо (TDD = 45 мг)	1 × 45 мг Придопидин 2 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 90 мг)	1 × 45 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Придопидин 1 × 22,5 мг Плацебо (TDD = 135 мг)	1 × 45 мг Придопидин 2 × 22,5 мг Придопидин (TDD = 180 мг)	1 × 22,5 мг Придопидин 2 × 45 мг Придопидин (TDD = 225 мг)
Плацебо	2 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо	2 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо	2 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо	2 × 22,5 мг Плацебо 1 × 45 мг Плацебо	1 × 22,5 мг Плацебо 2 × 45 мг Плацебо

TDD = общая суточная доза; ^a. Исключая 28 день; ^b. Только 28 день

Таблица 3: Процедуры и оценки исследования

Процедуры и Оценки	Скрин инг	Период титрования	Период обработки полной дозой																последу ющее наблюде ние	
			Первый 26-недельный период исследования												Второй 26-недельный период исследования					
			V0 ^a	V I	TC	V2	TC	V3	TC	V4 ^a	V5 ^a	V6 ^a	V7 ^a	V8 ^a	V9 ^a	TC	V10 ^a	TC		TC
Посещение	Макси мум 12 недель	0	6±3	14± 3	20± 3	28± 4	35± 3	42± 5	56± 5	84± 7	112 ±7	140 ±7	182 ±7	224 ±10	273 ±7	280- 308 ±10	315 ±10	322- 357 ±10	364 ±7	378±7
Процедуры и оценки	Скрин инг	V L	неде ля 1	неде ля 2	неде ля 3	неде ля 4	неде ля 5	неде ля 6	неде ля 8	неде ля 12	неде ля 16	неде ля 20	неде ля 26	неде ля 32	неде ля 39	неде ля 40- 44	неде ля 45	неде ля 46- 51	неде ля 52	неде ля 54
выездное посещение	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X				X	X
Телефонный звонок			X		X		X							X		X	X	X		
информирова нное согласие	X																			
Демография	X																			
Медицинская и психиатриче ская история	X																			
Предшеству ющая история приема лекарств	X																			
Критерии включения и исключения*	X	X																		
Рандомизаци я		X																		
Клинические лабораторны е тесты (гематология и биохимия)	X	X		X ^c		X		X	X	X	X	X	X		X				X	X
Анализ мочи	X	X				X		X	X	X	X	X	X		X				X	X
Тест на беременност ь (женщины детородного возраста) ^d	X	X				X		X	X	X	X	X	X		X				X	X
Foil physical and neurological examination, including weight Полный физический и неврологиче ский осмотр, включая массу (рост только при скрининге)	X	X				X			X				X		X				X	X
ЭКГ	X ^e	X ⁱ		X [*]		X ⁱ		X ⁱ	X ⁱⁱ	X ⁱ		X ⁱ	X		X				X ⁱ	X [?]
Измерения основных показателей	X	X		X		X		X	X	X	X	X	X		X				X	X

жизнедеятельности																		
C-SSRS (Исходная версия)	X																	
C-SSRS (Версия с последнего посещения)		X				X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
Образец крови для генетических анализов ^k	X																	
UHDRS-TMS	X	X ₁				X ¹			X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹				X ¹	X
mPPT		X ₁				X ¹			X ¹	X ¹	X ¹	X ¹	X ¹				X ¹	
UHDRS-FA		X				X			X			X	X				X	
UHDRS-TFC		X				X			X			X	X				X	
UHDRS-IS	X	X				X			X			X	X				X	
PBA-s		X				X			X				X		X		X	

Процедуры и оценки	Скрининг	Период титрования	Период обработки полной дозой																		последующее наблюдение
			Первый 26-недельный период исследования												Второй 26-недельный период исследования						
			V0 ^a	V1	TC	V2	TC	V3	TC	V4 ^a	V5 ^a	V6 ^a	V7 ^a	V8 ^a	V9 ^a	TC	V10 ^a	TC	TC	TC	
Посещение																					
день	Максимум 12 недель	0	6±3	14±3	20±3	28±4	35±3	42±5	56±5	84±7	112±7	140±7	182±7	224±10	273±7	280-308±10	315±10	322-357±10	364±7	378±7	
Процедуры и оценки	Скрининг	В L	неделя 1	неделя 2	неделя 3	неделя 4	неделя 5	неделя 6	неделя 8	неделя 12	неделя 16	неделя 20	неделя 26	неделя 32	неделя 39	неделя 40-44	неделя 45	неделя 46-51	неделя 52	неделя 54	
сокращенный PBA-5																X ^m	X ^m	X ^m			
CIBIS		X																			
CIBIS-Prus						X				X			X						X		
PD-b		X				X				X			X						X		
CGI-S		X																			
CGI-C						X				X			X						X		
HD-QoL		X											X						X		
EQ5D-5L		X											X						X		
Walk-12		X				X				X			X						X		
количественные оценки двигательной активности (Q-motor) ¹¹	X	X				X				X			X						X	X	
Тест TUG		X				X				X			X						X		
анализ батарей когнитивных способностей ⁹	X	X								X			X						X		
Образцы крови для концентраций лекарственного средства		X ₁		X ^p		X ^q		X ^q		X ^p	X ^q	X ^p	X						X ^s (trough)	X ^s	
Опрос о побочных эффектах		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Опрос о сопутствующей лекарственной терапии		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Опрос о бензодиазипинах и															X	X	X	X	X		

антидепрессантах																			
Опрос об употреблении алкоголя/запрещенных наркотиков														X	X	X	X	X	
Обзор переносимости к исследуемому лекарственному средству до эскалации дозы (если применимо)			X	X	X														
Распределение/сбор исследуемого лекарственного средства		X		X		X		X	X	X	X	X		X				X ^h	
Обзор соблюдения/приверженности к терапии		X		X		X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	
Введение исследуемого лекарственного средства ¹																		→	

Таблица 3. Легенда

а. Процедуры и оценки для этих посещений (V0 и V4-12) могут выполняться в течение нескольких дней, если они завершены в течение определенного окна посещений.

б. Критерии включения/исключения должны быть соблюдены при скрининге и проверяться в 0 день до рандомизации пациента.

с. Только электролиты.

д. Тест на беременность в сыворотке крови при скрининге (с анализом мочи, если требуется подтверждение); тест моча на беременность в последующие моменты времени. Неопределенные показания для теста на беременность в сыворотке крови должны быть проверены дважды (анализ мочи), и пациент при необходимости должен обратиться к гинекологу.

е. При скрининге будет проведена одна ЭКГ. Если при скрининге имеются свидетельства пролонгированного интервала QTcF (определяемого как интервал QTcF > 450 мсек), ЭКГ будет повторено дважды, и среднее из 3 скрининговых измерений будет использоваться для определения того, подходит ли пациент для включения в исследование.

ф. При посещении исходного уровня QTcF перед введением дозы определяли в среднем по 3 ЭКГ (в течение 10-20 минут друг от друга), каждое в трех повторах (всего 9 записей). ЭКГ после дозы будет выполнена в трех повторах через 1-2 часа после первой дозы. Образцы для РК будут собираться до и через 1-2 часа после введения первой дозы на месте. При сопутствующей ЭКГ образцы РК собираются после записи ЭКГ.

г. Одна ЭКГ проводится в трех повторах до и через 1-2 часа после дневной дозы.

h. ЭКГ является необязательной на 8 неделе, если этого не требуют местные

правила. Это должно быть выполнено по усмотрению исследователя, когда есть клинические обстоятельства, которые оправдывают дополнительную ЭКГ, например, у пациентов с предшествующим эпизодом гипокалиемии без пролонгации QT.

i. На 52 неделе образец ЭКГ и РК в трех повторах будет собран перед последней исследуемой (утренней) дозой.

j. ЭКГ является необязательной при последующем посещении, но должна проводиться для всех пациентов с ранее наблюдаемой болезнью сердца и/или изменением QTc по сравнению с исходным уровнем.

k. Включая анализ CAG, статус цитохрома P450 2D6, генетический синдром с длинным интервалом QT (оценивается только у пациентов, у которых наблюдается удлинение интервала QT после введения исследуемого лекарственного средства, приводящего к прекращению исследования) или любые другие генетические анализы, связанные с реакцией на придопидин или HD.

l. Оценивается в приоритете.

m. Телефонные звонки для обеспечения безопасности будут включать сокращенные PBA-s (подгруппа вопросов PBA о депрессивном настроении, суицидальных мыслях, тревоге, раздражительности, потере мотивации и обсессивно-компульсивном поведении).

n. Включая дигитомотографию (ускоренный теппинг указательным пальцем), дисдиадохомотографию (пронационный/супинационный теппинг рукой), манумотографию и хореомотографию (анализ силы захвата и хореи) и педомотографию (ускоренный теппинг стопой).

o. включает SDMT, распознавание эмоций, тест создания маршрута A + B, HVLT-R; Тест нажатия в заданном тесте и OTS.

p. На 2, 12 и 20 неделях образцы РК собираются через 1-2 часа после дневной дозы. При сопутствующей ЭКГ образцы РК собираются после записи ЭКГ.

q. На 4, 6 и 16 недели образцы РК будут собираться до и через 1-2 часа после дневной дозы. При сопутствующей ЭКГ образцы РК собираются после записи ЭКГ.

r. В последний день исследования (52-я неделя) введение исследуемого лекарственного средства будет происходить на месте, после того, как будет получен преддозовый образец для РК.

s. При последующем посещении будет взят 1 образец для РК. В случае SAE, дополнительная выборка РК должна быть нацелена на сбор в ближайшее время к SAE. При сопутствующей ЭКГ образцы РК собираются после записи ЭКГ.

t. Эта информация будет собрана как часть исследования сопутствующей

лекарственной терапии.

и. Только сбор.

v. Соблюдение исследовательской терапии рассматривается во время ТС.

w. Каждый пациент принимал 3 капсулы два раза в сутки, то есть 3 капсулы утром и 3 капсулы днем (через 7-10 часов после утренней дозы), в течение всего периода исследования. Исследуемое лекарственное средство не вводилось при посещении досрочного завершения. При выездном посещении дневная доза принималась на месте.

х. Пациентам, которым по соображениям безопасности или переносимости необходимо прекратить прием исследуемого лекарственного средства, предлагается продолжить исследование и следовать графику посещения, как указано, без приема исследуемого средства.

Переменная и конечный критерий оценки первичной эффективности

UHDRS включает широкую оценку особенностей, связанных с HD (Huntington Study Group 1996). Это исследовательский инструмент, который был разработан для обеспечения единообразной оценки клинических особенностей и течения HD. Компонент TMS в UHDRS включает 31 оценку из 15 пунктов UHDRS, причем каждая оценка оценивается по 5-балльной шкале от 0 (нормальная) до 4 (максимально ненормальная).

Переменная и конечный критерий оценки вторичной эффективности

Переменная и конечный критерий оценки вторичной эффективности, Модифицированный тест физической работоспособности (mPPT), количественно оценивает эффективность пациента в физических задачах (Brown 2000). Это стандартизированный тест из 9 пунктов, который измеряет эффективность пациента в функциональных задачах. Вспомогательные устройства разрешены для задач, требующих положения стоя (пункты 6–9). И скорость и точность, при которой пациенты выполняют пункты, принимаются во внимание при зачислении баллов. Максимальный балл теста составляет 36, при этом более высокие баллы указывают на лучшую эффективность.

Другие переменные и конечные критерии оценки эффективности

Оценка состояния пациента на основании впечатления врача и ухаживающих за пациентами лиц

CIBIC-Plus (версия ADCS-CGIC) был разработан, утвержден и широко используется в исследованиях лекарственных средств против деменции при болезни Альцгеймера (Joffres 2000). Независимый специалист-рейтер оценивал общую тяжесть заболевания пациента до начала приема придопида или плацебо. Эта оценка, известная как CIBIS, оценивает пациента по 7-балльной шкале Лайкерта от чрезвычайно тяжелой HD до отсутствия симптомов HD. При каждом последующем посещении, при котором

проводится оценка, CIBIC-Plus вводился одним и тем же независимым специалистом-рейтером, но без знания других оценок конечных точек или AE, которые испытывал пациент во время исследования (чтобы не исказить оценку CIBIC в качестве меры эффективности или для демаскировки исследования). Независимый специалист-рейтер рассматривает исключительно наблюдения когнитивной, функциональной и поведенческой эффективности пациента, полученной в результате опроса пациента и ухаживающего лица. Специалист-рейтер затем сравнивает эти результаты с исходной оценкой. Общее впечатление об изменении от исходного уровня (CIBIC-Plus) оценивается по 7-балльной шкале: 1 = заметное улучшение; 2 = умеренное улучшение; 3 = минимальное улучшение; 4 = без изменений; 5 = минимальное ухудшение; 6 = умеренное ухудшение; 7 = заметное ухудшение; Все оценки были относительно исходного уровня. Более высокий балл указывает на ухудшение глобальной функции. При HD включение данных ухаживающего за пациентом лица особенно важно для глобальной оценки, так как предыдущие исследования показали, что пациенты имеют ограниченную осведомленность и распознавание своих поражений.

Шкала физической недееспособности

PDS использовали во время исследования как меру физической недееспособности. Пациенты оценивались по шкале от 10 («неподвижное положение, требующее тотального ухода - гастротомия, катетеризация») до 100 («Нормально; заболевание не выявлено») (Myers 1991).

Функциональные оценки UHDRS, или Общая функциональная оценка UHDRS

Шкала TFA из UHDRS оценивает функциональность в 25 задачах повседневной деятельности (например, «Может ли пациент заниматься оплачиваемой работой в своей привычной профессии?»). На каждый вопрос отвечают «да» или «нет».

Общая клиническая оценка тяжести заболевания и изменений

CGI-S оценивали на исходном уровне, а CGI-C использовали во все последующие моменты времени для оценки изменений по сравнению с исходным уровнем. Шкала CGI-S была первоначально разработана для оценки ответа на лечение у пациентов с психическими расстройствами (Guy 1976), но в настоящее время широко используется при ряде заболеваний. Тяжесть заболевания оценивается исследователем по 7-балльной шкале (1 = нормально, вообще не болеет, 7 = среди наиболее тяжело больных). Оценка основана на суждении исследователя, подкрепленном всесторонним, полуструктурированным интервью пациента/ухаживающего лица. Шкала CGI-C измеряет изменение клинического статуса пациента с определенного момента времени, используя 7-балльную шкалу, варьирующуюся от 1 (значительно лучше) до 7 (значительно хуже), с

оценкой 4, указывающей на отсутствие изменений.

UHDRS. Общая функциональная способность (TFC)

Шкала «UHDRS TFC» - это стандартизированная шкала, используемая для оценки 5 функциональных доменов, связанных с недееспособностью, показанных ниже (поддержание занятости, финансы, домашние дела (например, стирка, мытье посуды), элементарные действия по самообслуживанию и уровень ухода). Шкала TFC имеет диапазон 0-13 и является общепризнанным конечным критерием оценки для испытаний, направленных на изучение прогресса заболевания. Шкала TFC была разработана и применена Huntington Study Group (HSG, 1996) в нескольких исследованиях в течение 2 десятилетий. Шкала TFC принимается регулирующими органами и часто считается наиболее широко принятым инструментом для лечения заболеваний у пациентов с HD. Кроме того, TFC считается золотым стандартом для измерения скорости ухудшения функциональной способности HD. В настоящее время, несмотря на многочисленные предпринятые попытки, ни одно лекарственное средство не показало замедление снижения TFC. Нижний и верхний пределы делают показатели TFC более чувствительными к изменениям на ранней стадии HD, чем на поздней стадии HD.

Функциональная способность: -

Поддержание занятости: 0 = невозможно, 1 = только несущественная работа, 2 = сниженная работоспособность для обычной работы, 3 = нормально.

Финансы: 0 = невозможно, 1 = в основном с помощью, 2 = небольшая помощь, 3 = нормально.

Домашние дела: 0 = невозможно, 1 = нарушено, 2 = нормально.

Элементарные действия по самообслуживанию (ADL): 0 = общий уход, 1 = только простые задания, 2 = минимальные нарушения, 3 = нормально.

Уровень ухода: 0 = квалифицированный сестринский уход на постоянной основе, 1 = домашний или систематический уход, 2 = домашний.

UHDRS. Шкала независимости

Шкала независимости из UHDRS - это шкала оценки, в которой степень независимости пациента указана в процентах, от 10% (кормление трубкой, общий уход в стационаре) до 100% (особый уход не требуется). Результаты должны заканчиваться на 0 или 5 (например, 10%, 15%, 20% и т. д.). Пациенты с баллом UHDRS-IS > 90% при осмотре не допускаются к участию в исследовании.

Глобальные/Функциональные шкалы

Качество жизни при болезни Гентингтона

HD-QoL - это стандартизированный инструмент для измерения качества жизни,

связанного со здоровьем. (Носаоглу 2012). Это согласованная мера для конкретного заболевания, предназначенная для лечения HD, которая может дать общую оценку общего качества жизни, связанного со здоровьем, а также оценки по нескольким дискретным шкалам. HD-QoL для людей, которые живут с HD; включает людей с повышенным риском развития HD, людей, у которых был обнаружен положительный результат на ген гентингтина, но у которых нет симптомов, а также у людей на ранних и поздних стадиях заболевания. HD-QoL можно использовать по всему спектру HD.

Изменение относительно исходного уровня в HD-QoL и в EQ5D-5L анализировали с использованием модели анализа ковариации (ANCOVA). Модель включает следующие фиксированные эффекты: лечение, центр, использование или отсутствие использования нейролептиков, а также исходный балл HD-QoL или EQ5D-5L. Перенос данных последнего наблюдения (LOCF) был применен к этим конечным критериям оценки для досрочно вышедших объектов.

Подшкалы общей шкалы двигательной активности

UHDRS. Шкала моторики рук, или UHDRS TMS. Шкала моторики рук

Шкала моторики рук определяется как сумма доменов UHDRS: теппинг пальцами, пронация-супинация рук и тест руки Лурия (тест кулак— ребро — ладонь).

UHDRS. Шкала походки и равновесия, или UHDRS TMS. Шкала походки и равновесия

Оценка походки и равновесия определяется как сумма доменов UHDRS: походка, тандемная ходьба и устойчивость при ретропульсии.

UHDRS. Модифицированная шкала двигательных функций, или UHDRS. TMS
Модифицированная шкала двигательных функций

UHDRS-mMS определяется как сумма следующих доменов из UHDRS-TMS: дизартрия, выпячивание языка, теппинг пальцами, пронация-супинация руки, тест руки Лурия, ригидность, брадикинезия, походка, тандемная ходьба и тест на устойчивость при ретропульсии.

UHDRS. Хорея, или UHDRS TMS. Хорея

В UHDRS максимальная хорея была оценена от 0 (отсутствует) до 4 (отчетливо выраженная/продолжительная) по каждому из следующих пунктов: лицо, рот, туловище, правая верхняя конечность, левая верхняя конечность, правая нижняя конечность и левая нижняя конечность. Максимальная хорея - это сумма всех баллов.

UHDRS. Дистония или UHDRS TMS. Дистония

В UHDRS максимальная дистония была оценена от 0 (отсутствует) до 4 (отчетливо выраженная/продолжительная) по каждому из следующих пунктов: туловище, правая

верхняя конечность, левая верхняя конечность, правая нижняя конечность и левая нижняя конечность. Максимальная дистония - это сумма всех баллов.

TMS. Доля респондеров

Процент респондеров, определяемых как пациенты с изменением UHDRS-TMS от исходного уровня ≤ 0 на 26 неделе.

Другие оценки двигательной активности

Шкала ходьбы при рассеянном склерозе

Шкала ходьбы при рассеянном склерозе (MSWS-12) была адаптирована так, чтобы стать общей мерой ходьбы и мобильности, и была переименована в Walk-12.

Европейский опросник для оценки качества жизни по 3 показателям (3 уровня)

Версия EQ5D с 3 уровнями (EQ 5D-3L) была представлена в 1990 году (EuroQol Group 1990). Она состоит из описательной системы EQ5D и визуальной аналоговой шкалы EQ (EQ VAS). Описательная система EQ 5D-3L включает следующие 5 измерений: мобильность, самообслуживание, обычные занятия, боль/дискомфорт и тревога/депрессия. При разработке 5L была сохранена пятимерная структура оригинального EQ 5D-3L, но уровни по каждому измерению были расширены до 5 уровней на основе качественных и количественных исследований, проведенных EuroQol Group. Метки для каждого из измерений: без проблем, небольшие проблемы, умеренные проблемы, серьезные проблемы и неспособность/экстремальные проблемы. EQ-VAS по-прежнему является неотъемлемой частью EQ 5D-5L, но была адаптирована, чтобы сделать ее более удобной для пользователя. Респондент просит указать свое состояние здоровья, выбрав наиболее подходящее утверждение в каждом из 5 измерений. EQ VAS регистрирует самооценку респондента по вертикальной, визуальной аналоговой шкале, где конечные критерии оценки обозначены как «Наилучшее состояние здоровья» и «Наихудшее состояние здоровья». Эта информация может быть использована в качестве количественной оценки результатов в отношении здоровья по оценке отдельных респондентов. Следует отметить, что цифры 1-3 не имеют арифметических свойств и не должны использоваться в качестве количественной оценки. EQ5D могут быть выполнены пациентами с помощью ухаживающего лица/информатора, если это необходимо.

Количественные оценки двигательной активности (Q-motor)

Двигательные дефекты могут быть объективно оценены с использованием различных количественных оценок двигательной активности (Q-Motor). Все количественной оценки двигательной активности (Q-Motor) основаны на применении предварительно откалиброванных датчиков силы с контролируемой температурой и трехмерных датчиков положения с очень высокой чувствительностью и ретестовой

надежностью между сеансами и местами в многоцентровом клиническом исследовании. Измерения количественных оценок двигательной активности (Q-Motor), таким образом, направлены на снижение ограниченной чувствительности категориальных клинических рейтинговых шкал, вариабельности у разных исследователей и у одного исследователя, а также эффектов плацебо, наблюдаемых в таких шкалах, как UHDRS-TMS. Кроме того, количественные оценки двигательной активности (Q-Motor) позволяют проводить объективный мониторинг непреднамеренных побочных эффектов двигательной активности в клинических исследованиях. Таким образом, количественная оценка двигательной активности (Q-Motor) является объективной, надежной и чувствительной мерой двигательной функции, которая не подвержена систематической ошибке специалиста-рейтера и ограничивает влияние эффекта плацебо. На фиг. 36 показаны измерения количественной оценки двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте для нормального пациента, пациента с легкими дефектами и пациента с серьезными дефектами. В Track-HD, крупнейшем исследовании естественной истории асимптомной и ранней стадии HD, поражения при количественной оценке двигательной активности (Q-motor) при пальцевом теппинг-тесте коррелировали с клиническими баллами, а также с региональной атрофией головного мозга (фиг. 36 и 37 и Bechtel 2010).

Дигитомотография (ускоренный теппинг указательным пальцем)

Пациент кладет руку на подставку для рук так, чтобы указательный палец находился над датчиком силы. Записи начинаются после тренировок. Пациент получает указание постучать пальцем как можно быстрее между двумя звуковыми сигналами. Начало постукивания определяется как повышение силы на 0,05 Н выше максимального исходного уровня. Постукивание заканчивается, когда сила падает до 0,05 Н, прежде чем максимальный исходный уровень снова будет достигнут. Длительность и вариабельность длительности постукиваний (TD), интервалов между началами импульсов (IOI), межпиковых интервалов (PI) и интервалов между нажатиями (ITI) являются диагностическими выходными показателями для ускоренного нажатия. Кроме того, рассчитывают вариабельность пиковых значений силы при постукивании (TF) как коэффициент вариации и определяют Freq нажатия, т.е. число ударов между первым и последним ударами, разделенное на время между ними. С каждой рукой проводятся пять испытаний продолжительностью 10 секунд.

Дисдиадохомотография (пронационный/супинационный теппинг рукой)

В этой задаче оценивается правильность постукивания рукой при чередовании поверхности ладони и дорсальной поверхности руки, выполняющей повторяющиеся движения пронации/супинации. Сила и продолжительность постукиваний рукой

регистрируются аналогично задаче ускоренного теппинга. Тоновый сигнал подсказывает начало и конец оценки. С каждой рукой проводятся пять испытаний продолжительностью 10 секунд.

UHDRS: Оценка пронации/супинации

Оценка способности вращать предплечье и кисть так, чтобы ладонь была смотрела вниз (пронация), и вращать предплечье и кисть так, чтобы ладонь смотрела вверх (супинация) с обеих сторон тела.

Манумотография и хореомотография (усилие захвата и анализ хореи)

Данная задача позволяет оценить координацию изометрических усилий захвата при точном зажатии между большим и указательным пальцами. Усилие захвата оценивают в начале захвата, в процессе транспортировки предметов и в статической фазе удерживания. Пациентам сообщают, что им нужно схватить и поднять устройство, оборудованное датчиком силы и 3-мерным датчиком положения, зажимая его между большим и указательным пальцами и стабильно удерживая рядом с маркером высотой 10 см. Регистрируют усилие захвата, 3-мерное положение и ориентацию предмета. Средние изометрические усилия захвата и вариабельность усилия захвата в статической фазе (выраженная в виде коэффициента вариации = стандартное отклонение [SD]/среднее $\times$ 100) (GFV-C) рассчитывают в течение 15-секундного периода, начиная через 8 секунд после первого звукового сигнала. С каждой рукой проводят пять испытаний продолжительностью 20 секунд. Хорею оценивают, рассчитывая «показатель положения» и «показатель ориентации». Начало и конец теста отмечают звуковым сигналом.

Педомотография (ускоренный теппинг ногой)

Пациент помещает ногу на устройство таким образом, чтобы подъем свода стопы располагался над датчиком силы. Записи начинаются после тренировок. Пациенту сообщают, что он должен постукивать ногой с максимальной скоростью в течение периода между 2 звуковыми сигналами. Начало нажатия определяется как повышение силы на 0,05 Н выше максимального исходного уровня. Постукивание заканчивается, если усилие вновь падает до 0,05 Н ниже максимального исходного уровня. Продолжительность и вариабельность TD, IOI, IPI и ITI являются диагностическими выходными показателями для ускоренного нажатия. Кроме того, рассчитывают вариабельность пиковых значений TF как коэффициент вариации и определяют Freq нажатия, т.е. число ударов между первым и последним ударами, разделенное на время между ними. С каждой ногой проводятся пять испытаний продолжительностью 10 секунд.

Тест на время «Встать и идти»

TUG представляет собой простой тест для оценки подвижности индивидуума, для

выполнения которого требуется как статическое, так и динамическое равновесие. В данном тесте определяют время, необходимое человеку для того, чтобы встать со стула, пройти 3 метра, развернуться, пройти назад к стулу и сесть. Предполагается, что во время теста человек использует свою обычную обувь и любые необходимые для него вспомогательные средства передвижения. TUG часто используют среди населения старшего возраста, так как его легко проводить и большинство пожилых людей могут его выполнить. Тест занимает мало времени, не требует специального оборудования или обучения, и легко водится в исследование как часть рутинного медицинского обследования (Podsiadlo 1991). Применение теста TUG в сочетании с UHDRS рекомендовано для клинических исследований HD (Rao, 1991).

Тест для анализа батарей когнитивных способностей (СAB) при HD

СAB может использоваться для выявления симптоматических, «прокогнитивных» эффектов (6 месяцев-1 год) и замедления скорости ухудшения когнитивных способностей (> 1 года). Через 6–12 месяцев после начала лечения СAB особенно полезен для измерения «прокогнитивных» эффектов, а более чем через 1 год СAB особенно полезен для выявления замедления скорости ухудшения когнитивных функций. СAB охватывает домены, наиболее подверженные воздействию HD, используя тесты с хорошими психометрическими свойствами. В следующих шести разделах описывают тесты, которые являются частью краткого СAB.

1. Тест на сопоставление символов и цифр

SDMT - это тест психомоторной скорости и рабочей памяти с помощью бумаги и карандаша. Участникам нужно посмотреть на ключ в верхней части страницы, содержащий символы в сочетании с цифрами. На остальной части страницы отображаются строки символов, и у участника есть 90 секунд, чтобы написать число, соответствующее каждому символу.

2. Распознавание эмоций

Распознавание эмоций по выражению эмоций на лице проверяется с помощью компьютерных презентаций фотографий, изображающих 6 основных эмоций или нейтральное выражение. Участников просят указать эмоции, выраженные на каждой фотографии, выбрав из слов страх, отвращение, счастье, грусть, удивление, злость и нейтральность (10 стимулов на эмоцию).

3. Тесты с построением маршрута А и В

Визуальное внимание и переключение между задачами оцениваются с помощью теста построения маршрута, который состоит из 25 кружков на стандартном листе бумаги. Для трассы А участники должны как можно быстрее соединить круги, содержащие числа

в порядке возрастания номеров. Для трассы В участники должны как можно быстрее соединить круги, содержащие цифры и буквы, чередуя цифры и буквы в порядке возрастания (например, 1, А, 2, В, 3, С и т.д.). Маршрут А используется только как часть тренировки (Bowie 2006). Маршрут А используется только как часть тренировки.

4. Переработанный тест вербального научения Хопкинса

С помощью HVLT-R можно провести краткий анализ вербального научения и памяти (узнавание и вспоминание). Данный тест легко проводить и оценивать, кроме того, он хорошо переносится даже пациентами со значительными нарушениями. Его применение для измерения вербального научения и памяти подтверждено на популяциях с нарушением мозговой деятельности (например, обусловленным болезнью Альцгеймера, HD, амнестическим расстройством). Каждая форма содержит список из 12 существительных (цели), по 4 слова, взятых из каждой из 3 семантических категорий. Семантические категории различаются среди 6 форм, однако формы весьма сходны по психометрическим свойствам. Предварительные оценки получают для способности вспоминать все, отсроченного припоминания, ретенции (% удерживаемой в памяти информации) и индекса дискриминации распознавания. HVLT-R характеризуется высокой стабильностью результатов при повторном тестировании, а его конструктивная, текущая и дискриминантная валидность хорошо известны. Предварительные оценки выводятся для учебных испытаний 1-3 (т.е. способности вспомнить все) и испытания 4 (например, испытания отсроченного припоминания).

5. Теппинг-тест в заданном темпе

Психомоторную функцию оценивают с помощью Теппинг-теста в заданном темпе (также известном как РТАР). Участники нажимают левую и правую кнопки мыши, чередуя пальцы, с частотой 3,0 Гц. Сначала они слушают звуковые сигналы, представленные с желаемой скоростью нажатия, а затем начинают нажимать на звуковой сигнал. После 11 нажатий на звуковой сигнал, повторение звукового сигнала прекращается, и участники пытаются продолжить теппинг с той же скоростью до конца испытания (31 нажатие далее).

6. Кембриджский тест «Чулки в одно касание» (OTS)

OTS представляет собой задачу на пространственное планирование, с помощью которой измеряют функцию передней доли мозга. OTS является вариантом задачи «Кембриджские чулки», и предъявляет повышенные требования к рабочей памяти, поскольку участник должен визуализировать решение. Как и в тесте «Кембриджские чулки», участнику демонстрируют 2 табло с изображением 3 разноцветных шаров. Дисплеи представлены таким образом, что их можно легко воспринимать как стопки

цветных шариков, удерживаемых в чулках или носках, подвешенных к перекладине. Такое расположение делает трехмерные концепции очевидными для участника и соответствует словесным инструкциям. Внизу экрана расположен ряд пронумерованных квадратов. Вначале сотрудник, проводящий тестирование, демонстрирует участнику, как использовать шары на нижнем табло, чтобы скопировать их расположение на верхнем табло, и решает 1 демонстрационную задачу, в которой необходимо совершить 1 действие. Затем участник должен решить еще 3 задачи, в 2, 3 и 4 действия. После этого участнику показывают еще несколько задач, и он должен определить в уме, сколько действий требуется для их решения, а затем коснуться квадрата с соответствующей цифрой внизу экрана.

Анализ проблемного поведения - краткая форма (PBA-s)

Из-за выраженности психиатрических симптомов при HD, было рекомендовано использовать форму PBA-s во всех исследованиях HD с любой потребностью в поведенческой оценке в качестве всеобъемлющего скрининга наиболее распространенных психиатрических симптомов при HD (Craufurd 2001, Kingma 2008). PBA-s также включает вопросы, касающиеся суицидального поведения, особенно при HD. PBA-s основывается на том же наборе основных поведенческих симптомов, что и поведенческие вопросы UHDRS, которые ранее использовались в качестве глобальной психиатрической меры в большинстве исследований HD. У PBA-s есть более подробные вопросы и более конкретное руководство по администрированию и оценке.

PBA-s - это короткое полуструктурированное интервью, охватывающее наиболее распространенные поведенческие и психиатрические проявления HD. Интервью не ограничивается одним конструктом, а охватывает несколько широких доменов симптомов, относящихся к HD, включающих 11 пунктов: плохое настроение, суицидальные мысли, тревожность, раздражительность, гнев/агрессивное поведение, потеря мотивации, персеверативное мышление или поведение, обсессивно-компульсивное поведение, параноидальное мышление, галлюцинации, поведение, наводящее на мысль о дезориентации. Каждый симптом оценивается по степени тяжести по 5-балльной шкале в соответствии с подробными критериями оценки, которые примерно соответствуют следующему: 0 = «полное отсутствие»; 1 = незначительный; 2 = мягкий; 3 = умеренный (нарушающий повседневную деятельность) и 4 = тяжелый или невыносимый. Каждый симптом также оценивается по частоте по 5-балльной шкале следующим образом: 0 = симптом отсутствует; 1 = менее одного раза в неделю; 2 = хотя бы раз в неделю; 3 = большинство дней (вплоть до и включая некоторую часть ежедневно); и 4 = весь день, каждый день. Баллы по тяжести и частоте умножаются для получения общего «балла

РВА» для каждого симптома.

Оценка безопасности

В этом примере безопасность оценивалась квалифицированным персоналом исследования, путем оценки следующего: зарегистрированные АЕ, результаты клинических лабораторных испытаний, измерения основных показателей жизнедеятельности, результаты ЭКГ, результаты физического и неврологического обследования (включая массу тела) и использование сопутствующих лекарств.

Клинические лабораторные исследования

Клинические лабораторные исследования (химический состав сыворотки, включая электролиты, гематологию и анализ мочи) были выполнены, как указано ниже.

Были проведены следующие химические анализы сыворотки: кальций; фосфор; натрий; магний; калий; хлорид; бикарбонат или диоксид углерода; глюкоза; азот мочевины крови; креатинин; холестерин; мочевая кислота; ALT; AST (аспартатаминотрансфераза); лактатдегидрогеназа; гамма-глутамилтранспептидаза (GGT); щелочная фосфатаза; креатинфосфокиназа (в случае повышенной креатинфосфокиназы следует измерять фракцию MB); общий белок, альбумин; общий билирубин; прямой билирубин; непрямой билирубин; и пролактин. Были проведены следующие гематологические тесты: гемоглобин; гематокрит; количество эритроцитов (RBC); количество тромбоцитов; количество лейкоцитов и лейкоцитов; абсолютное количество нейтрофилов; абсолютное количество лимфоцитов; абсолютное количество эозинофилов; абсолютное количество моноцитов; абсолютное количество базофилов; и абсолютное количество атипичных лимфоцитов. Общий анализ мочи включает следующие исследования: белок; глюкоза; кетоны; кровь (гемоглобин); pH; удельный вес; лейкоцитарная эстераза; микроскопия; бактерии; эритроциты; лейкоциты; цилиндры; и кристаллы.

Основные показатели жизнедеятельности

Измерялись основные показатели жизнедеятельности, включая пульс, кровяное давление и температуру тела.

Оценка фармакокинетики и фармакогеномики

Основной мерой РК является определение концентрации придопидина в плазме. Концентрации также были включены в популяционную РК-модель придопидина, и была рассчитана индивидуальная экспозиция для исследуемых пациентов (C_{max} и AUC).

Взятие образцов и анализ крови

Образцы крови (по 4 мл каждый) собирали для определения концентрации в плазме через венепункцию или постоянный катетер утром перед введением исследуемого

лекарственного средства при следующих посещениях:

Период титрования: день 0 (исходный уровень) - до и через 1-2 часа после первой дозы, и 14 день доза через 1-2 часа после полудня. Полный период лечения: 28 день - доза до полудня и через 1-2 часа после полудня, 42 день - доза до полудня и через 1-2 часа после полудня, 84 день - через 1-2 часа после полудня, 112 день - доза до полудня и через 1-2 часа после полудня, 140 день - доза через 1-2 часа после полудня, день 182 - до утренней дозы и при контрольном посещении.

Анализ образцов

Образцы анализировали с помощью соответствующего утвержденного способа на содержание придопидина и его основного метаболита TV-45065 (ранее называемого ACR30). Нижние пределы количественного определения придопидина и TV-45065 в плазме составляют примерно от 1,6 до 1,8 нг/мл и от 1,5 до 1,9 нг/мл, соответственно.

Фармакогенетические переменные

Образец крови (10 мл) собирали в 2 пластиковые пробирки с дикалий этилендиаминтетрауксусной кислотой (K2EDTA), во время скринингового визита для генетического анализа. Анализы включали CAG-повторы, статус CYP2D6 и генетический синдром удлинённого интервала QT или любые другие генетические анализы, связанные с реакцией на придопидин или HD.

Первичный анализ эффективности

Изменение относительно исходного уровня UHDRS-TMS было проанализировано с использованием модели повторных измерений (процедура SAS[®] MIXED с подкомандой REPEATED). Модель включает следующие фиксированные параметры: категория недели исследования в зависимости от лечения, центр, использование или не использование нейролептиков и исходный балл UHDRS-TMS. При повторных обследованиях пациентов используют неструктурированную ковариационную матрицу. В случае если модель не сходится, использовали способ оценивания по максимуму правдоподобия (ML) вместо используемого по умолчанию ограниченного ML (REML). Если модель по-прежнему не сходится, используют более простые ковариационные структуры с меньшим числом параметров, в соответствии со следующим порядком: гетерогенная авторегрессивная (1) (ARH(1)), гетерогенная с составной симметрией (CSH), авторегрессивная (1) (AR(1)) и система со сложной симметрией (CS). Расчетное среднее значение при посещении на 26 неделе изменения по сравнению с исходным уровнем в UHDRS-TMS сравнивали между группами активного лечения) и группой плацебо.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности, позволяющий оценить, обусловлен ли наблюдаемый

эффект в UHDRS-TMS подшкалой «UHDRS-TMS: Хорея», подшкалой «UHDRS-TMS: Дистония» или подшкалой «UHDRS-TMS Непроизвольные движения (хорея + дистония)», выполняется следующим образом:

Были рассчитаны три переменные: (1) изменение от исходного уровня до 26-й недели и 52-й недели в сумме пунктов UHDRS-TMS, кроме пунктов хореи, (2) изменение от исходного уровня до 26-й недели и 52-й недели в сумме пунктов UHDRS-TMS, за исключением пунктов дистонии, и (3) изменение от исходного уровня до 26-й недели и 52-й недели в сумме пунктов UHDRS-TMS, кроме пунктов хореи и дистонии. Эти переменные были проанализированы так же, как и первичная конечный критерий оценки эффективности, за исключением того, что оценка переменной на исходном уровне была включена в модель вместо UHDRS-TMS исходного уровня.

Фармакокинетический анализ

Данные по концентрации в плазме придопидина и основного метаболита TV-45065 приведены с использованием описательной статистики в виде дозы придопидина, а также статуса метаболитатора CYP2D6. Концентрации также используют для популяционной PK-модели придопидина, и для расчета индивидуального воздействия на пациентов, участвующих в исследовании (Стах и AUC).

Группа анализа, n (%)	Придопидин						Всего
	Плацебо	45 мг два раза в день	67,5 мг два раза в день	90 мг два раза в день	112,5 мг два раза в день	Все	
Прекращено лечение в течение 1-го периода	12 (15)	22 (27)	17 (21)	14 (17)	20 (24)	73 (22)	85 * (21)
Смерть	0	0	0	0	0	0	0
Побочный эффект	5 (6)	6 (7)	11 (13)	11 (14)	14 (17)	42 (13)	47 (12)
Прекращено объектом	3 (4)	9 (11)	3 (4)	0	3 (4)	15 (5)	18 (4)
Несоблюдение	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)	4 (<1)
Нарушение протокола	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (<1)	4 (<1)
Беременность	0	0	0	0	0	0	0
Потерян до последующего наблюдения	0	0	0	0	0	0	0
Утрата эффективности	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Другое	1 (1)	5 (6)	0	2 (2)	3 (4)	10 (3)	11 (3)
Прекращено лечение в течение 1-го периода, но продолжено до FU	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	2 (2)	6 (2)	7 (2)
Завершение 26 недель исследования	70 (85)	61 (75)	66 (80)	67 (83)	66 (80)	260 (80)	330 (81)
Поправка к подписанному протоколу 4	59 (72)	55 (68)	60 (73)	62 (77)	57 (70)	234 (72)	293 (72)
Вошедшие во 2-й период	57 (70)	49 (60)	54 (66)	56 (69)	46 (56)	205 (63)	262 (64)
Начавшие обработку во 2-м периоде	57 (70)	49 (60)	52 (63)	56 (69)	46 (56)	203 (62)	260 (64)
ITT популяции для анализа 52 недель (ITT2)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)

популяционное исследование для анализа безопасности на 52 неделе (SP2)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	81 (100)	82 (100)	326 (100)	408 (100)
популяционное исследование РК для анализа 52 недель (PK2)	0	0	0	0	0	0	0
Придопидин							
Группа анализа, n (%)	Плацебо	45 мг два раза в день	67,5 мг два раза в день	90 мг два раза в день	112,5 мг два раза в день	Все	Всего
Полный аналитический набор для анализа на 52 неделе (FAS2)	81 (99)	75 (93)	79 (96)	81 (100)	81 (99)	316 (97)	397 (97)
Полная обработка на 52 неделе	52 (63)	43 (53)	44 (54)	53 (65)	44 (54)	184 (56)	236 (58)
Прекращено лечение в течение 2-го периода	5 (6)	6 (7)	8 (10)	3 (4)	2 (2)	19 (6)	24 (6)
Смерть	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Побочный эффект	1 (1)	4 (5)	5 (6)	0	1 (1)	10 (3)	11 (3)
Прекращено объектом	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0	0	3 (<1)	5 (1)
Несоблюдение	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Нарушение протокола	0	0	0	0	0	0	0
Беременность	0	0	0	0	0	0	0
Потерян до последующего наблюдения	0	0	0	0	0	0	0
Утрата эффективности	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (<1)	3 (<1)
Другое	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (<1)	3 (<1)
Прекращено лечение в течение 2-го периода, но продолжено до FU	0	1 (1)	2 (2)	0	1 (1)	4 (1)	4 (<1)
Завершение 52 недель исследования	52 (63)	43 (53)	46 (56)	52 (64)	44 (54)	185 (57)	237 (58)

Стадии болезни Гентингтона

Многие клиницисты и диагносты используют шкалу оценок Шоулсона и Фана, основанную на баллах TFC, для отслеживания прогрессии HD. Эта шкала оценок группирует общие баллы TFC по пяти стадиям заболевания, причем более низкие стадии указывают на более интактное функционирование. В приведенной ниже таблице 4 представлены показатели TFC, средние годы после постановки диагноза и общие рекомендации по типичному уровню медицинской помощи для каждой стадии заболевания (Johnson 2014). Таблица 5 ниже показывает количество пациентов на каждой стадии TFC, участвующих в исследовании.

Таблица 4.

Стадия	балл TFC	Годы диагностики после двигательной активности	Типичные способности и уровень ухода
1	11-13	0-8	Способен работать хотя бы неполный рабочий день, может потребоваться небольшая помощь в одном из числа Финансы, Домашние дела или Основные функций ADL
2	7-10	3-13	Невозможность работать, требует некоторой

			помощи в некоторых основных функциях
3	3-6	5-16	Невозможность работать, требует серьезной помощи в большинстве основных функций
4	1-2	9-21	Требует серьезной помощи во всех основных функциях, и, хотя восприятие может быть интактным, требуется помощь в действиях.
5	0	11-26	Требуется серьезная помощь по всем основным функциям и полный уход

Пациенты с 1 или 2 стадией имеют наивысшую скорость естественного ухудшения и наиболее чувствительны к клиническому показателю, описанному в настоящей заявке. Оценки TFC и HD-CAB разработаны специально для пациентов со стадией 1 или 2 и более ранней. Пациенты со стадиями 3, 4 или 5 часто испытывают трудности с выполнением оценок, нижний и верхний предел способности отслеживать изменения и имеют весьма значительную потерю мозговой ткани.

Ранняя стадия HD, при использовании в данном документе, означает 1 или 2 стадию HD (BL TFC $\geq$ 7), как определено в таблице 4 выше.

Таблица 5. Стадии HD пациентов в исследовании

	N	%	лет с момента постановки диагноза HD
Стадия 1 (TFC = 11-13)	78	19	3
Стадия 2 (TFC = 7-10)	218	53	5
Стадия 3 (TFC = 3-6)	101	25	5-8
Стадия 4 (TFC = 1-2)	10	2	>8
Стадия 5 (TFC = 0)	1	<1	

Результаты

Результаты этого примера показаны на фиг. 1-47 и в таблице 6 ниже.

Таблица 6

Вопросы анализа респондента	Анализ наблюдаемых данных	
	45 мг два раза в сутки N=37	Плацебо N=41
Какая доля объектов ранней стадии не имела ухудшения TFC (оценка $\geq$ 0) через 52 недели?	30 (81%)	20 (49%)
p-значение (хи-квадрат)	0,003	
Какая доля объектов ранней стадии имела улучшение $\geq$ 1 пункта на TFC через 52 недели?	10 (27%)	5 (12%)
p-значение (хи-квадрат)	0,099	

Между пациентами, получавшими 45 мг два раза в сутки, и пациентами, получавшими плацебо наблюдалась существенная разница в пропорции объектов, у которых не наблюдалось снижения TFC в течение 52 недель.

Обзор предварительного анализа функциональных, диагностических конечных критериев оценки и безопасности:

Конечные критерии оценки, не зависящие от систематической ошибки специалиста-рейтера, были менее подвержены эффекту плацебо, такие как

количественная оценка двигательной активности (Q-motor). Обнаруженные сигналы свидетельствуют о биологических эффектах придопидина. Общая функциональная способность (TFC) показала тенденции в пользу придопидина после 26 недель лечения. Несмотря на высокие дозы, не было получено никаких важных данных, связанных с безопасностью применения.

Предварительные результаты по шкалам TFC - Соображения

Ожидаемое ухудшение примерно на 0,5 балла наблюдалось в группе плацебо через 6 месяцев. Данные медицинской истории указывают на то, что у пациентов с HD TFC ухудшается примерно на 1 балл в год. TFC начинает показывать расхождение от плацебо на 12-20 неделе, и расхождение становится сильной тенденцией на 26 неделе. Данные TFC подтверждают вывод о том, что придопидин вызывает задержку прогресса ухудшения функциональной способности. Фиг. 42 показывает графическое представление ухудшения TFC на разных стадиях заболевания.

Безотносительно к конкретной теории, эффекты обработки, показанные на фигурах, были более выраженными при обработке пациентов на ранних стадиях (включая стадии 1 и 2), особенно на ранних стадиях с исходным уровнем TFC, большим или равным 7, и особенно на стадии 1 (BL TFC = 11-13). Безотносительно к конкретной теории, это особенно верно для «TFC: Финансы и ADL», «TFC: Домашние дела», «Дистония», «Непроизвольные движения (дистония и хорей)», «Походка и равновесие». Пациент с HD с исходным баллом TFC 11-13 считается пациентом с 1 стадией HD.

Потенциальные факторы с эффектом плацебо в этом примере

Следующие элементы могут объяснять эффект плацебо, наблюдаемый в этом примере: систематическая ошибка специалиста-рейтера, отсутствие надежды при HD в сочетании с высокими ожиданиями эффективного лечения и желанием выздороветь у пациентов, в целом положительные данные при лечении придопидином приводят к высоким ожиданиям, пациенты имеют 80% шансов получить активное лечение, большое количество таблеток может привести к ожидаемой продолжительности, изменение протокола во время исследования и количество оценок за посещение.

Дистония

Общее лечение дистонии, проиллюстрированное в настоящей заявке, является типичным способом лечения следующих типов дистонии: генерализованная дистония с ранним началом (DYT1 и не-DYT1), фокальная дистония, дистония у музыкантов, DOPA-респонсивная дистония, миоклоническая дистония, пароксизмальные дистонии и дискинезии, X-сцепленная дистония-паркинсонизм, быстро развивающаяся дистония-паркинсонизм, вторичные дистонии, дистония у пациентов с HD и психогенная дистония.

В частности, настоящее изобретение относится к лечению дистонии у пациента с HD, например, у пациента с ранней стадией (стадия 1 или стадия 2).

Обсуждение

Эффективность придопидина

Придопидин ранее продемонстрировал благоприятное воздействие на двигательную функцию в 2 больших двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях на пациентах с HD (HART и MermaiHD). Основной конечной точкой для обоих исследований была mMS. Оба исследования предоставили доказательства положительного влияния на UHDRS-Общую шкалу двигательной активности (TMS), демонстрируя различия в пользу 45 мг придопидина два раза в сутки по сравнению с плацебо. В объединенном анализе 2 исследований, прием 45 мг придопидина значительно улучшил TMC по сравнению с плацебо на 12 и 26 неделе (Landwehrmeyer 2011). В исследовании PRIDE-HD использовалось изменение TMS от исходного уровня до 26-й недели в качестве первичного конечного критерия оценки для дальнейшей оценки эффектов придопидина в дозах от 45 мг до 112,5 мг два раза в сутки.

В исследование PRIDE-HD были включены пациенты на всех стадиях заболевания (т.е. на ранних и поздних стадиях), а 72% пациентов, получавших придопидин, находились на ранних стадиях заболевания (1 и 2 стадии HD; исходные показатели TFC от 7 до 13). (HD1 и HD2)). На ранних стадиях HD многие клинические шкалы HD и инструменты оценки наиболее чувствительны к изменениям в зависимости от времени. PRIDE-HD не соответствовал первичному конечному критерию оценки по сравнению с плацебо из-за большого эффекта плацебо. Тем не менее, анализ данных исследования PRIDE-HD продемонстрировал меньшее снижение балла UHDRS-TFC у пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (коррекция ошибки I типа для множественных сравнений не применялась). Этот эффект был наиболее очевидным у пациентов с ранней стадией HD.

Фиг. 1 и 2 представляют собой графики, показывающие измерения концентрации придопидина (нг/мл) в крови пациентов до 20 недели обработки.

Фиг. 3-5 представляют собой графики, показывающие изменение UHDRS TMS с течением времени. Меньшее число представляет улучшение. На фиг. 3 показано сравнение доз в исследовании PRIDE-HD. На фиг. 4 показан эффект плацебо в UHDRS TMS, который был выше в исследовании PRIDE-HD, чем в исследованиях MermaiHD или HART. На фиг. 5a показано улучшение UHDRS TMS как для 45 мг придопидина, так и для 90 мг придопидина в исследовании PRIDE-HD, по сравнению с плацебо в исследованиях MermaiHD и HART. На фиг. 5b показано общее улучшение UHDRS-TMS для 45 мг

придопидина два раза в сутки.

UHDRS: Общая функциональная способность (UHDRS TFC)

Данные в этой заявке демонстрируют, что придопидин оказывает влияние на прогрессирование HD, измеряемое общей функциональной способностью (TFC). Этот эффект на TFC был статистически значимым в полном аналитическом наборе и еще более выраженным у пациентов с HD на ранней стадии. Пациенты с HD на ранней стадии определяются как пациенты с исходным (BL) баллом TFC, большим или равным 7 (стадия 1 и стадия 2).

Наблюдалось значительное снижение «UHDRS TFC» между пациентами, которым вводили придопидин в некоторых дозах, по сравнению с пациентами, которым вводили плацебо, через 52 недели как в полном аналитическом наборе (FAS), так и в субпопуляции HD на ранней стадии. Пациенты с HD на ранней стадии (исходный уровень 7-13), получающие придопидин, имеют более положительные результаты TFC, чем пациенты с HD на поздней стадии (исходный уровень 0-6), получающие придопидин. Эффект на TFC, наблюдаемый через 26 недель, достиг значимости в субпопуляции ранней стадии (фиг. 10b и 20b). Влияние на TFC, наблюдаемое через 52 недели, достигло значимости в субпопуляции ранней стадии (фиг. 10d, 11d, 21j, 31b).

Годовое снижение TFC в группе плацебо, показанное, например, на фиг. 10c, 21j и 31a, было сопоставимо с ежегодным снижением TFC, о котором сообщалось в литературе и которое наблюдалось в исторических группах плацебо. Как показано, например, на фиг. 10b, 10d, 21b, 21j, 21n и 31b, ухудшение TFC у пациентов, получавших плацебо, было выше у пациентов с ранней стадией HD. Эти данные показывают замедление клинического прогресса HD, измеренного с помощью TFC, и являются первым клиническим исследованием, которое было сделано среди одиннадцати (11) других клинических испытаний. Значимость наблюдалась в «UHDRS TFC» через 26 недель (фиг. 21b) «TFC: Финансы» через 26 недель (фиг. 12b, 21d, 21f), «TFC: Финансы и ADL» через 26 недель (фиг. 11b, 21d), «TFC: ADL» через 26 недель (фиг. 21h) и «UHDRS: TFC» через 52 недели (фиг. 21j) «TFC: Финансы» через 52 недели (фиг. 21n), «TFC: Финансы и ADL:» через 52 недели (фиг. 11e, 21l), «TFC: ADL» через 52 недели (фиг. 21p).

Шкала «UHDRS: Независимость» (UHDRS IS)

UHDRS-IS является частью функциональной оценки UHDRS (Huntington Study Group 1996). Это шкала оценок, в которой степень независимости пациента указывается в процентах, от 10% (кормление трубкой, общий уход в стационаре) до 100% (особый уход не требуется). Результаты должны заканчиваться на 0 или 5 (например, 10%, 15%, 20% и т.д.). Оценки по шкале были собраны при скрининге, на исходном уровне, 4, 12, 20, 26

неделях/Раннем прекращении, 28 и 52 недель/Раннем прекращении.

Изменение относительно исходного балла на 52 неделе UHDRS-IS показано на фиг. 9е. Изменение относительно исходного уровня UHDRS-IS, оцененное на 52 неделе, уменьшилось по группам лечения, но не было статистически значимым ни в одной группе обработки. Для группы плацебо наблюдалось снижение (что указывает на тенденцию к снижению) IS на 52 неделе. Положительные тенденции в искомом направлении наблюдались у пациентов с HD на ранних стадиях (исходный балл TFC ≥ 7) на 52 неделе (см. фиг. 20d). Не было отмечено клинически значимых изменений у пациентов с исходным TFC < 7 . Шкала независимости поддерживает эффект TFC, который обеспечивает конвергенцию конечных критериев оценки.

UHDRS TMS и конечные критерии оценки двигательной активности

Эффекты двигательной активности были статистически значимыми в субпопуляциях 1 стадии. Например, статистически значимые изменения наблюдаются в подгруппах пациентов с HD 1 стадии для общего TMS, Непроизвольные движения (дистония, хорей), Способность передвигаться («TMS: Походка и равновесие», тест на время «Встань и иди», тест «Walk 12»). Улучшение в способности передвигаться может вносить вклад в данные TFC.

Большой ответ плацебо маскировал двигательные эффекты в полном аналитическом наборе. Однако на ранних стадиях HD наблюдалось статистически значимое влияние на TMS на 26 неделе (фиг. 8b) и 52 неделе (фиг. 8d), вызванное более низким эффектом плацебо. «Непроизвольные движения (хорей и дистония)», измеренные с помощью TMS, улучшились у пациентов с HD на 1 стадии через 26 недель (фиг. 8n). Эффект сохранялся и на 52 неделе (фиг. 8p).

Эффекты наблюдались в первую очередь с 45 мг два раза в сутки и 90 мг два раза в сутки, что указывает на нелинейный ответ дозы.

Кроме того, положительные эффекты на передвижение (такие как «походка», тест на время «Встань и иди» и «подъем по лестнице») наблюдались у пациентов на ранней стадии, которым вводили 45 мг придопидина (см., например, фиг. 18b, 18d, 19b, 19d).

PBA-s

PBA-s - это короткое полуструктурированное интервью, охватывающее наиболее распространенные поведенческие и психиатрические проявления HD. Интервью не ограничивается одним конструктом, а охватывает несколько широких доменов симптомов, относящихся к HD, включая 11 пунктов: плохое настроение (депрессия), суицидальные мысли, тревога, раздражительность, гнев/агрессивное поведение, потеря мотивации (апатия), персеверативное мышление или поведение, обсессивно-

компульсивное поведение, параноидальное мышление, галлюцинации, поведение, наводящее на мысль о дезориентации. Каждый симптом оценивается по степени тяжести по 5-балльной шкале в соответствии с подробными критериями оценки, которые примерно соответствуют следующему: 0 = «полное отсутствие»; 1 = незначительный; 2 = мягкий; 3 = умеренный (нарушающий повседневную деятельность) и 4 = тяжелый или невыносимый. Каждый симптом также оценивается по частоте по 5-балльной шкале следующим образом: 0 = симптом отсутствует; 1 = менее одного раза в неделю; 2 = хотя бы раз в неделю; 3 = большинство дней (вплоть до некоторой части каждого дня); и 4 = весь день, каждый день.

Шкалы выраженности и частоты умножаются (после того, как все значения за пределами диапазона от 0 до 4 пропущены), чтобы получить общую оценку «РВА-s» для каждого симптома. Общий балл РВА рассчитывается как сумма всех баллов РВА по симптомам/доменам.

Оценки РВА были собраны на исходном уровне, через 4, 12, 26 и 52 недели.

Изменение относительно исходного балла к 26 неделе в доменах РВА-s и общих баллах не показало значимых результатов (фиг. 17a-d, 17i). Тем не менее, изменение от исходного уровня до 52-й недели в общем балле РВА-s, а также нескольких доменов РВА-s показало тенденцию к улучшению или значительному улучшению (фиг. 17d-17h). В полном аналитическом наборе в группе, принимавшей 45 мг придопидина, наблюдалась тенденция к улучшению «РВА: Общая шкала» через 52 недели по сравнению с группой плацебо ($\Delta 3,98$ балла по плацебо, $p = 0,0603$, $n = 75$) (см. фиг. 17e-17f)). Фиг. 17j и 17l показывают тенденцию к улучшению «РВА: Апатия» у пациентов на ранней стадии через 26 недель и 52 недели, соответственно. Фиг. 17g показывает значительное улучшение «РВА: Дезориентация» у пациентов на ранней стадии через 26 недель для 45 мг два раза в сутки, соответственно.

Тест анализа батарей когнитивных способностей при HD

Исследование PRIDE-HD было первым крупным исследованием, которое включало Тест для анализа батарей когнитивных способностей при HD (HD-CAB) (Stout et al 2014). HD-CAB был разработан для выявления симптоматических, «прокогнитивных» эффектов (6 месяцев-1 год) и замедления скорости ухудшения когнитивных способностей (> 1 года) у пациентов с поздней асимптомной формой, HD1 и HD2. HD-CAB охватывает когнитивные домены, наиболее подверженные воздействию при HD, с помощью тестов с хорошими психометрическими свойствами. Батарея включает следующие тесты: тест на сопоставление символов и цифр, распознавание эмоций, Тест с построением маршрута В, переработанный тест вербального научения Хопкинса, теппинг в заданном темпе на

частоте 3 Гц и Кембриджский тест «Чулки в одно касание».

Для 6 доменов HD-CAB не было выявлено последовательной картины улучшения или снижения, о чем свидетельствуют средние изменения по сравнению с исходными уровнями для групп, получавших придопидин или плацебо.

Положительные результаты, указывающие на потенциальное улучшение по сравнению с исходным уровнем в оценке теппинга в заданном темпе при 3 Гц (мера психомоторной функции), наблюдались в полном анализе, проведенном на 52 неделе для группы обработки 45 мг два раза в сутки (см. фиг. 41d).

Пример 2. Влияние придопидина на функциональную способность пациентов с болезнью Гентингтона

Цель работы

Изучить ухудшение функциональной способности, измеренное с помощью шкалы общей функциональной способности (TFC), у пациентов, получавших 90 мг/сутки придопидина без приема плацебо в течение 36 месяцев (OPEN-HART), и сравнить результаты с историческими когортами пациентов, получавших плацебо, зарегистрированных в исследованиях, спонсируемых HSG (CARE-HD и 2CARE).

Предшествующий уровень техники

Пациенты с HD испытывают двигательные, когнитивные и поведенческие симптомы, которые приводят к серьезной, длительной недееспособности. TFC (диапазон 0–13, высокие баллы указывают на более высокую способность) оценивает способность пациентов работать, управлять финансами и заниматься домашними делами, осуществлять элементарные действия по самообслуживанию и жить независимо, и наиболее чувствительна к ранним изменениям недееспособности. TFC использовали в исследованиях OPEN-HART и Coenzyme Q10, CARE-HD и 2CARE.

Способы

В этом анализе сравнивали когорту OPEN-HART ($n = 50$), получавшую придопидин 90 мг/день, и группы плацебо CARE-HD ($n = 80$) и 2CARE ($n = 213$) без сопоставления по характеристикам исходного уровня. Для этого анализа были использованы оценки TFC на исходном уровне, через 12, 24 и 36 месяцев от OPEN-HART и 2CARE, а также оценки TFC на исходном уровне, через 12, 25 и 30 месяцев от CARE.

Результаты

В начале исследования когорта OPEN-HART имела самый низкий абсолютный средний (SD) балл TFC по сравнению с когортами CARE-HD и 2CARE [9,14 (2,78), 10,3 (1,7) и 11,05 (1,47) соответственно].

Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем в TFC через 12 месяцев для

OPEN-HART составляло: -0,49 (1,60), CARE: -1,00 (1,48) и 2CARE: -1,11 (1,62); через 24 месяца (OPEN-HART и 2CARE) и 25 месяцев (CARE) составляло: -1,00 (1,92), -1,80 (2,06) и -2,24 (1,91) соответственно; через 36 месяцев (OPEN-HART и 2CARE) составляло: -1,68 (2,22) и -2,54 (2,53) соответственно; и через 30 месяцев (CARE) составляло: -2,80 (2,27).

Результаты показывают, что снижение TFC в зависимости от времени было медленнее у пациентов, которые получали придопидин в OPEN-HART, по сравнению с теми, кто получал плацебо в CARE-HD и 2CARE. Наблюдалось замедление снижения уровня TFC, что свидетельствует о том, что придопидин обладает нейропротекторными и/или модифицирующими заболевание свойствами.

Пример 3. Исследование 3 фазы

Предлагаемое исследование 3 фазы представляет собой 78-недельное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности применения придопидина в дозе 45 мг два раза в сутки у взрослых пациентов с ранней стадией HD.

Исследование состоит из периода скрининга (до 8 недель); 2-недельного периода титрования; 76-недельного двойного слепого периода обработки полной дозой; и периода наблюдения (состоящего из посещения окончания исследования через 3-4 недели после посещения окончания обработки).

В течение периода скрининга пациенты дают информированное согласие и впоследствии проходят оценку для определения права на участие в исследовании. Стадия HD устанавливается по шкале UHDRS TFC. Оцениваются TMS и UHDRS- IS. Оценка TMS проводилась обученными специалистами-рейтерами на месте, а также записывалась на видео для центрального рейтинга независимой слепой третьей стороной (Независимый комитет по судебным решениям (IAC)). IAC сводит к минимуму систематические ошибки специалиста-рейтера и ошибки во время скрининга, просматривая всю информацию, собранную при скрининге, включая историю болезни пациента до утверждения любого пациента для рандомизации.

Приемлемым пациентам предлагается вернуться для посещения исходного уровня и проведения оценок исходного уровня. Те пациенты, которые по-прежнему подходили для участия в исследовании, случайным образом распределялись (в соотношении 1: 1) в 1 из 2 групп обработки: 45 мг два раза в сутки - придопидина или плацебо. Для пациентов, которым назначался прием придопидина, доза титруется в течение первых 2 недель с 45 мг в сутки до конечной дозы 45 мг два раза в сутки придопидина.

Во время титрования (дни с 0 по 14) пациентам делают 1 запланированный

телефонный звонок (ТС) в течение второй недели. Пациенты посещают клиники на месте через 26, 52 и 78 недель для оценки безопасности и эффективности, а также для забора крови для оценки фармакокинетики. Через 3, 6, 12, 39 и 65 недель проводятся посещения для оценки безопасности либо посещающей медсестрой дома, либо в клинике. Пациенты получают 1 запланированный ТС примерно через 6-7 недель после каждого посещения на дому или при посещении местной клиники. Во время этих ТС, пациентов спрашивают о следующем: неблагоприятные события, сопутствующие лекарственные средства, употребление алкоголя/наркотиков, переносимость исследуемого лекарственного средства, применение бензодиазепинов и антидепрессантов и приверженность терапии. Оцениваются C-SSRS (начиная с версии последнего посещения) и сокращенный PBA-s (подмножество вопросов PBA-s на депрессивное настроение, суицидальные мысли, беспокойство, раздражительность, потерю мотивации и обсессивно-компульсивное поведение).

Пациенты, которые завершают все запланированные посещения, имеют заключительные процедуры и оценки, проводимые при посещении конца обработки (неделя 78). Пациенты, которые вышли из исследования до завершения периода оценки, будут иметь процедуры и оценки на 78 неделе, выполненные во время их последнего посещения, которое считается их посещением досрочного завершения.

Примерно через 3-4 недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства проводится выездное посещение в конце исследования для оценки эффективности, безопасности (включая одну ЭКГ), фармакокинетики, восстановления и зависимости.

Первичный конечный критерий оценки:

Первичным конечным критерием оценки эффективности, подлежащим оценке, является изменение по сравнению с исходным уровнем TFC на 78 неделе у пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Первичный анализ эффективности проводится с использованием линейной смешанной модели для повторных измерений с изменением от исходного уровня в первичном конечном критерии оценки (TFC) в качестве зависимой переменной в модифицированной популяции, предназначенной для лечения (рандомизированные пациенты, по меньшей мере, с 1 оценкой TFC после исходного уровня). Модель включает посещение (4 уровня: 12, 26, 52 и 78 недели), группу лечения, посещение по взаимодействию группы лечения, страну, стадию HD (HD1 или HD2) и использование нейролептиков (да или нет) в качестве фиксированных факторов, и включает соответствующую исходный балл в качестве ковариаты. Используется

неструктурированная ковариационная матрица для повторных наблюдений на пациентах, а для расчета степеней свободы в знаменателе используется способ Кенварда-Роджера. Первичный анализ для TFC будет сравнивать изменение от исходного уровня до 78-й недели между 45 мг придопидина два раза в сутки и плацебо. Более низкие оценки указывают на более серьезные функциональные нарушения, чем более высокие оценки.

Вторичные конечные критерии оценки:

Два вторичных конечных критерия оценки выбираются на основе доказательных тенденций, наблюдаемых в PRIDE-HD.

1. Изменение от исходного уровня до 78-й недели при UHDRS TMS у пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

TMS является стандартным и общепринятым клиническим инструментом для отслеживания прогресса симптомов двигательных функций у пациентов с HD (Huntington Study Group 1996). Раздел двигательных функций UHDRS оценивает признаки двигательных функций при HD с помощью стандартизированных оценок глазодвигательной функции, дизартрии, хореи, дистонии, походки и поструральной стабильности. TMS представляет собой сумму 31 отдельных рейтингов двигательных функций, причем каждая оценка дается по 5-балльной шкале от 0 (нормально) до 4 (максимально ненормально). Более высокие оценки указывают на более тяжелую недостаточность двигательных функций, чем более низкие оценки.

Результаты исследований HART и MermaiHD позволили предположить потенциальную выгоду придопидина в улучшении симптомов двигательных функций при HD (de Yebenes 2011; Huntington Study Group HART Investigators 2013). В исследовании PRIDE-HD, TMS показала улучшение при всех дозах на 26 неделе, но не достигла статистической значимости, вероятно, из-за высокого и устойчивого эффекта плацебо, таким образом, скрывая способность оценивать потенциальную пользу двигательной функции придопидина. Предлагаемое в настоящее время исследование включает несколько мер, чтобы минимизировать эффект плацебо и дать возможность точной оценки способности придопидина обеспечивать преимущества двигательной функции.

2. Изменение относительно исходного балла до 78-й недели в шкале оценки апатии (AES) у пациентов, получавших 45 мг придопидина два раза в сутки, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Апатия является одним из наиболее распространенных нейроповеденческих симптомов при HD, встречается примерно у 50-70% симптоматической популяции HD и усиливается по мере прогресса заболевания. Симптомы включают отсутствие интереса и мотивации, неспособность начать

деятельность, социальную самоизоляцию и эмоциональная вялость. Показатели апатии у пациентов с HD сильно коррелируют с длительностью заболевания, что свидетельствует о том, что апатия является неизбежным следствием прогрессирующего заболевания. Хотя апатия менее тревожна, чем симптомы, такие как депрессия, и менее разрушительна, чем раздражительность или агрессия, она оказывает значительное неблагоприятное воздействие на людей, страдающих HD, поскольку она ведет к ухудшению целенаправленного поведения, которое в значительной степени способствует качеству жизни изо дня в день (Krishnamoorthy 2011; Martinez-Horta l 2016).

Исследовательский анализ в исследовании PRIDE-HD показал, что подшкала «Апатия» Оценки проблемного поведения была улучшена у ранних пациентов с HD, получавших 45 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо на 52 неделе. Улучшение «Апатии» обеспечивает конвергентные доказательства клинической полезности с первичным конечным критерием оценки, TFC. AES была разработана для измерения отклонений в целенаправленном поведении, содержании мыслей, связанных с целями, и эмоциональном безразличии (Marin et al 1991). Эта более всеобъемлющая шкала была выбрана в качестве вторичного конечного критерия оценки, тогда как PBA остается в качестве исследовательского конечного критерия оценки.

Метод Бонферрони-Холмса для контроля ошибки 1 типа будет использоваться следующим образом: если будет достигнут первичный конечный критерий оценки, оба вторичных конечных критерия оценки будут проверены одновременно при $\alpha = 0,025$. Если один из этих вторичных конечных критериев оценки достигнут, другой можно впоследствии проверить при $\alpha = 0,05$.

Список литературы

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.

Bechtel, N. et al., Tapping linked to function and structure in premanifest and symptomatic Huntington disease. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2150-60.

Bezdicek O, Majerova V, Novak M, Nikolai T, Ruzicka E, Roth J. Validity of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Appl Neuropsychol Adult*. 2013;20(1):33-40.

Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.

Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Jun;55A(6):M350-5.

Byrne, LM et al., Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis, *Lancet Neurol* published June 7, 2017,

Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963;20:140-4.

Cepeda C, Cummings DM, André VM, Holley SM, Levine MS. Genetic mouse models of Huntington's disease: focus on electrophysiological mechanisms. *ASN Neuro*. 2010 Apr 7;2(2):e00033.

Coenzyme Q10 in Huntington's Disease (HD) (2CARE), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00608881, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608881?term=2CARE%20+Huntington&rank=1, accessed September 13, 2016.

Craufurd D, Thompson JC, Snowden JS. Behavioral changes in Huntington Disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001 Oct-Dec;14(4):219-26.

Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37.

Dyhring T, Nielsen EØ, Sonesson C, Pettersson F, Karlsson J, Svensson P, Christophersen P, Waters N. The dopaminergic stabilizers pridopidine (ACR16) and (-)-OSU6162 display dopamine D(2) receptor antagonism and fast receptor dissociation properties. *Eur J Pharmacol*. 2010 Feb 25;628(1-3):19-26.

Exploratory Population Pharmacokinetic Modeling and Simulations With Pridopidine

(Report Number: CP-13-013). Pharsight Consulting Services, 10 July 2013.

Guy W. Clinical Global Impression: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Publication ADM-76-338, US Department of Health, Education, and Welfare Washington DC: US Government Printing Office. 1976: 217-22.

Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):31-6.

Hocaoglu MB, Gaffan EA, Ho AK. The Huntington's Disease health-related Quality of Life questionnaire (HDQoL): a disease-specific measure of health-related quality of life. *Clin Genet*. 2012 Feb;81(2):117-22.

Huntington Study Group TREND-HD Investigators. Randomized controlled trial of ethyleicosapentaenoic acid in Huntington disease: the TREND-HD study. *Arch Neurol*. 2008 Dec;65(12):1582-9.

Huntington Study Group. Unified Huntington's Disease Rating Scale: Reliability and Consistency, *Movement Disorders*, , 1996,11(2):136-142.

Huntington Study Group. Dosage effects of riluzole in Huntington's disease: a multicenter placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1551-6.

Huntington Study Group. Tetrabenazine as chorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):366-72.

Huot P, Lévesque M, Parent A. The fate of striatal dopaminergic neurons in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Brain*. 2007 Jan;130(Pt 1):222-32.

Joffres C, Graham J, Rockwood K. Qualitative analysis of the clinician interview-based impression of change (Plus): methodological issues and implications for clinical research. *Int Psychogeriatr*. 2000 Sep;12(3):403-13.

Johnson AC and Paulsen JS. Huntington's Disease: A Guide for Professionals. D. Lovecky and K. Tarapata eds. 2014.Huntington's Disease Society of Americas (HDSA)

Kieburtz K, Koroshetz W, McDermott M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurol*. 2001 Aug 14; 57(3):397-404.

Kingma EM, van Duijn E, Timman R, van der Mast RC, Roos RA. Behavioural problems in Huntington's disease using the Problem Behaviours Assessment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Mar-Apr;30(2):155-6

Krishnamoorthy, A. and Craufurd, D. Treatment of Apathy in Huntington's Disease and Other Movement Disorders. *Current Treatment Options in Neurology*, 2011, 13(5):508-19

Kung VW, Hassam R, Morton AJ, Jones S. Dopamine-dependent long term potentiation in the dorsal striatum is reduced in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *Neuroscience*.

2007 Jun 8;146(4):1571-80.

Landwehrmeyer B, Marder K, Biilmann Ronn B, Haglund M on behalf of the MermaiHD and HART study investigators. Effects of the dopaminergic stabilizer pridopidine on motor symptoms in Huntington's disease: a meta-analysis. Presented at the World Congress on Huntington's Disease, 11-14 September 2011, Melbourne (Australia).

Mahant N, McCusker EA, Byth K, Graham S; Huntington Study Group. Huntington's disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology*. 2003 Oct 28;61(8):1085-92.

Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kiebertz K, Orme C, Paulsen J, Penney JB Jr, Siemers E, Shoulson I. Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology* 2000;54:452-58

Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991;38(2):143-62.

Martinez-Horta S, Perez-Perez J, van Duijn E, Fernandez-Bobadilla R, Carceller M, Pagonabarraga J, et al. Neuropsychiatric symptoms are very common in premanifest and early stage Huntington's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;25:58-64.

Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3).

Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, Rosa M, Sampaio C. Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3).

Myers RH, Sax DS, Koroshetz WJ, Mastromauro C, Cupples LA, Kiely DK, Pettengill FK, Bird ED. Factors associated with slow progression in Huntington's disease. *Arch Neurol*. 1991 Aug;48(8):800-4.

Natesan S, Svensson KA, Reckless GE, Nobrega JN, Barlow KB, Johansson AM, Kapur S. The dopamine stabilizers (S)-(-)-(3-methanesulfonyl-phenyl)-1-propyl-piperidine [(-)-OSU6162] and 4-(3-methanesulfonylphenyl)-1-propyl-piperidine (ACR16) show high in vivo D2 receptor occupancy, antipsychotic-like efficacy, and low potential for motor side effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Aug;318(2):810-8.

Nieoullon A, Coquerel A. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2003 Dec;16 Suppl 2:S3-9.

Open-label Extension Study of Pridopidine (ACR16) in the Symptomatic Treatment of Huntington Disease (OPEN-HART), ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01306929, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01306929, accessed September 13, 2016.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8.

Ponten H, Kullingsjö J, Lagerkvist S, Martin P, Pettersson F, Sonesson C, Waters S,

Waters N. In vivo pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine. *Eur J Pharmacol*. 2010 Oct 10;644(1-3):88-95.

Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011 Dec;168(12):1266-77.

Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Clinical measurement of mobility and balance impairments in Huntington's disease: validity and responsiveness. *Gait Posture*. 2009 Apr;29(3):433-6.

Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J Am Geriatr Soc*. 1990 Oct;38(10):1105-12.

Stout JC, Queller S, Baker KN, Cowlshaw S, Sampaio C, Fitzer-Attas C, Borowsky B; HD-CAB Investigators. HD-CAB: a cognitive assessment battery for clinical trials in Huntington's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1281-8.

Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935;18:643-62.

The EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.

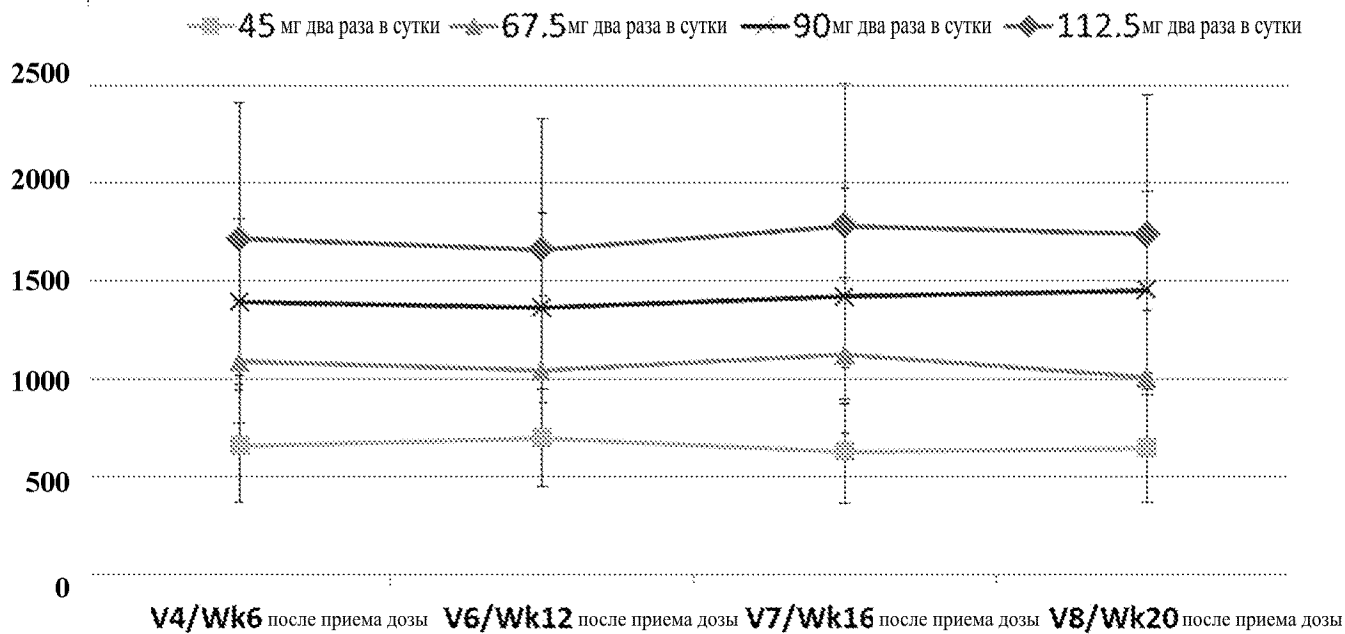
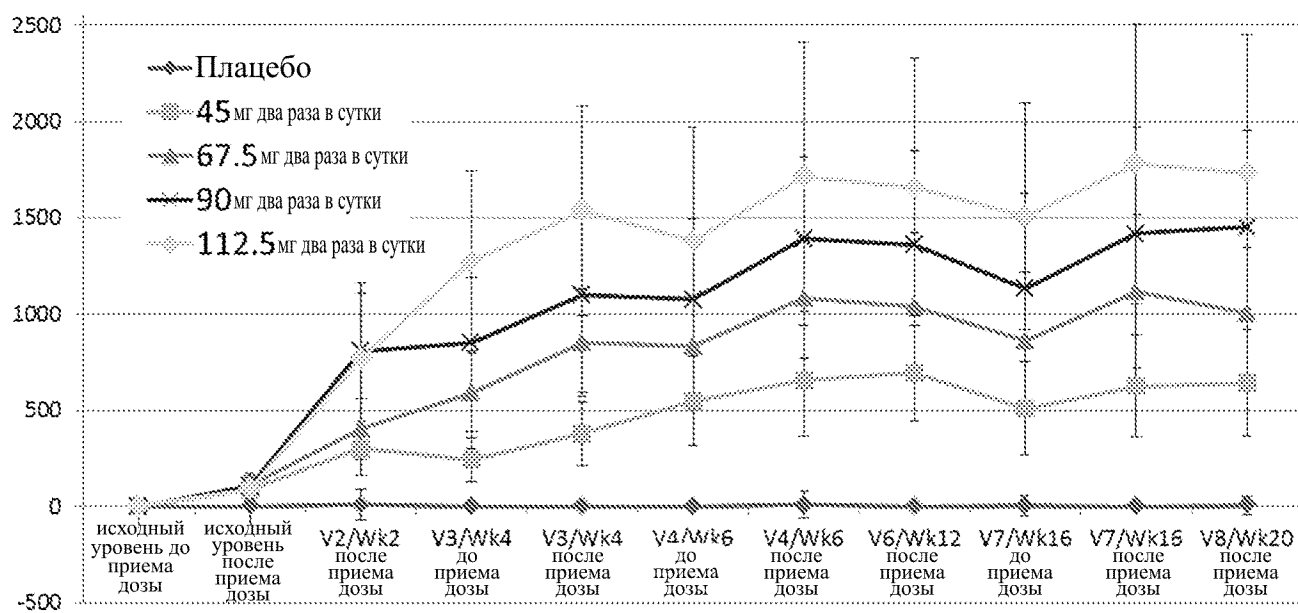
Waters S, Pettersson F, Dyhring T, Sonesson C, Tedroff J, Waters N et al. Pharmacology of the dopaminergic stabilizer pridopidine (ACR16). *Clin Genet* 2009;76(S1):74 (Abstract D10).

Zhan L, Kerr JR, Lafuente MJ, Maclean A, Chibalina MV, Liu B, Burke B, Bevan S, Nasir J. Altered expression and coregulation of dopamine signalling genes in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Feb;37(2):206-19.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

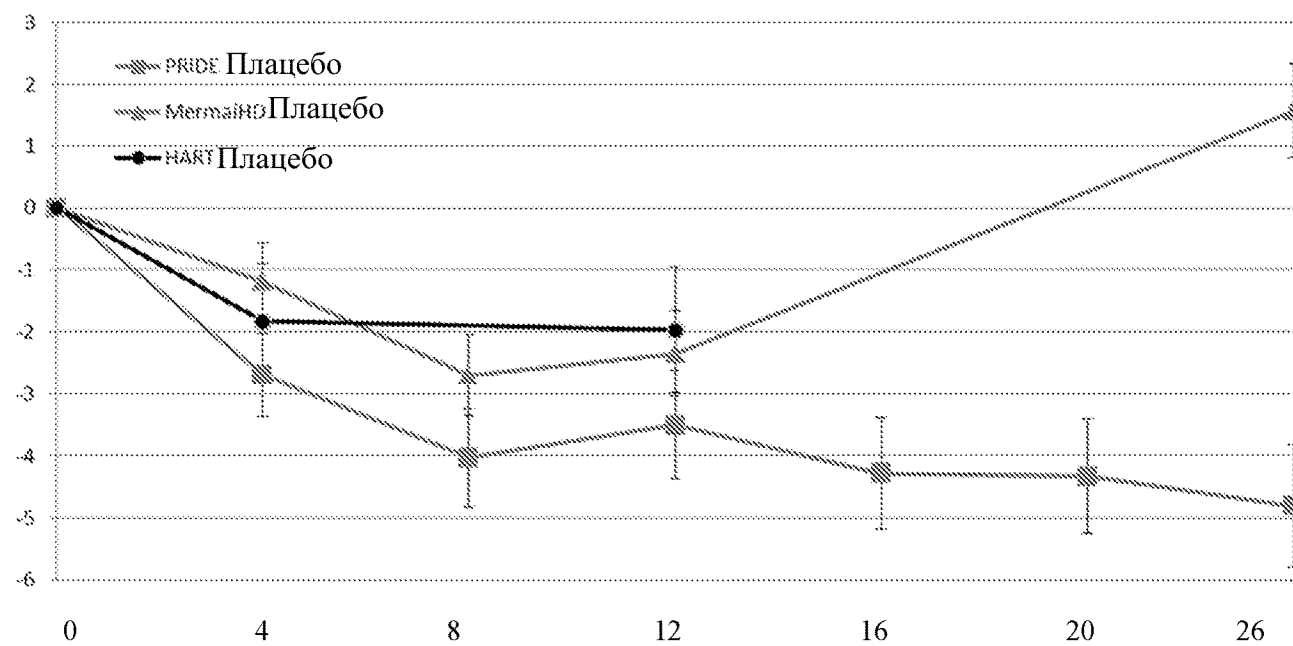
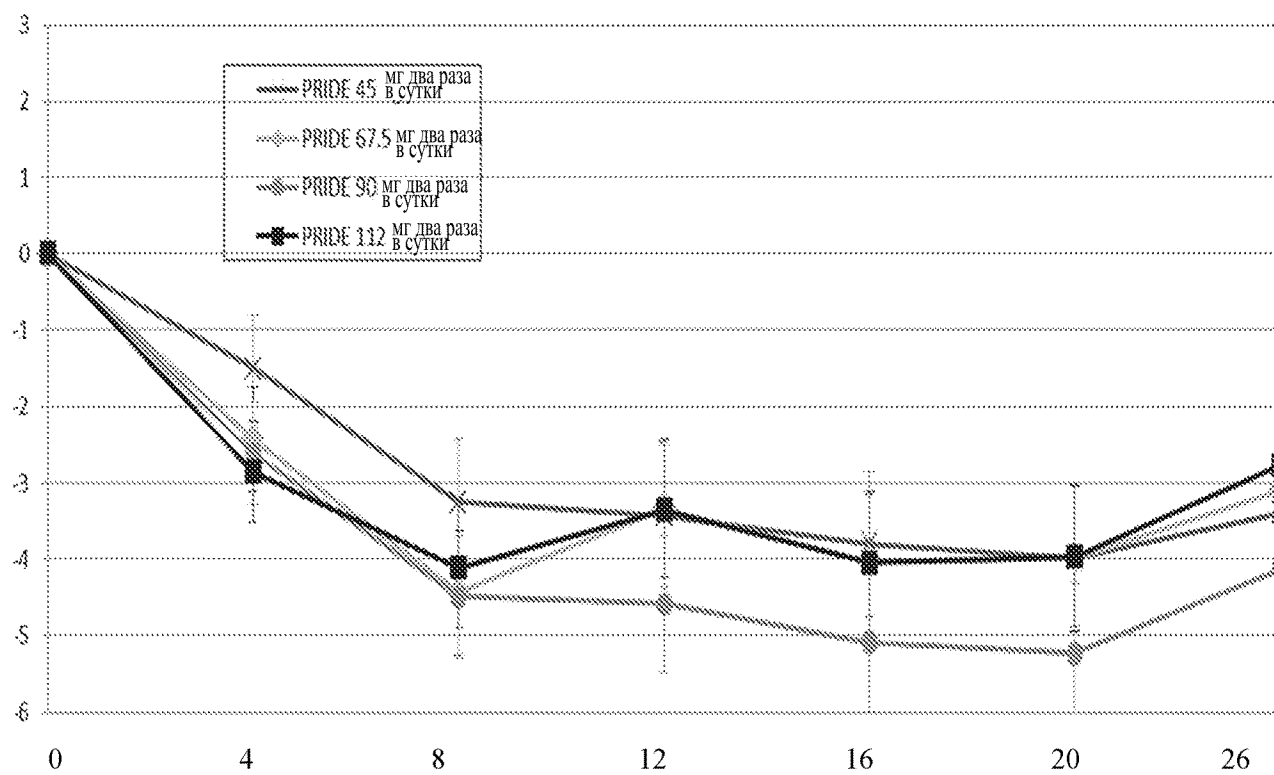
1. Применение фармацевтической композиции, содержащей придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, для уменьшения, поддержания или снижения увеличения концентрации легкого белка нейрофиламентов у пациента.
2. Применение по п. 1, где придопидин вводят в суточной дозе 90-225 мг/сут.
3. Применение по п. 1 или п. 2, где фармацевтическая композиция находится в форме для перорального введения.
4. Применение по любому из пунктов 1-3, где фармацевтическая композиция находится в форме таблеток, капсул, драже, порошка или жидкости.
5. Применение по п. 2, где фармацевтическая композиция находится в форме единичной дозы, а форма единичной дозы фармацевтической композиции содержит 45 мг, 67,5 мг или 90 мг придопидина.
6. Применение по любому из пп. 1-5, где придопидин представляет собой придопидина гидрохлорид, гидробромид, L-тарtrat, нитрат, перхлорат, фосфат, сульфат, формиат, ацетат, аконат, аскорбат, бензолсульфонат, бензоат, циннамат, цитрат, эмбонат, энантат, фумарат, глутамат, гликолят, лактат, малеат, малонат, манделат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, фталат, салицилат, сорбат, стеарат, сукцинат, тартрат или толуол-п-сульфонатная соль.
7. Применение по любому из пп. 1-6, где пациент страдает болезнью Хантингтона.
8. Применение по п. 7, где пациент страдает ранней стадией болезни Хантингтона.
9. Фармацевтическая композиция, содержащая придопидин или его фармацевтически приемлемую соль, при этом композицию используют для прогнозирования клинической реакции на терапию придопидином путем оценки количества легкого белка нейрофиламентов у пациента - человека.

Фиг. 1



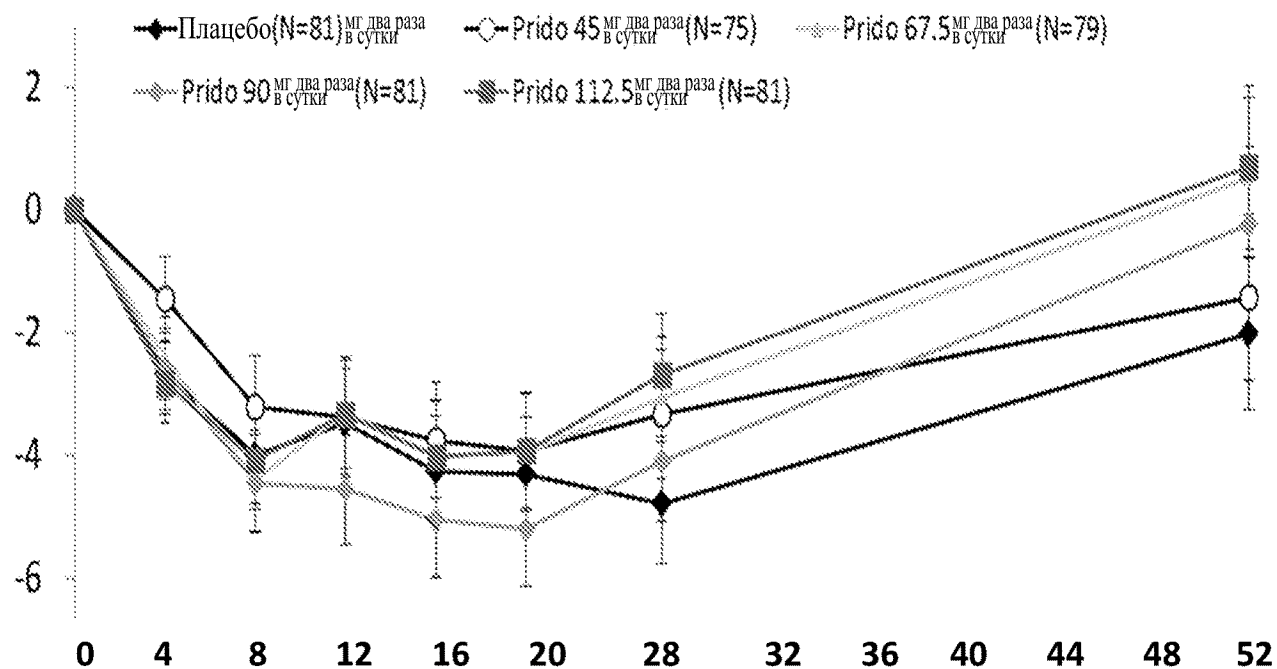
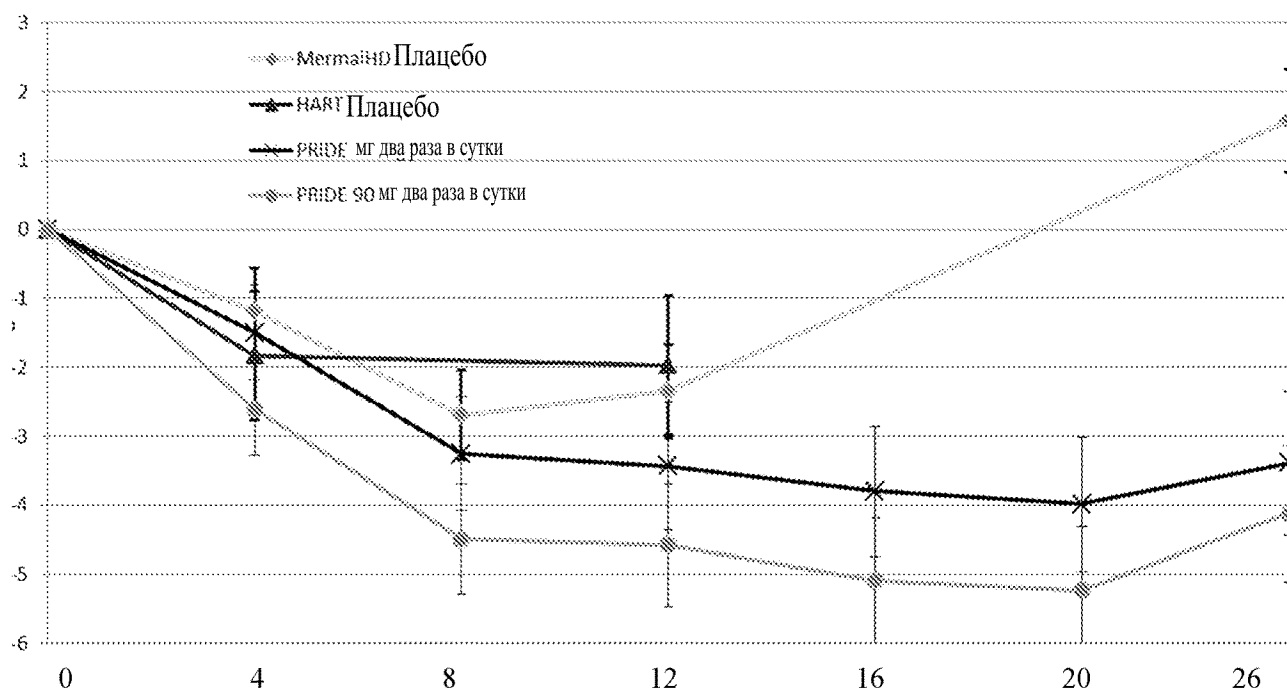
Фиг. 2

Фиг. 3



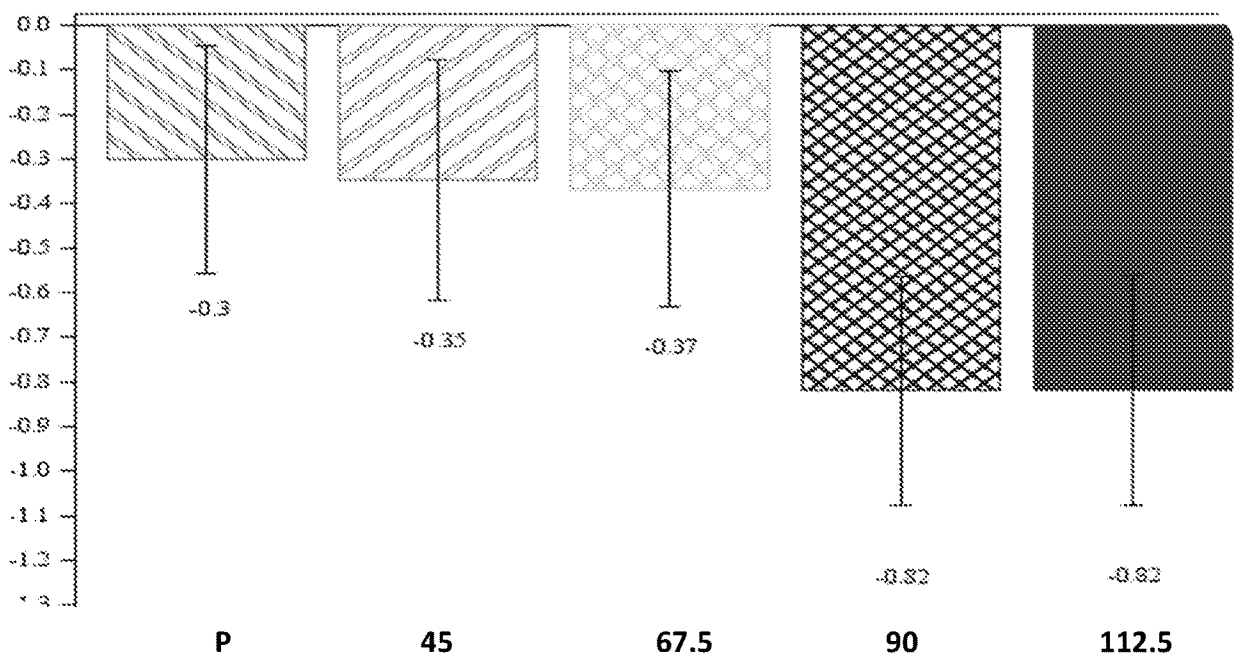
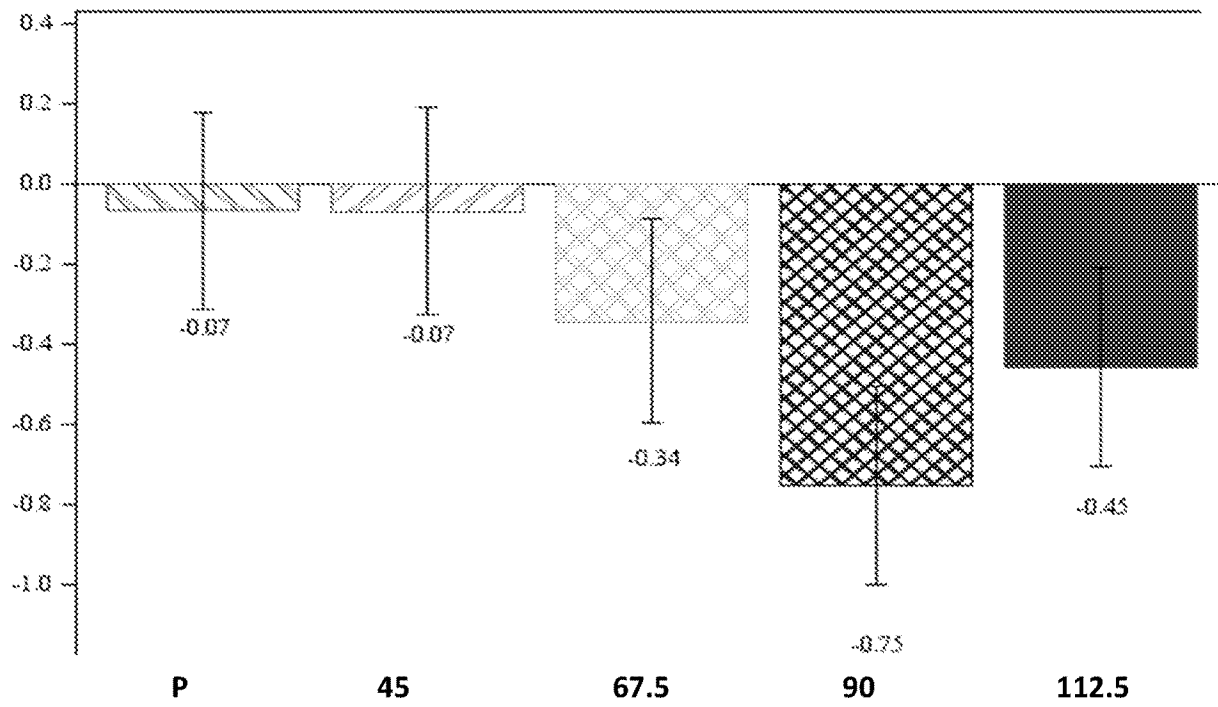
Фиг. 4

Фиг. 5а



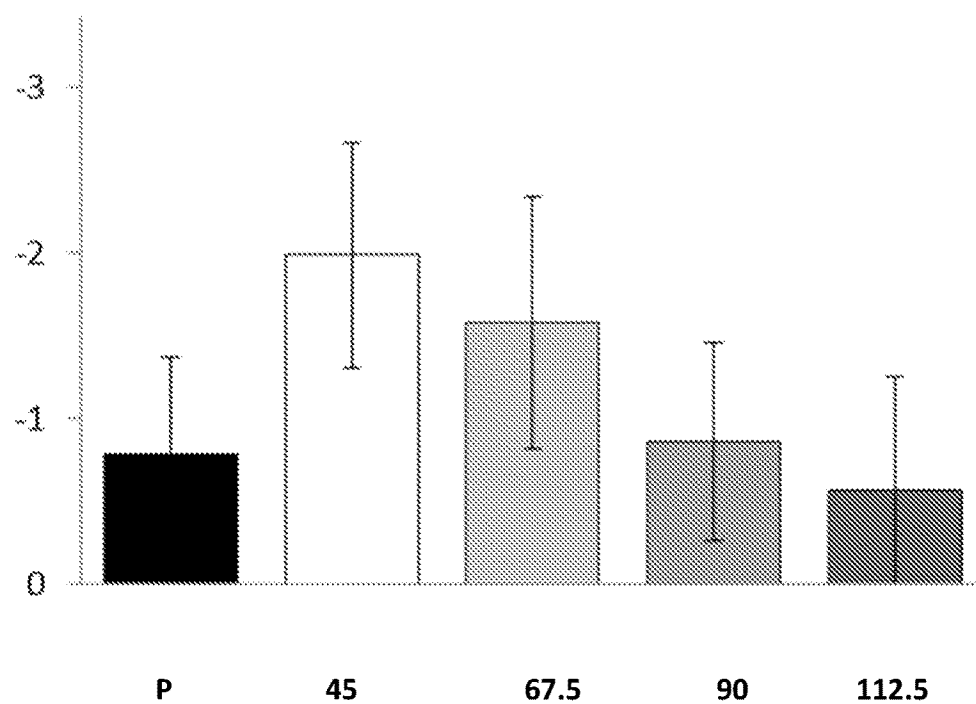
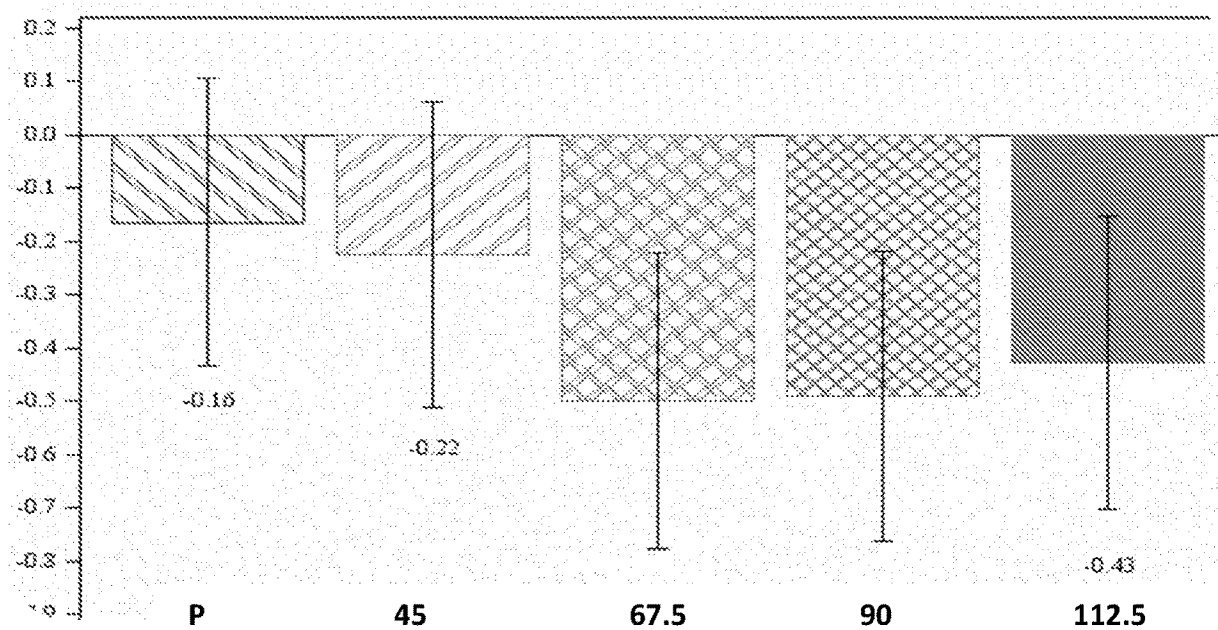
Фиг. 5b

Фиг. 6а



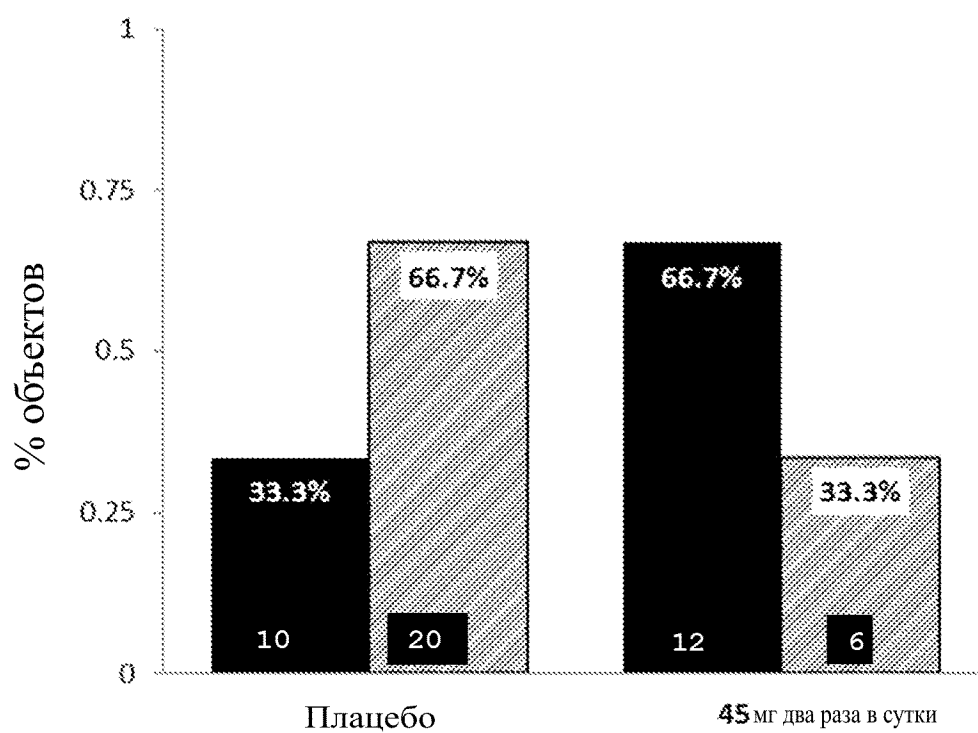
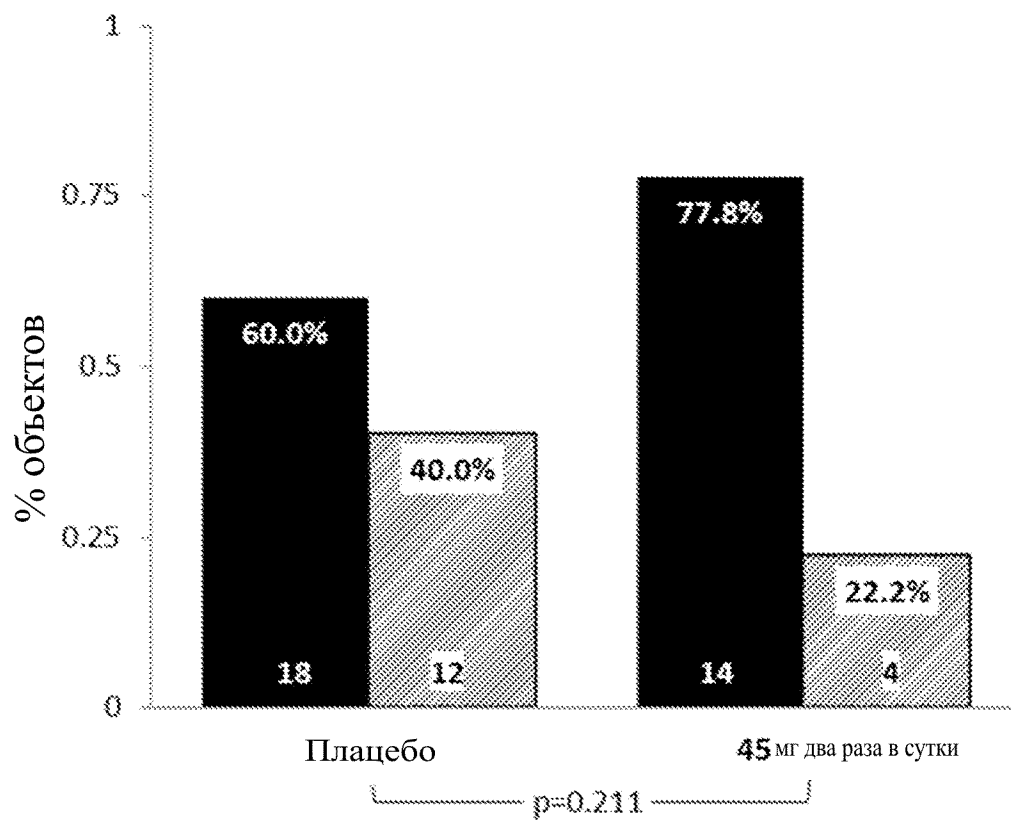
Фиг. 6b

Фиг. 6с



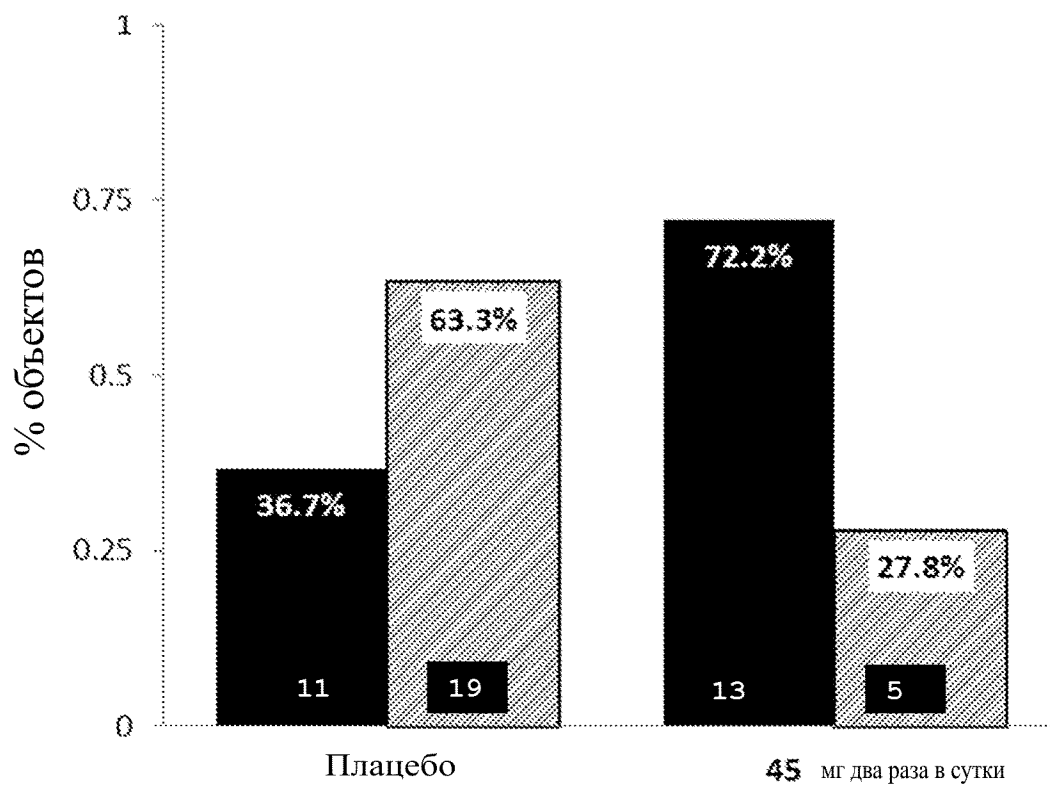
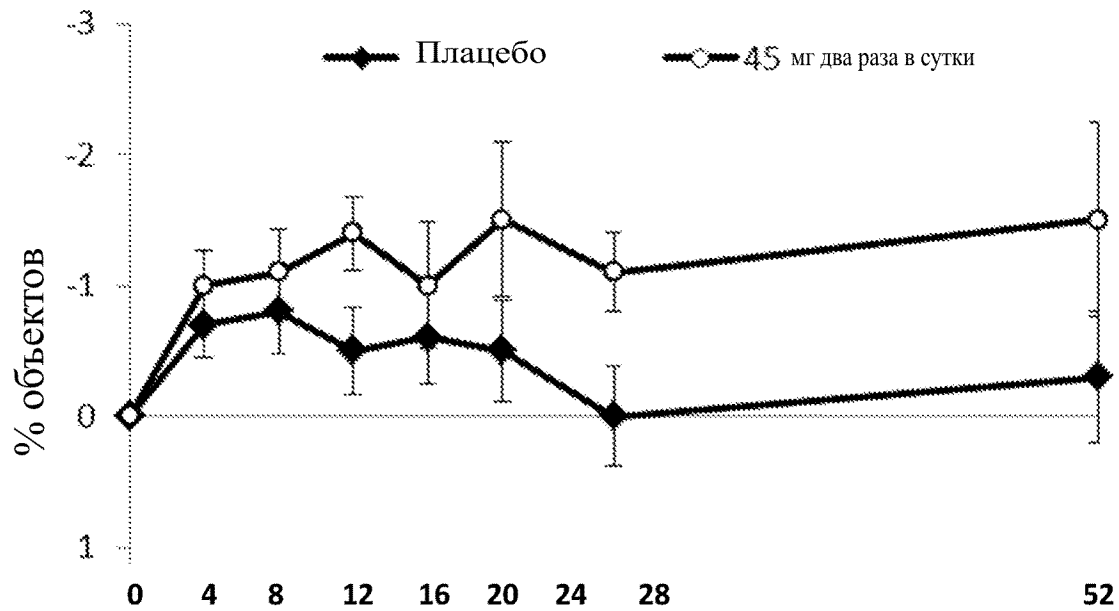
Фиг. 6d

Фиг. 6е



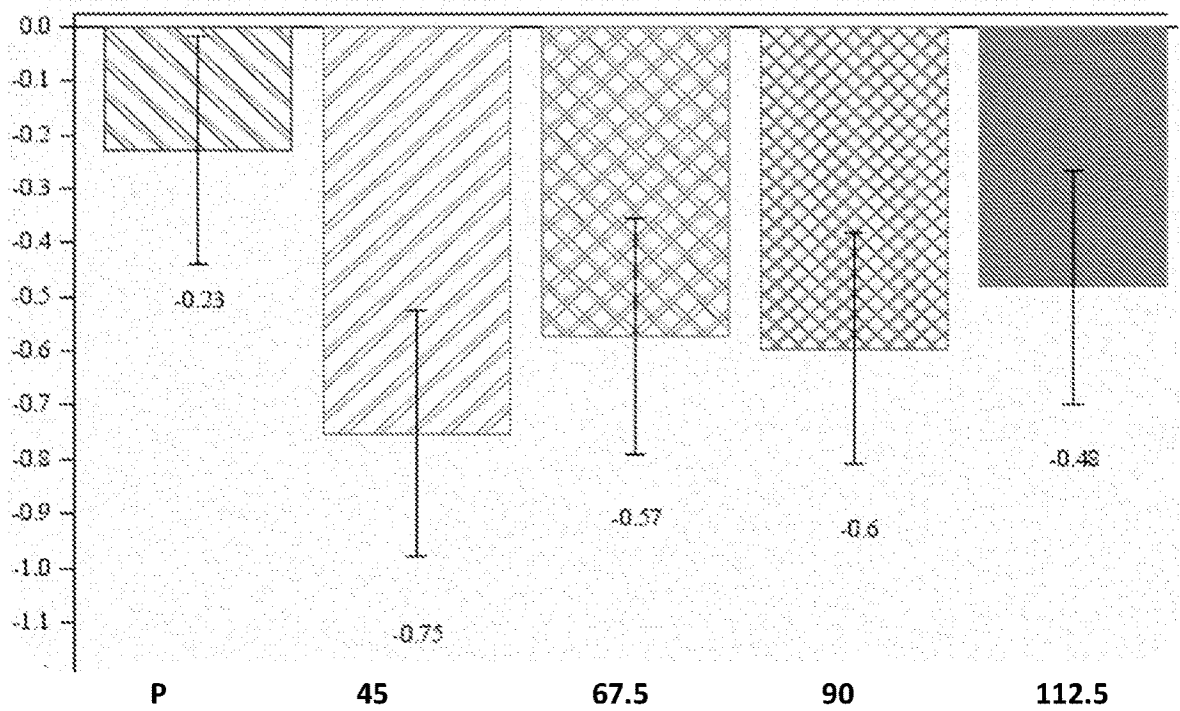
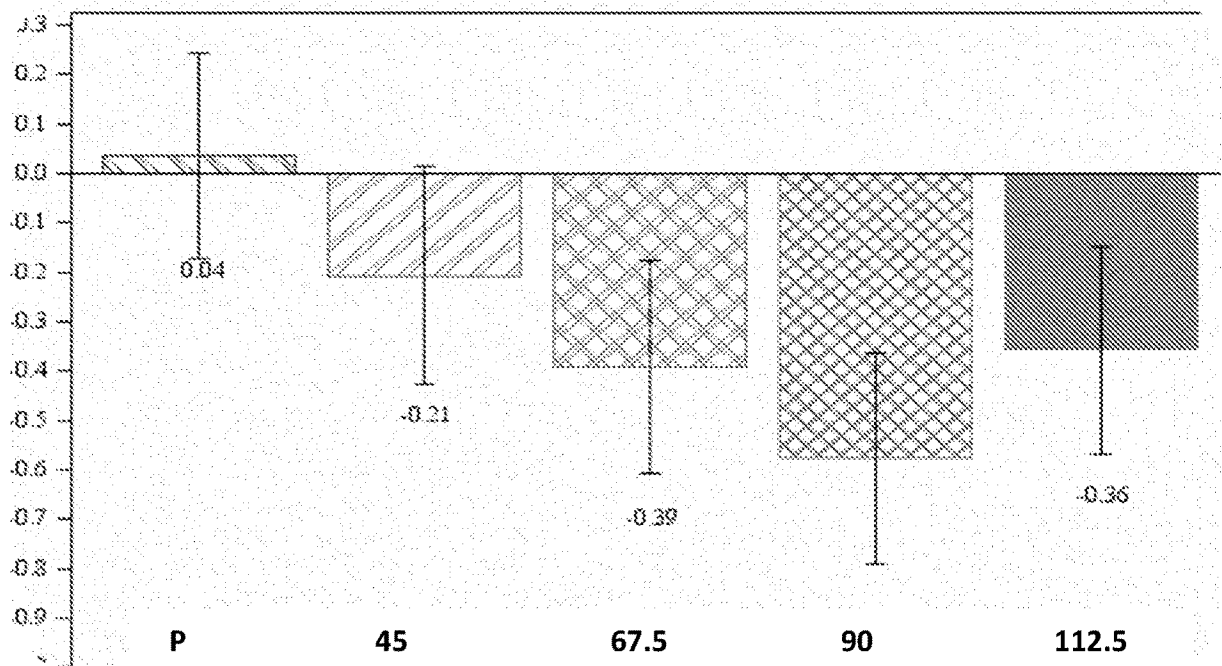
Фиг. 6f

Фиг. 6g



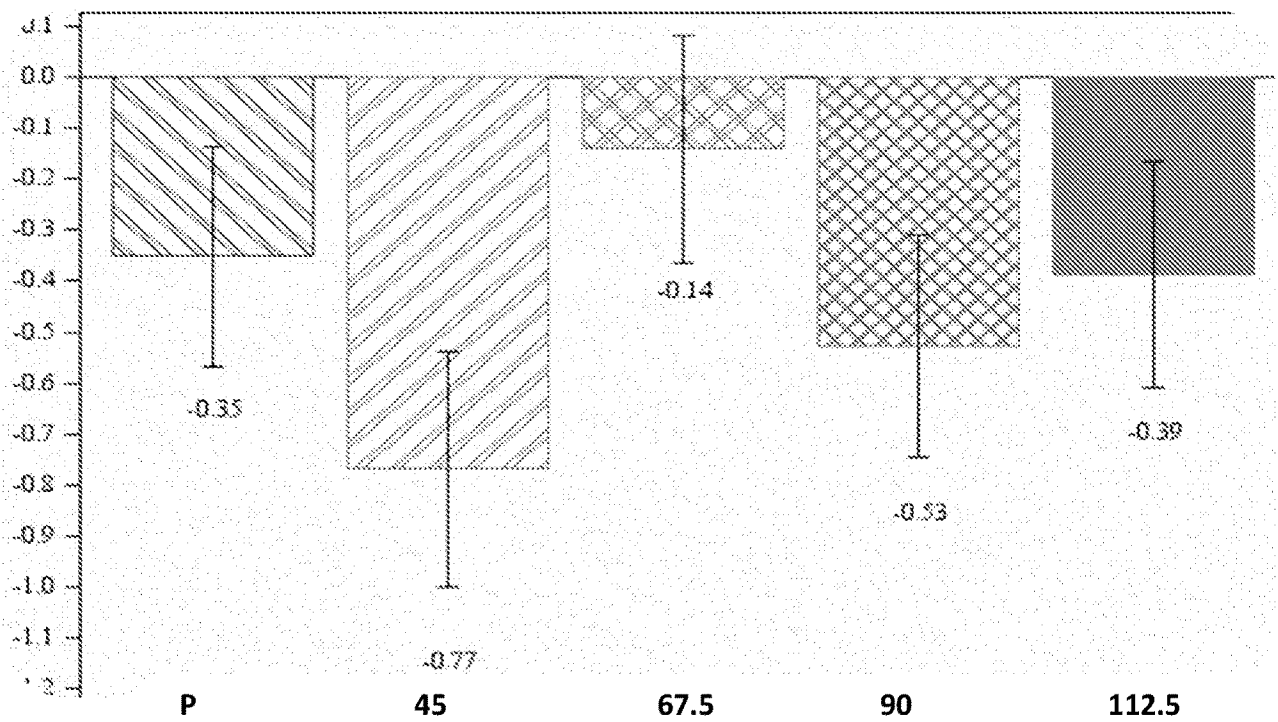
Фиг. 6h

Фиг. 7а

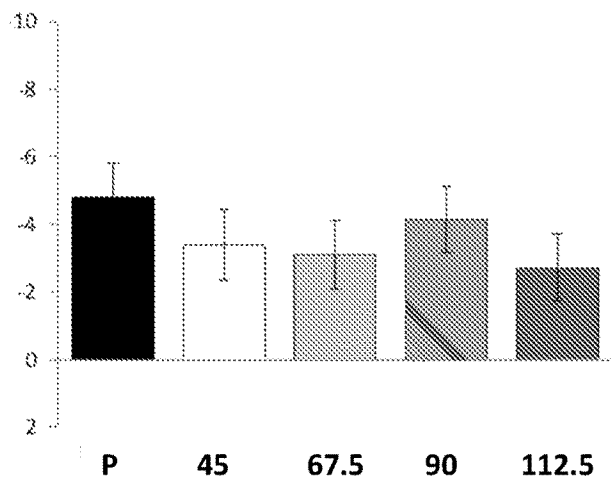


Фиг. 7b

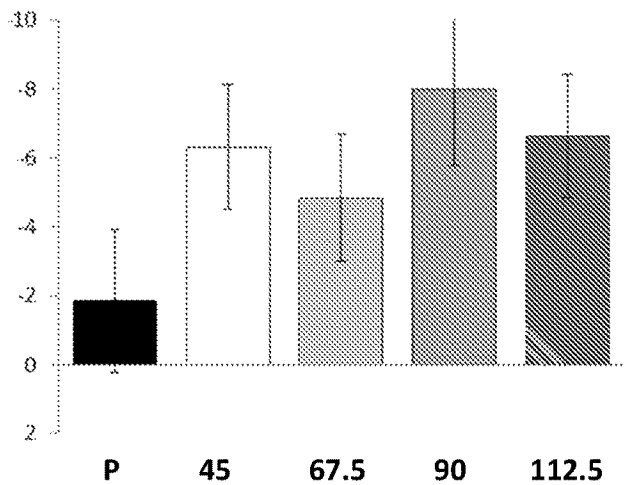
Фиг. 7с



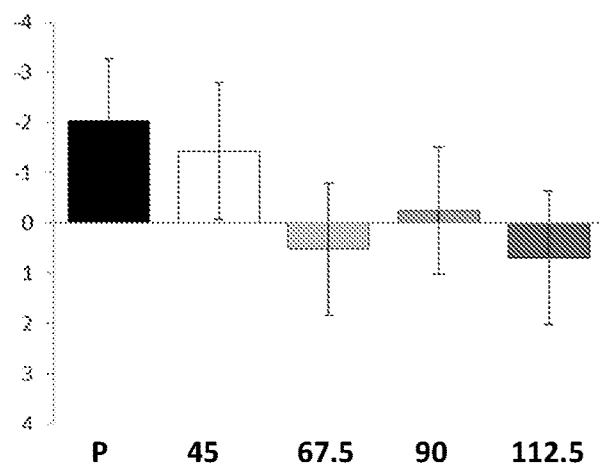
Фиг. 8а



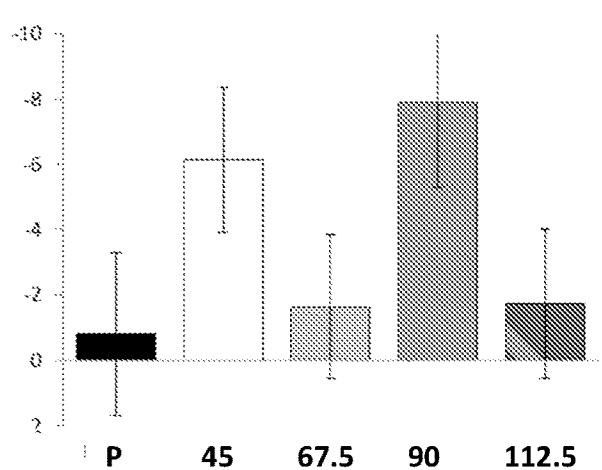
Фиг. 8b



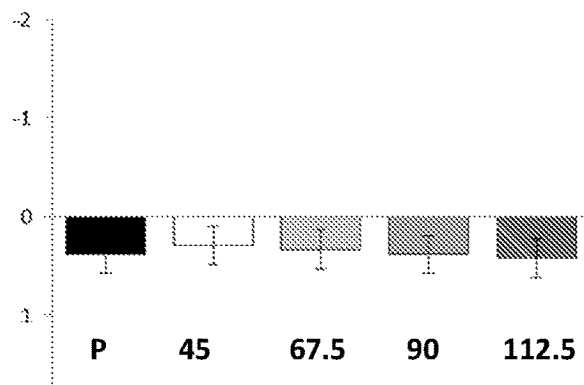
Фиг. 8с



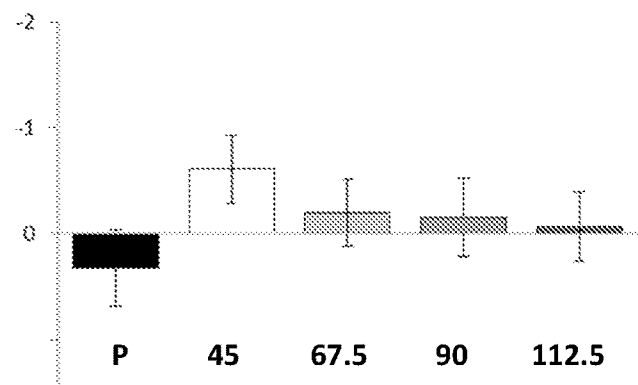
Фиг. 8d



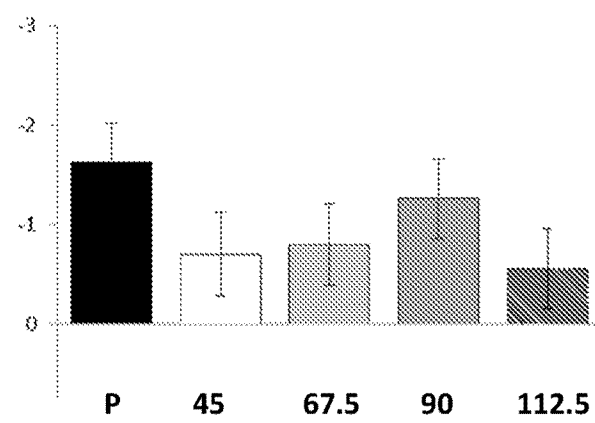
Фиг. 8е



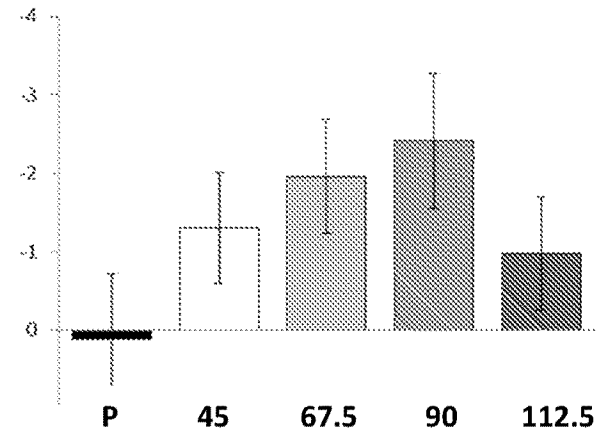
Фиг. 8f



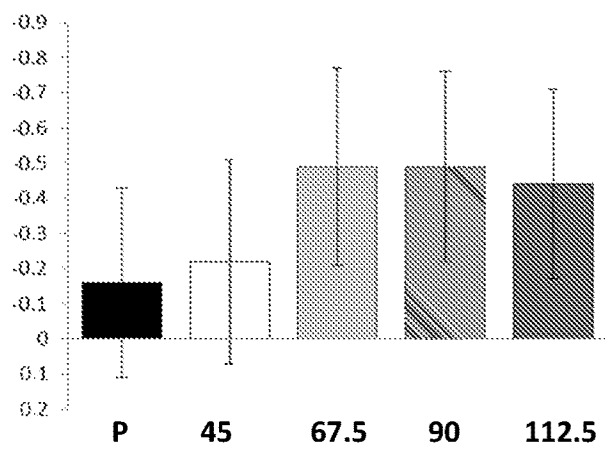
Фиг. 8g



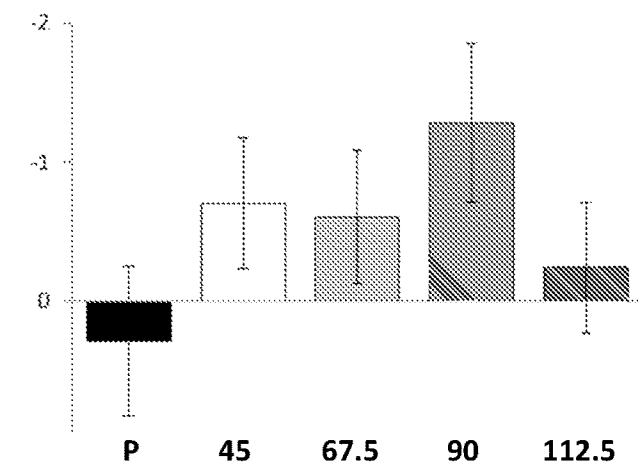
Фиг. 8h



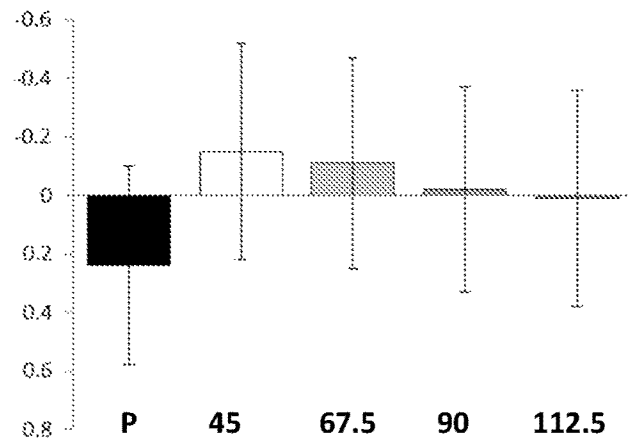
Фиг. 8i



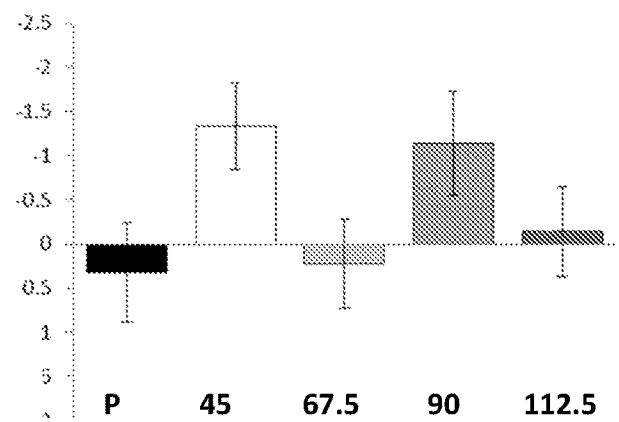
Фиг. 8j



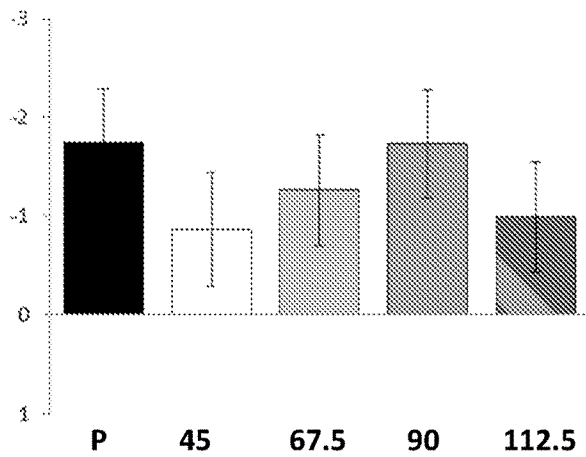
Фиг. 8к



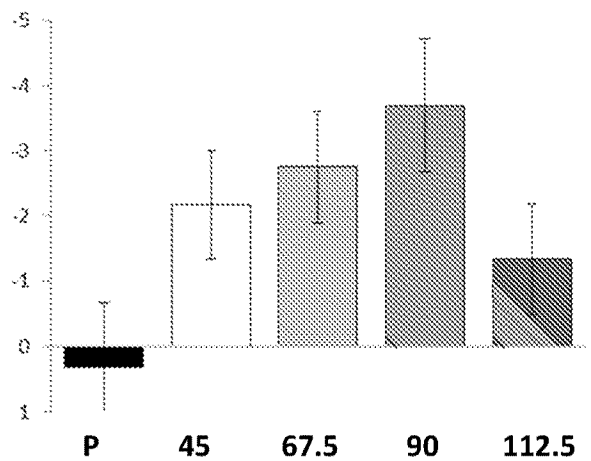
Фиг. 8л



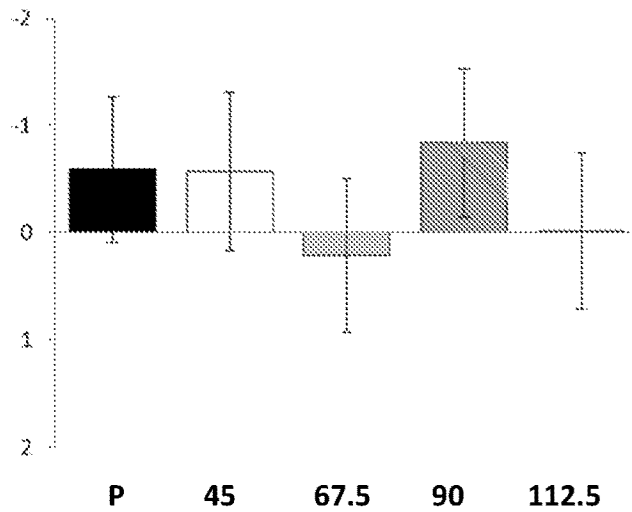
Фиг. 8м



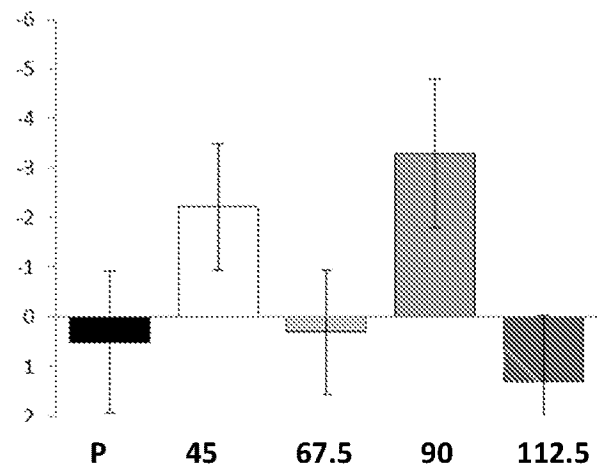
Фиг. 8н



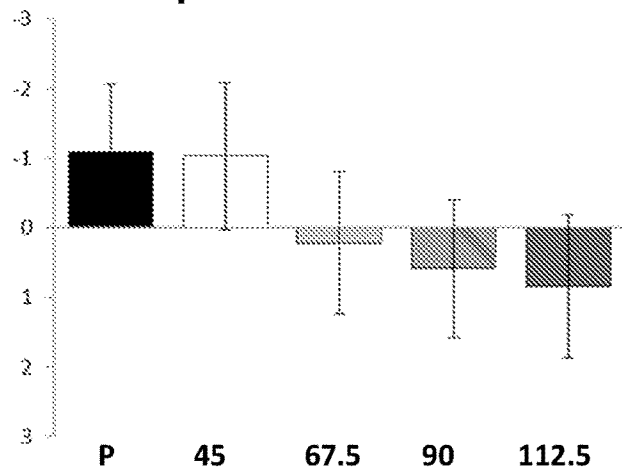
Фиг. 8о



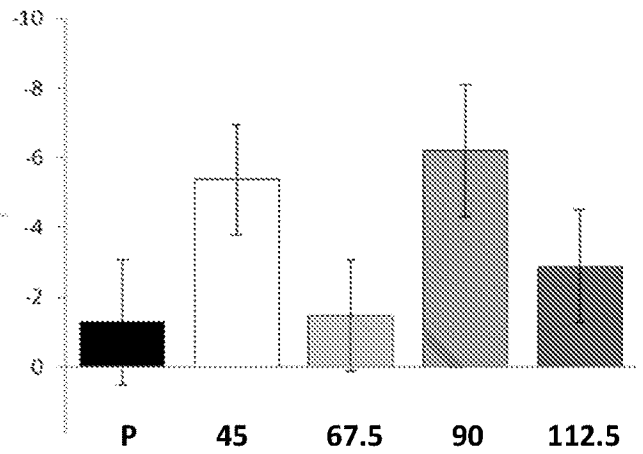
Фиг. 8р



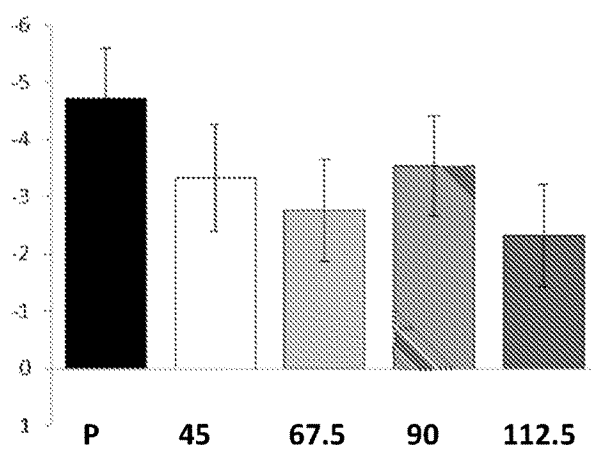
Фиг. 8q



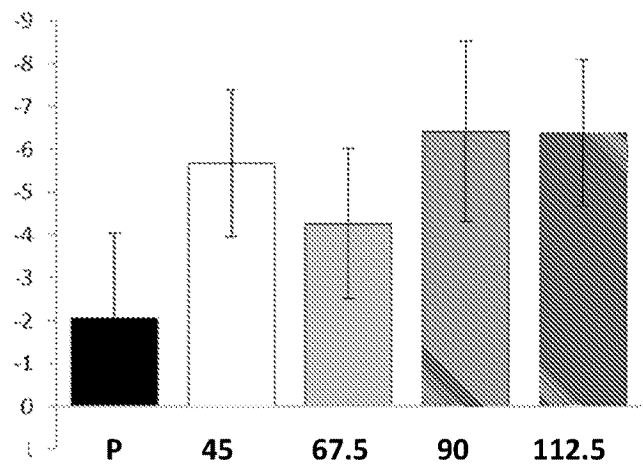
Фиг. 8r



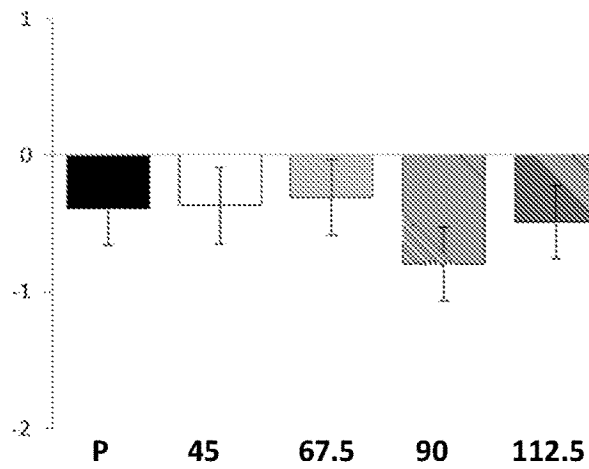
Фиг. 8s



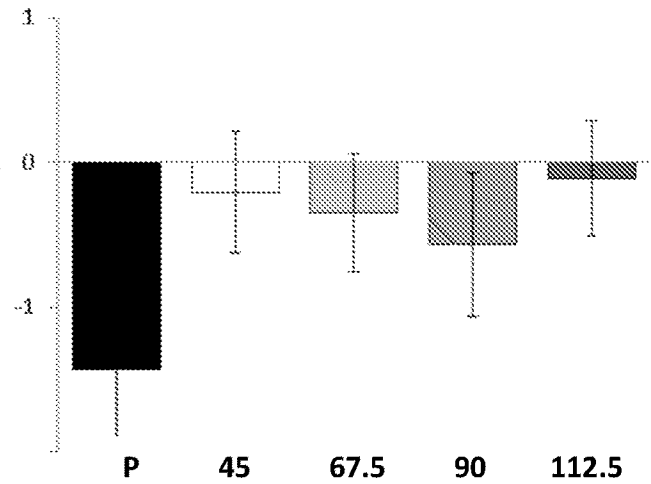
Фиг. 8t



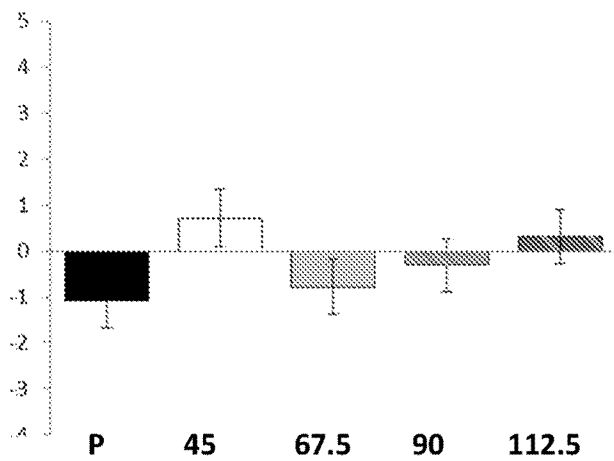
Фиг. 9а



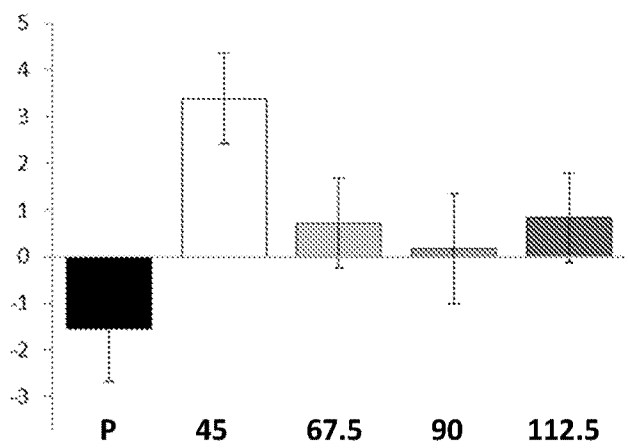
Фиг. 9b



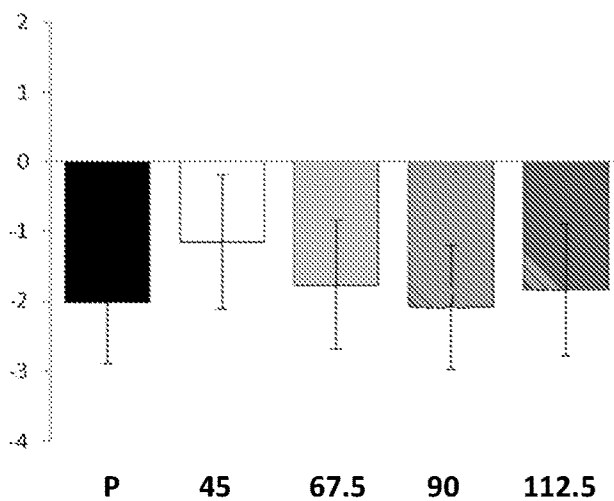
Фиг. 9с



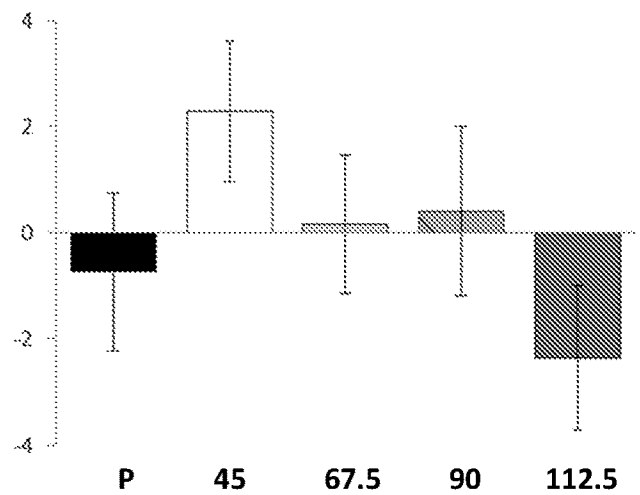
Фиг. 9d



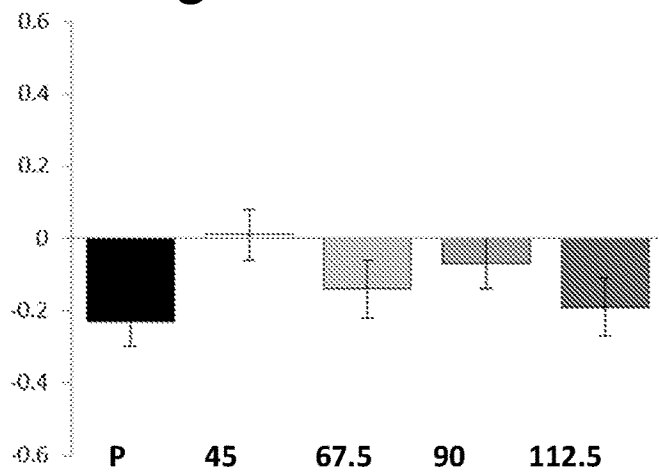
Фиг. 9е



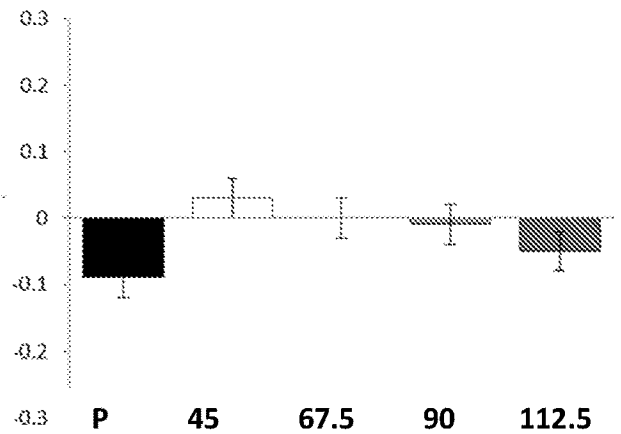
Фиг. 9f



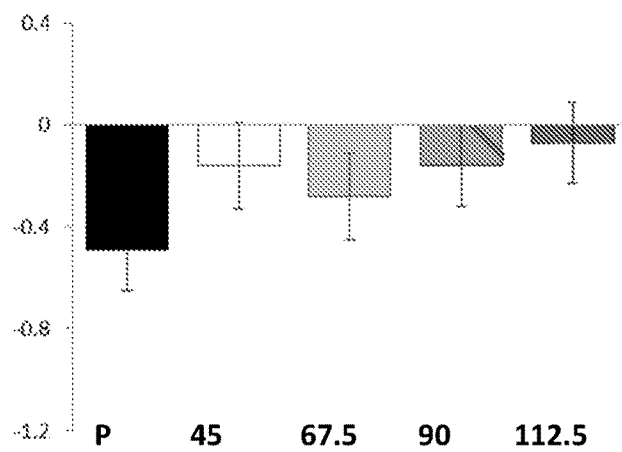
Фиг. 9g



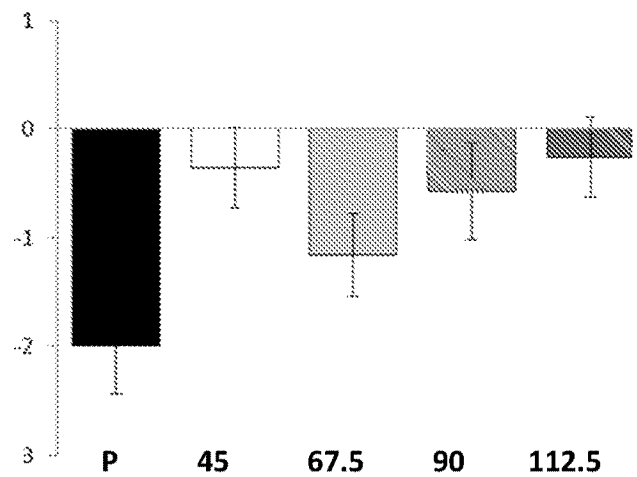
Фиг. 9h



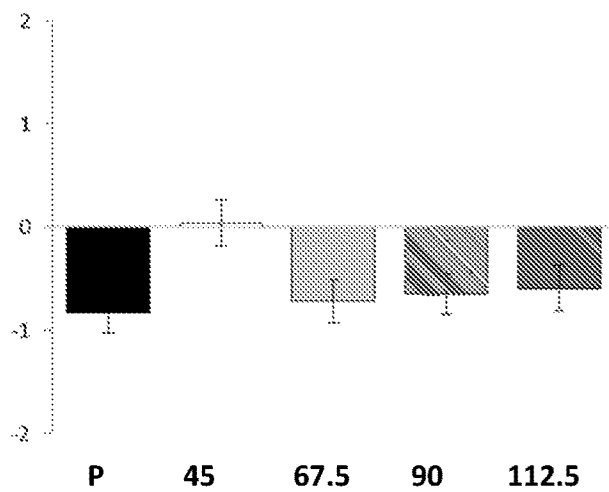
Фиг. 10a



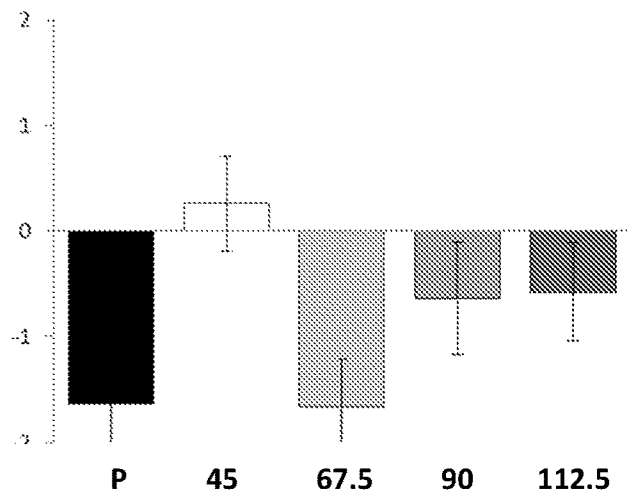
Фиг. 10b



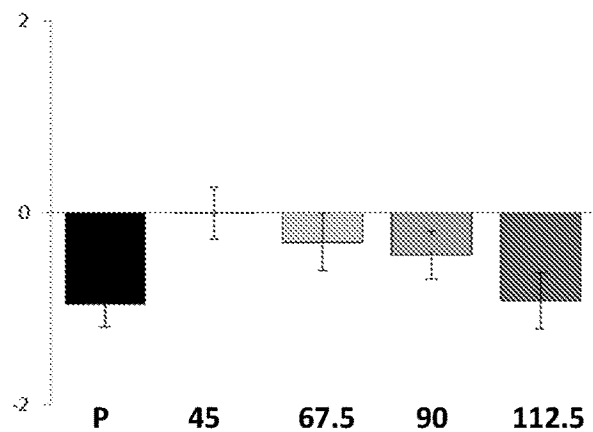
Фиг. 10c



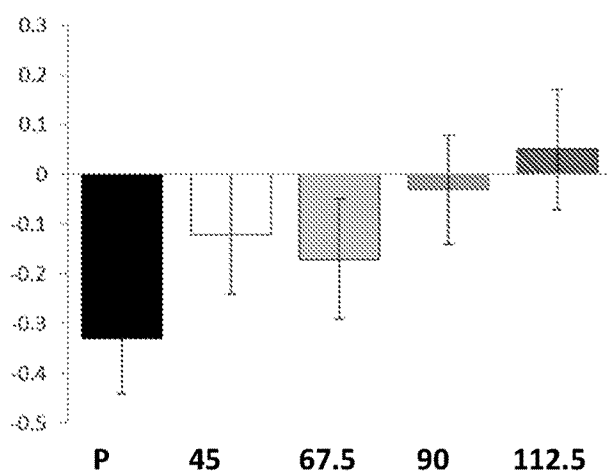
Фиг. 10d



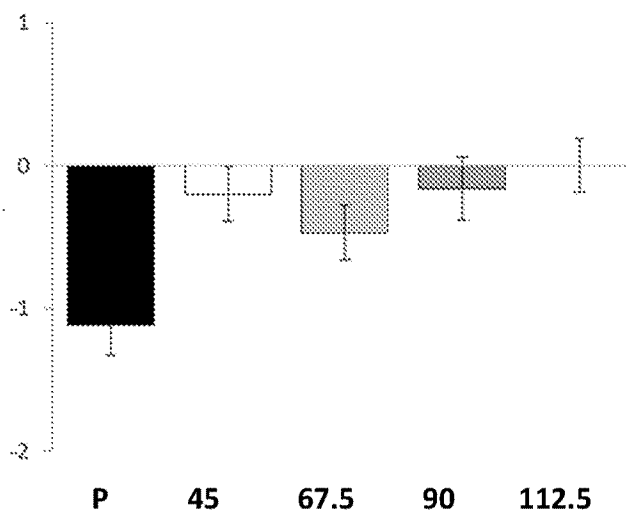
Фиг. 10е



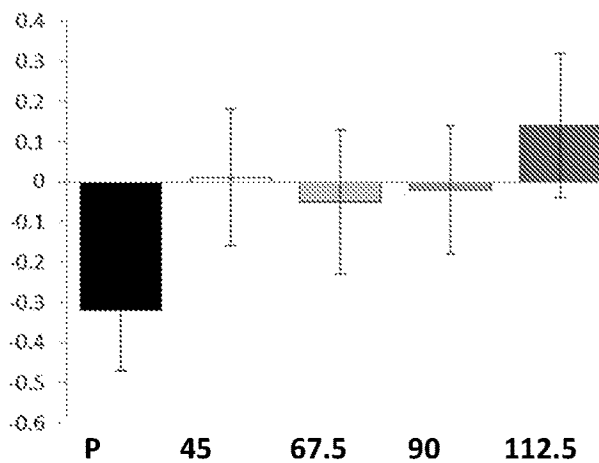
Фиг. 11а



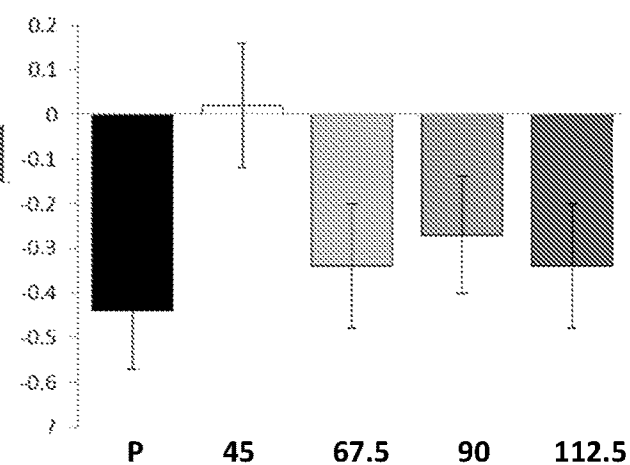
Фиг. 11b



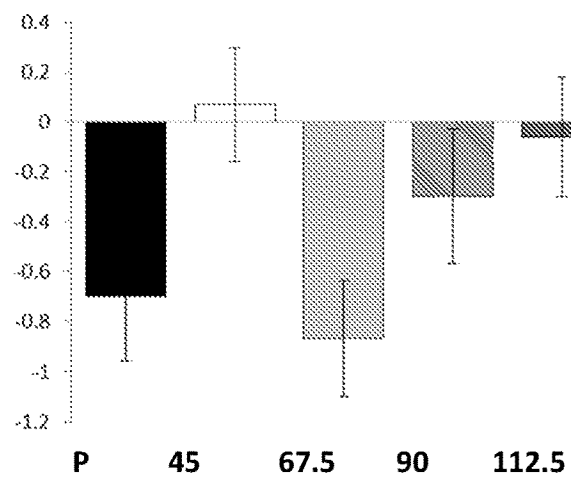
Фиг. 11с



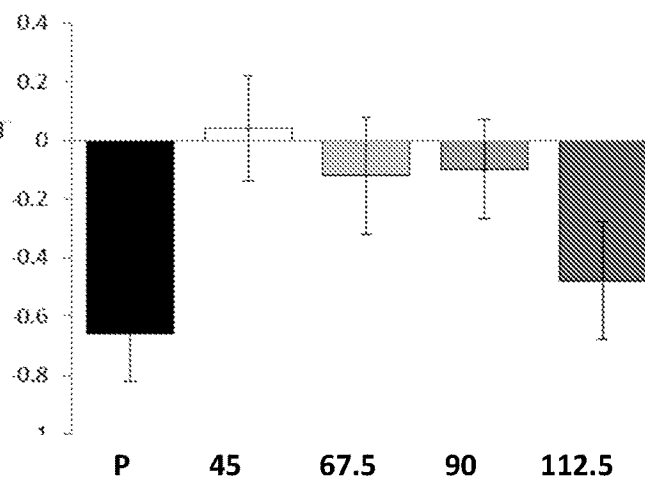
Фиг. 11d



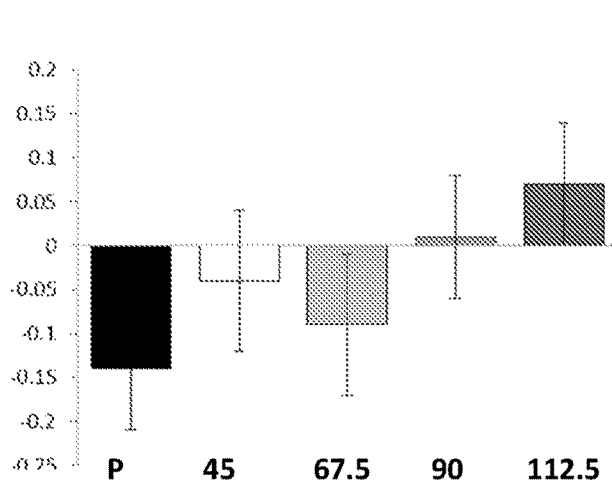
Фиг. 11е



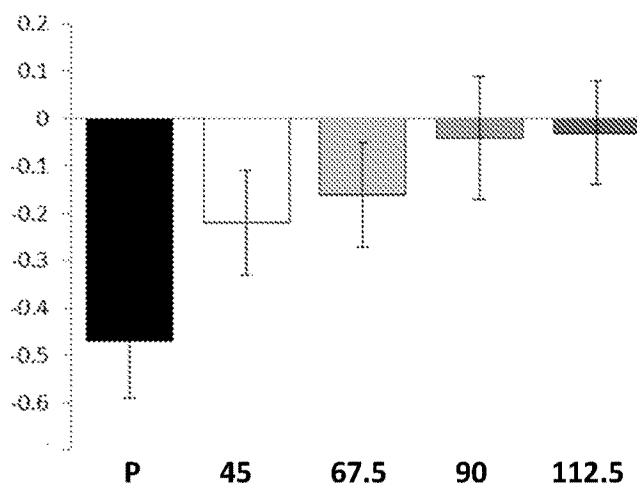
Фиг. 11f



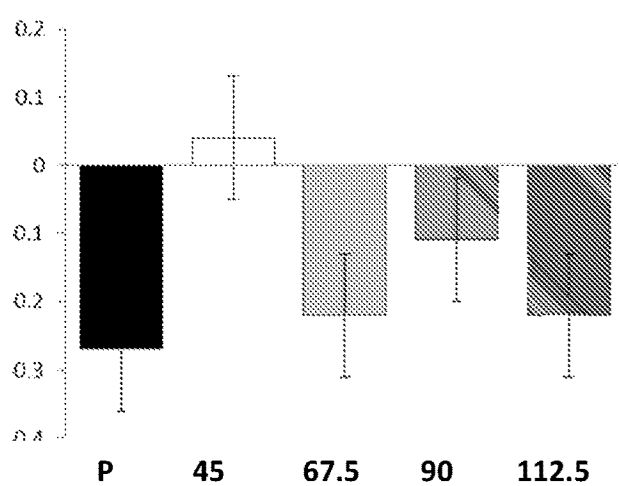
Фиг. 12а



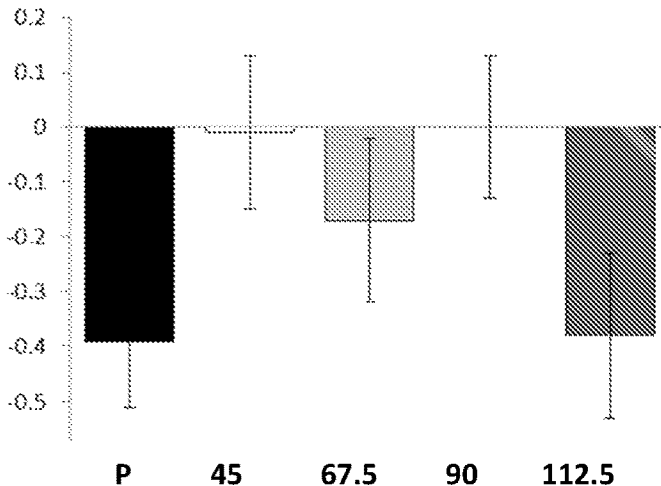
Фиг. 12b



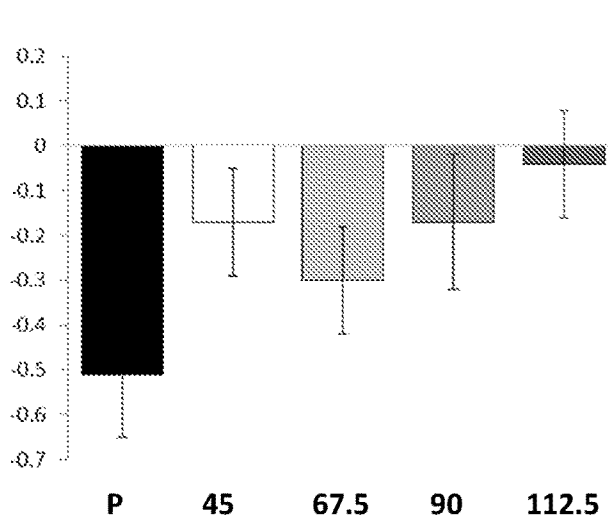
Фиг. 12с



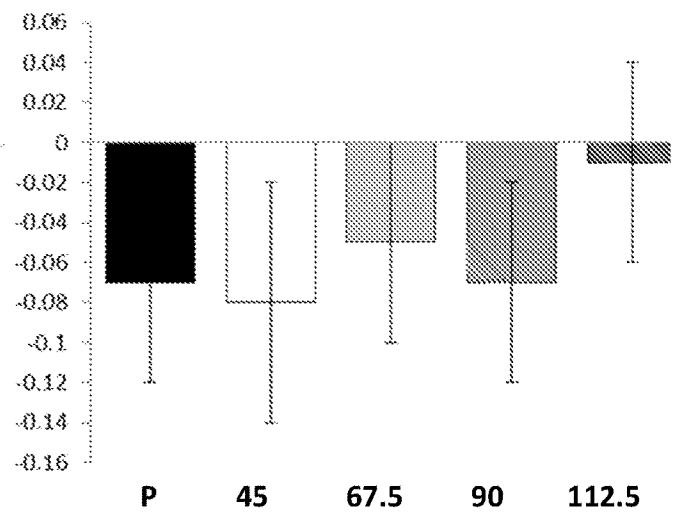
Фиг. 12d



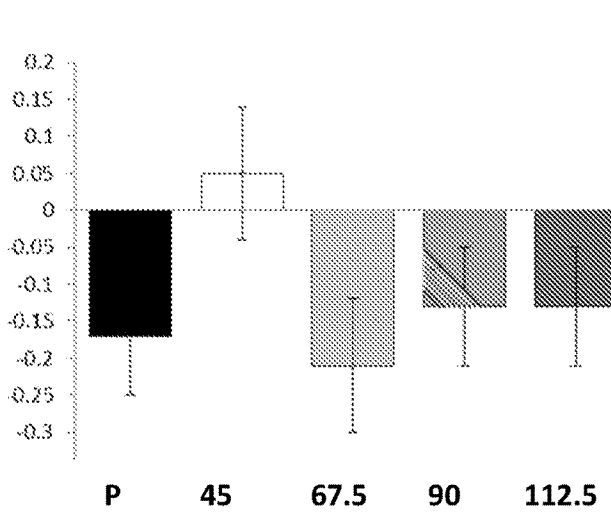
Фиг. 13а



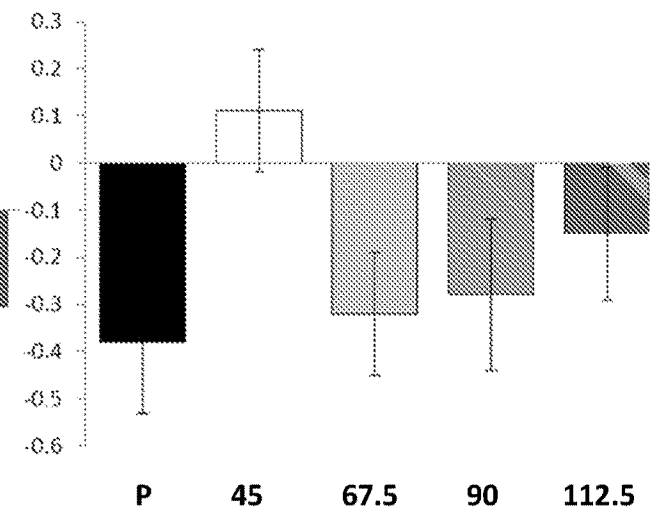
Фиг. 13b



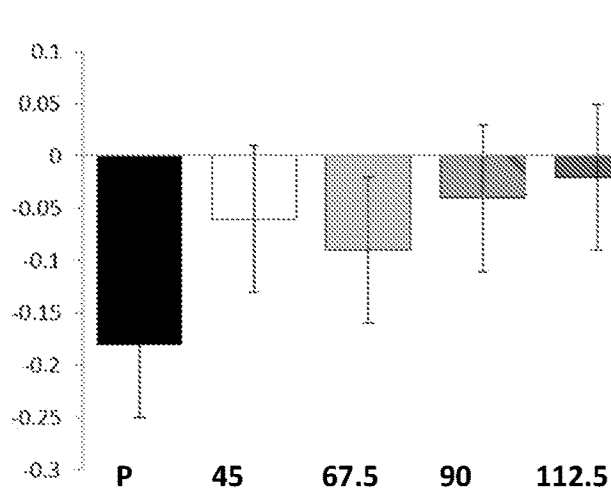
Фиг. 13c



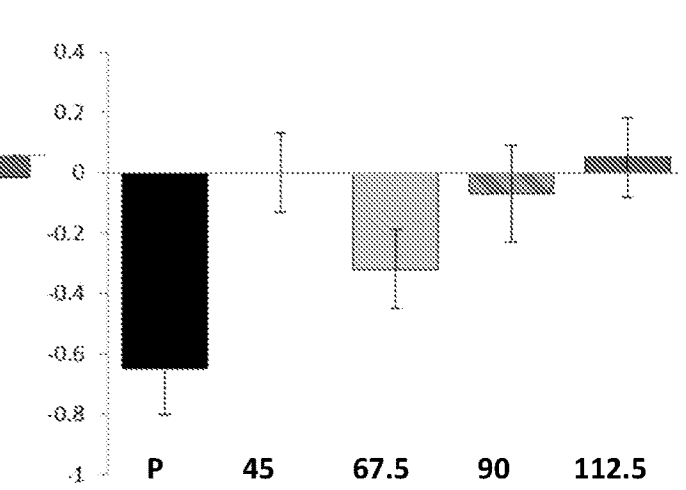
Фиг. 13d



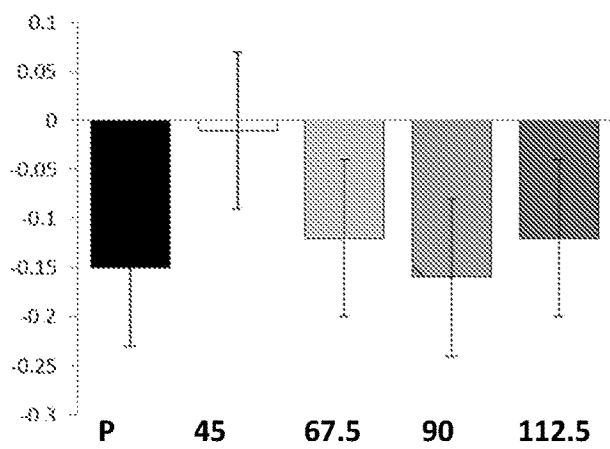
Фиг. 14а



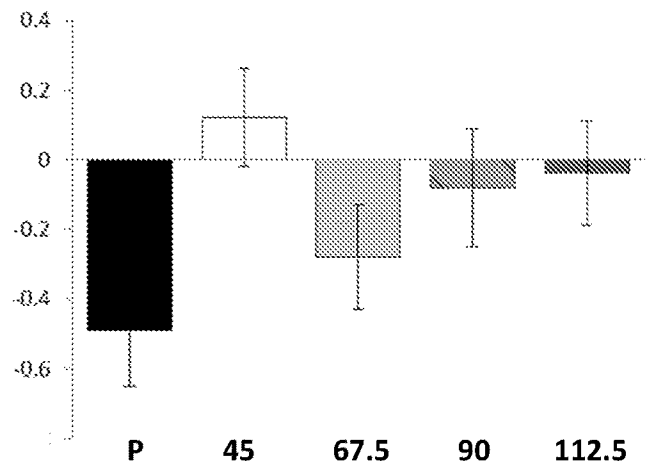
Фиг. 14b



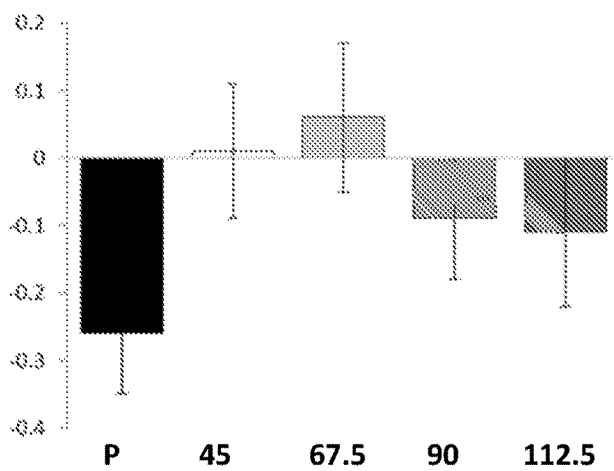
Фиг. 14с



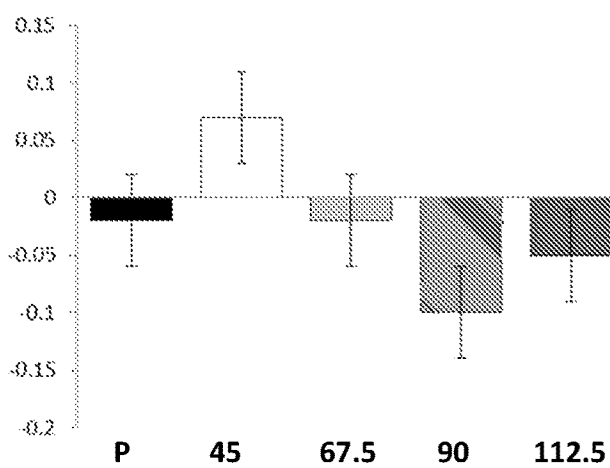
Фиг. 14d



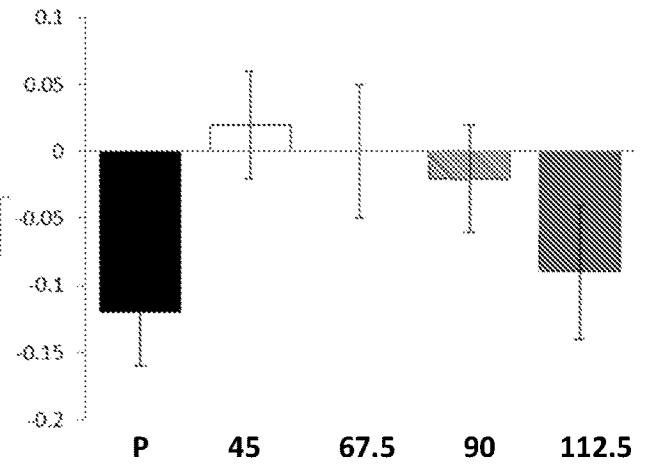
Фиг. 14е



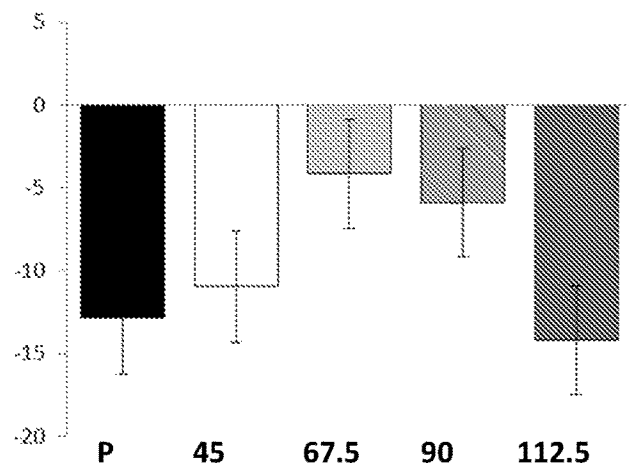
Фиг. 15а



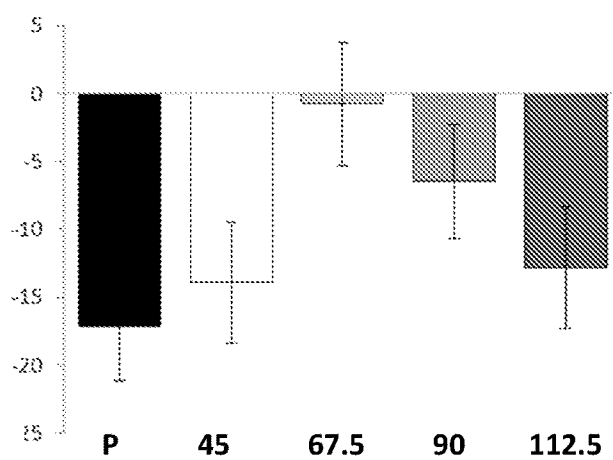
Фиг. 15b



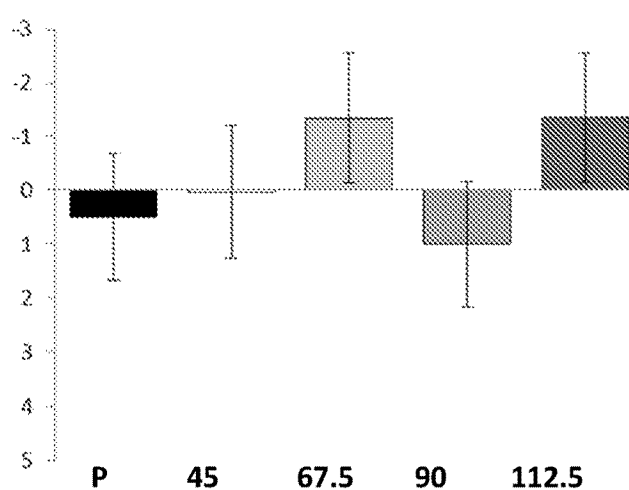
Фиг. 16а



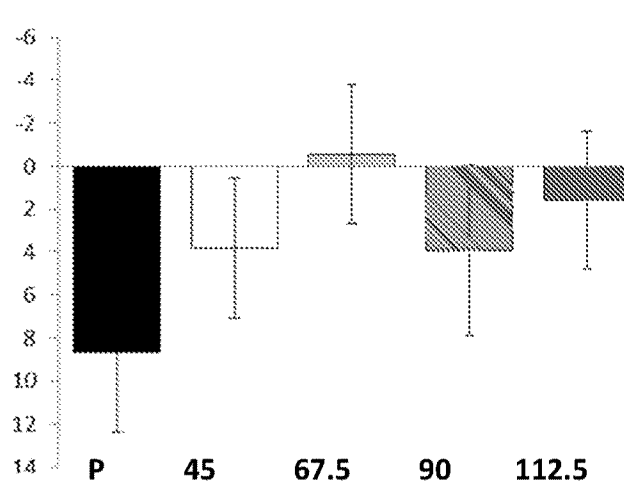
Фиг. 16b



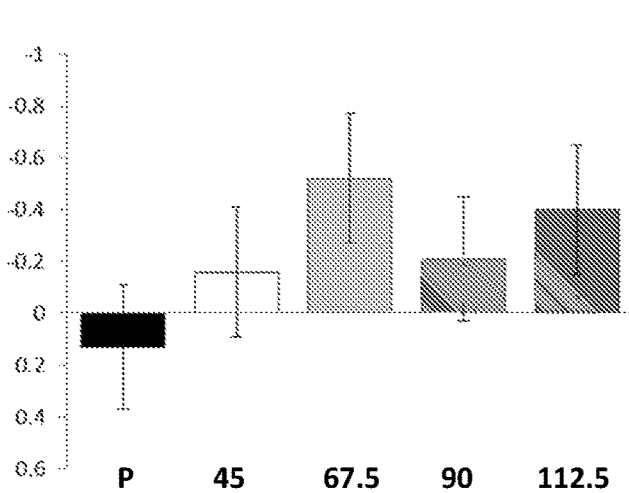
Фиг. 17а



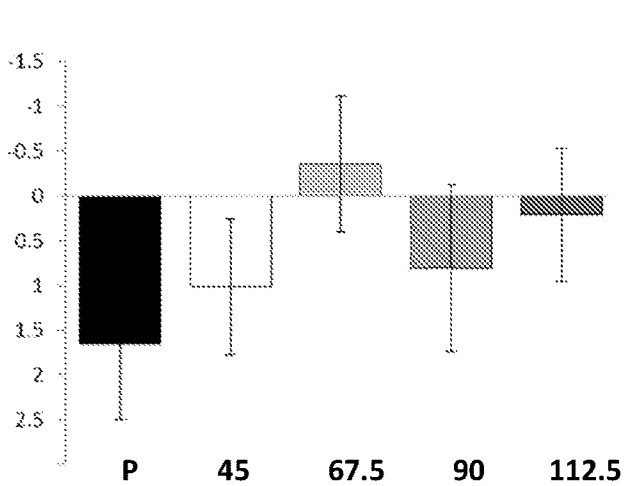
Фиг. 17b



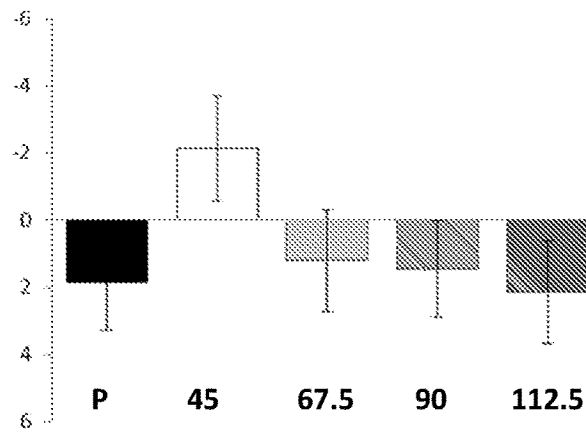
Фиг. 17c



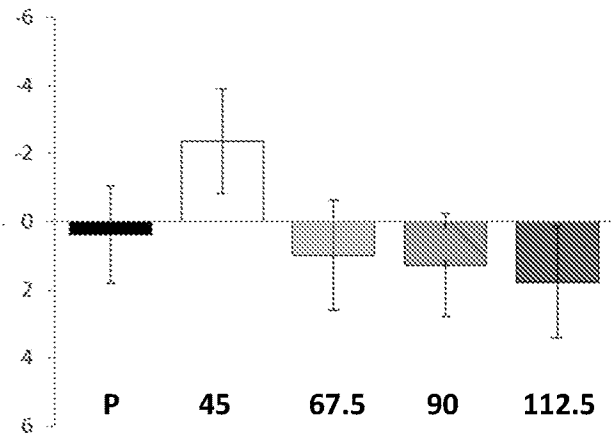
Фиг. 17d



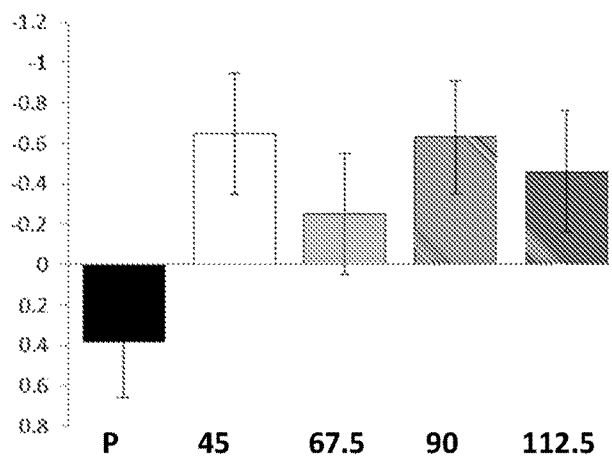
Фиг. 17е



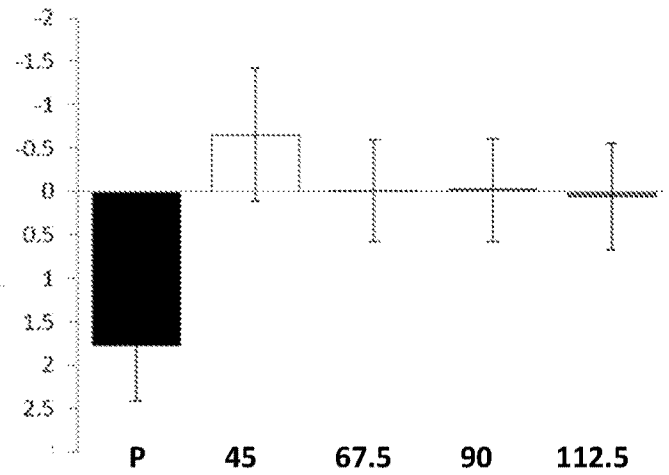
Фиг. 17f



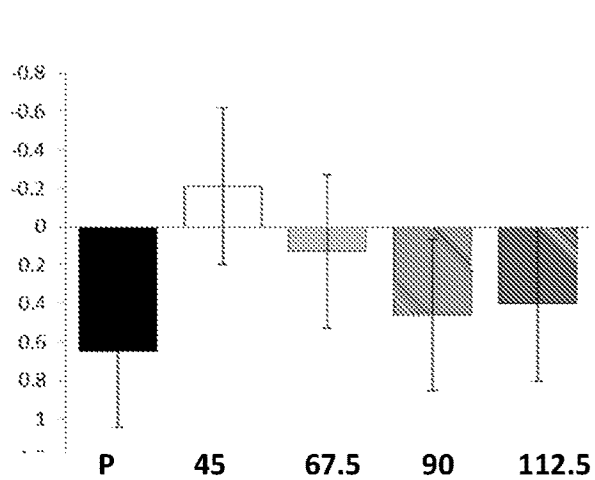
Фиг. 17g



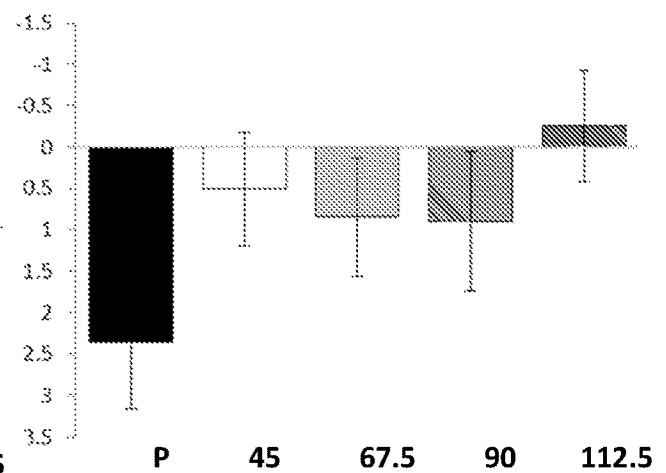
Фиг. 17h



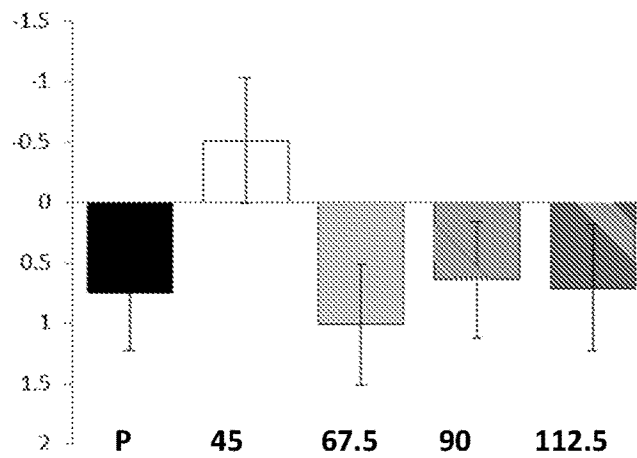
Фиг. 17i



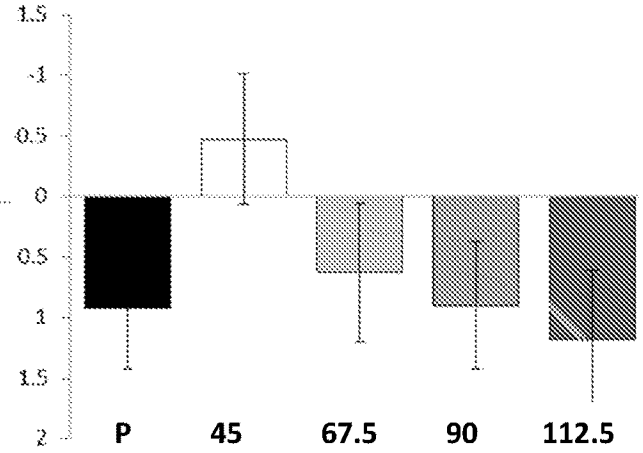
Фиг. 17j



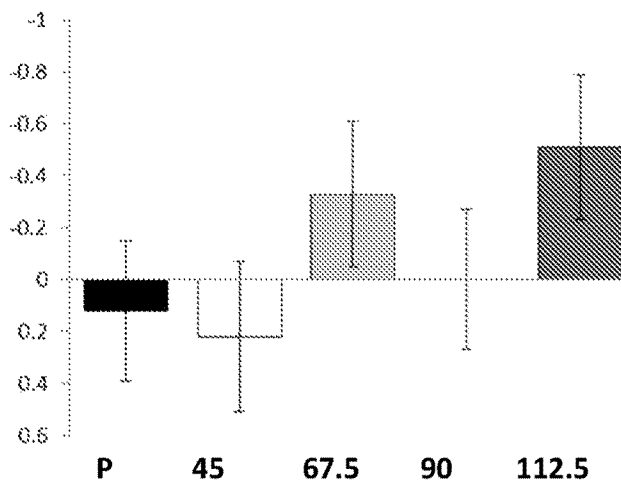
Фиг. 17к



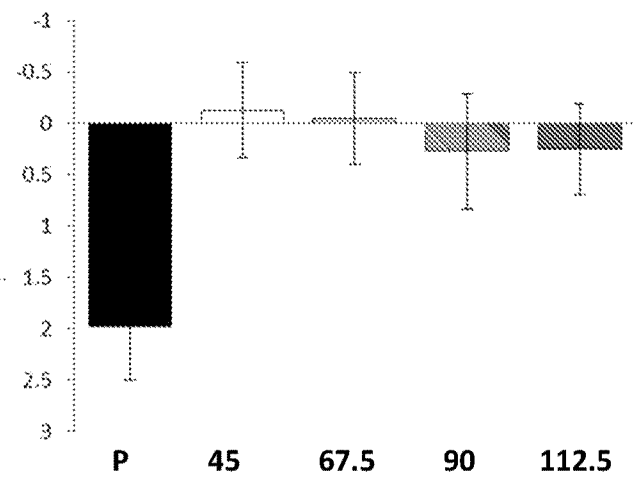
Фиг. 17l



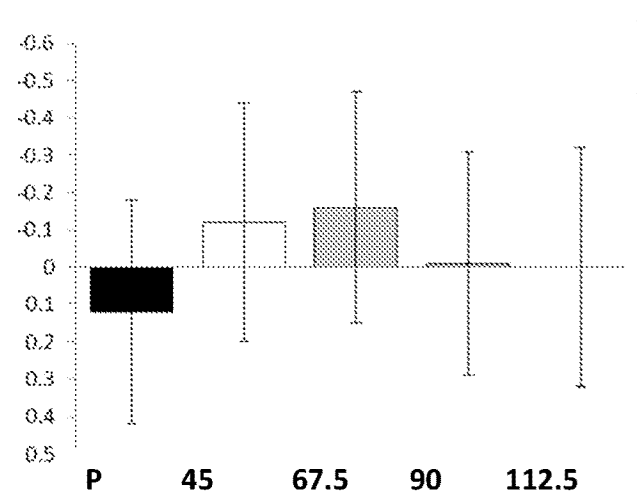
Фиг. 17m



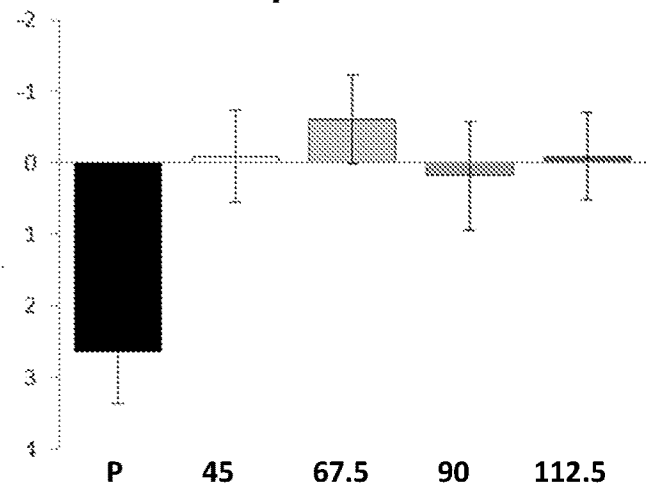
Фиг. 17n



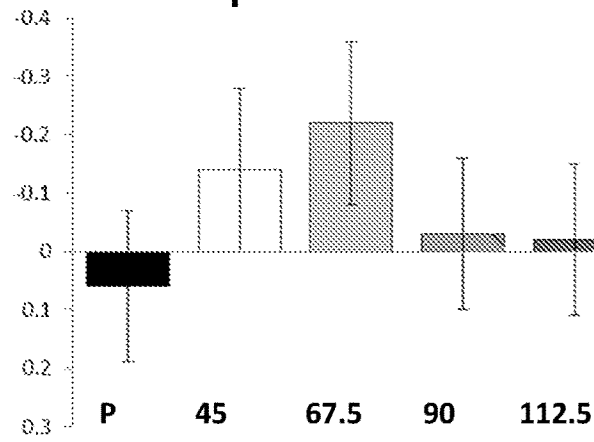
Фиг. 17o



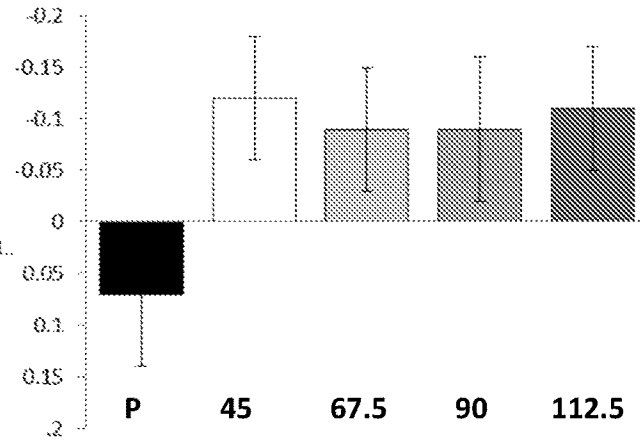
Фиг. 17p



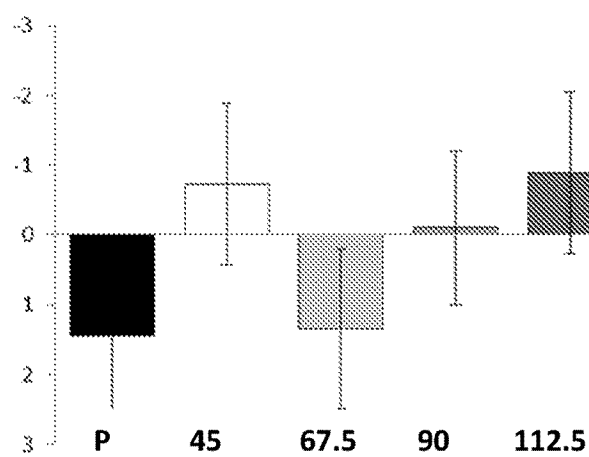
Фиг. 17q



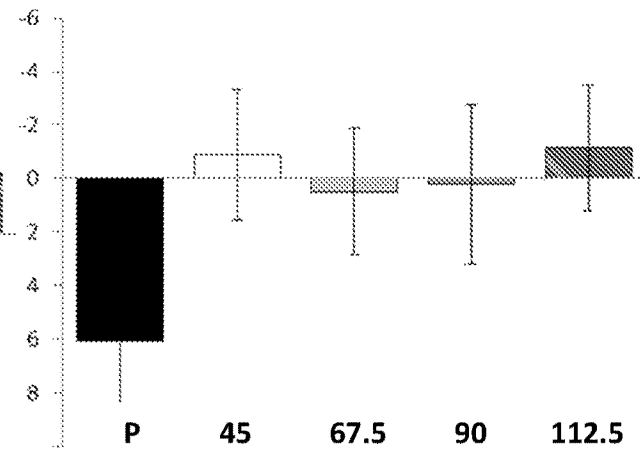
Фиг. 17r



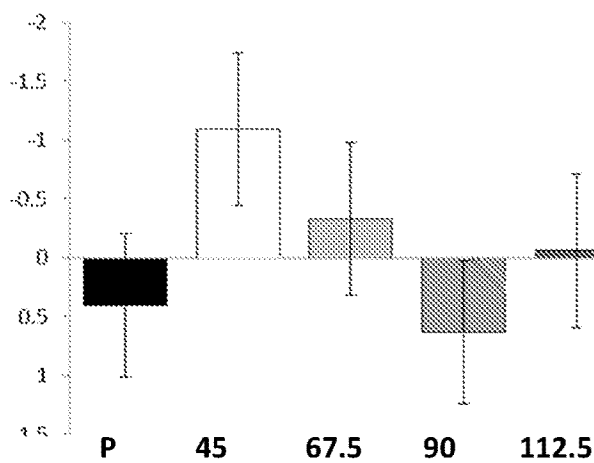
Фиг. 18a



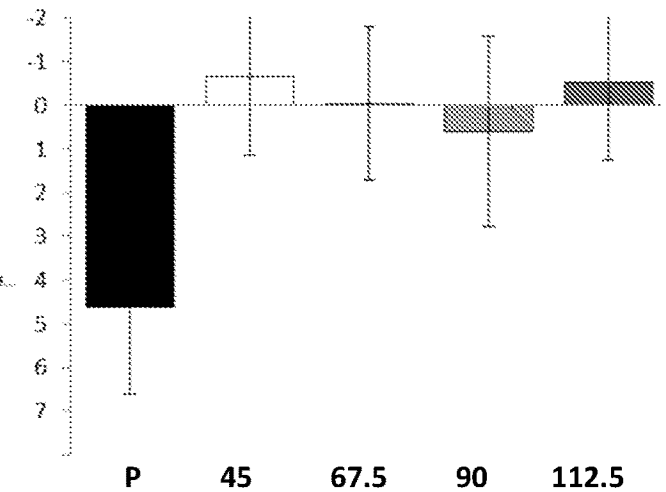
Фиг. 18b



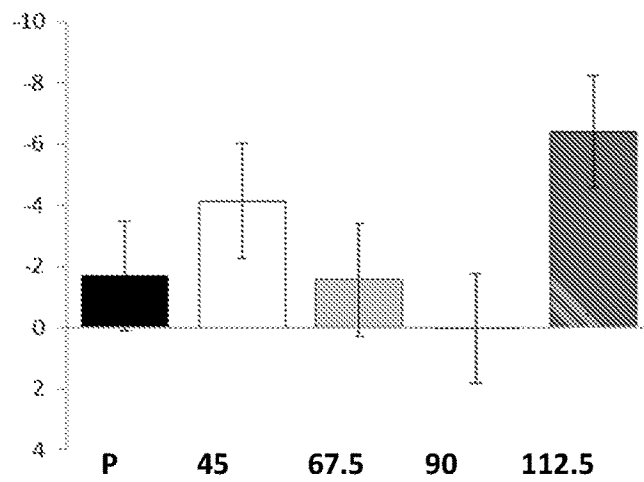
Фиг. 18c



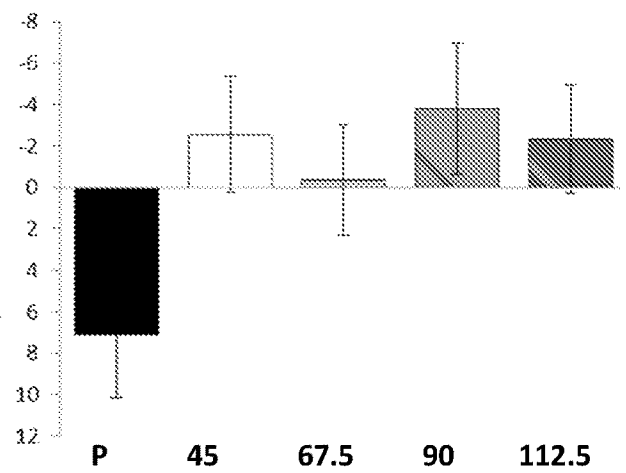
Фиг. 18d



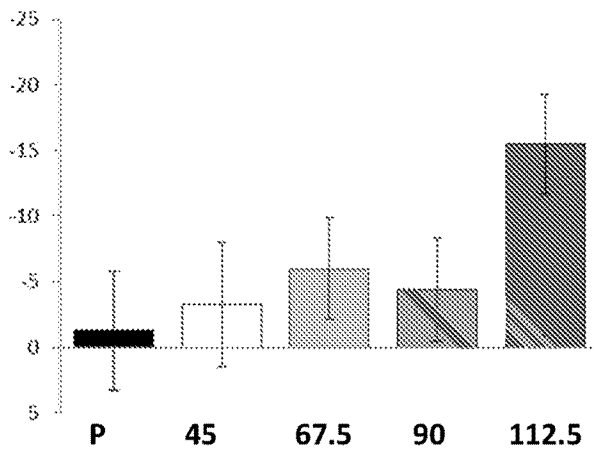
Фиг. 19а



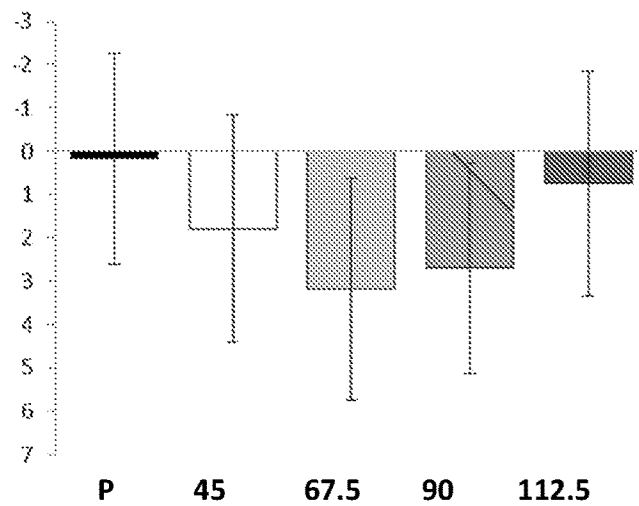
Фиг. 19b



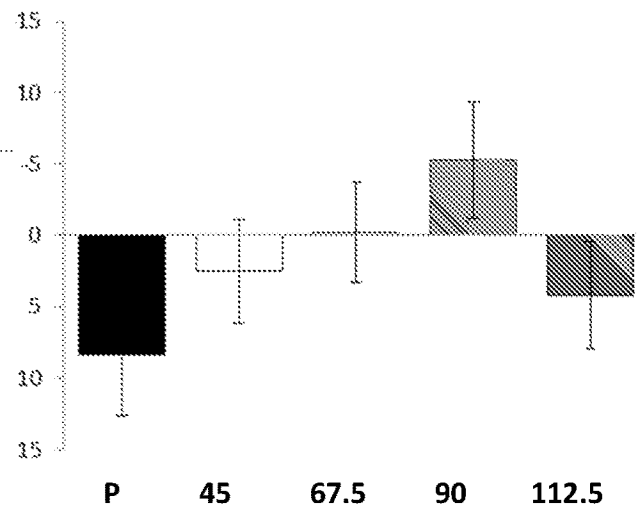
Фиг. 19с



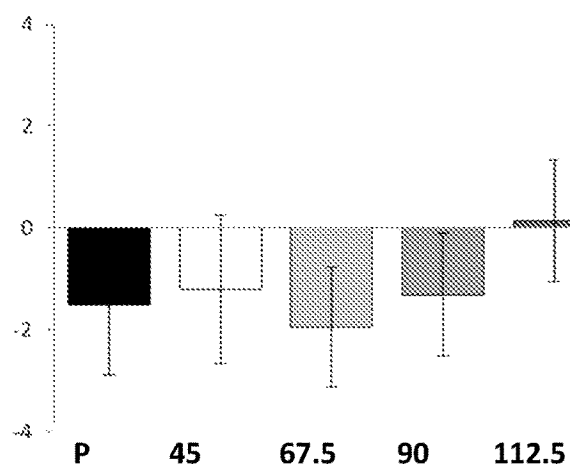
Фиг. 19d



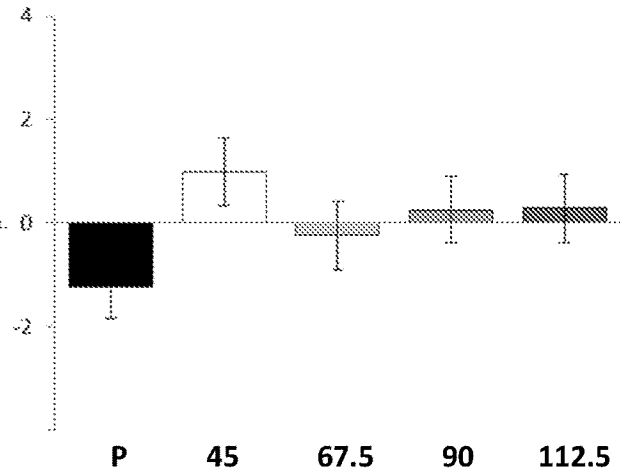
Фиг. 19е



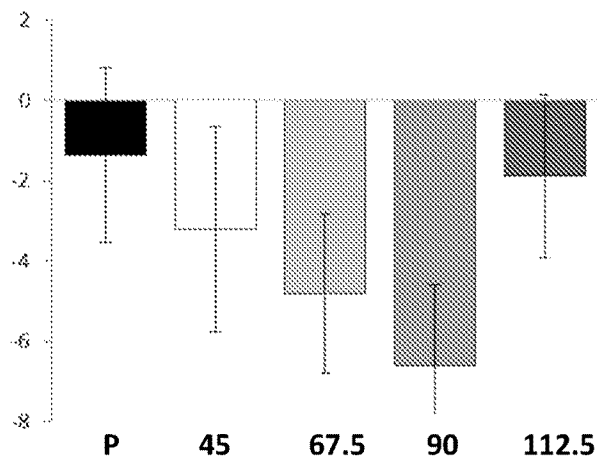
Фиг. 20а



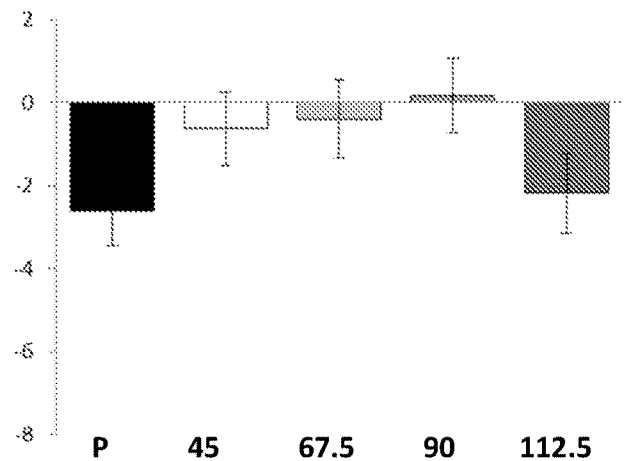
Фиг. 20b



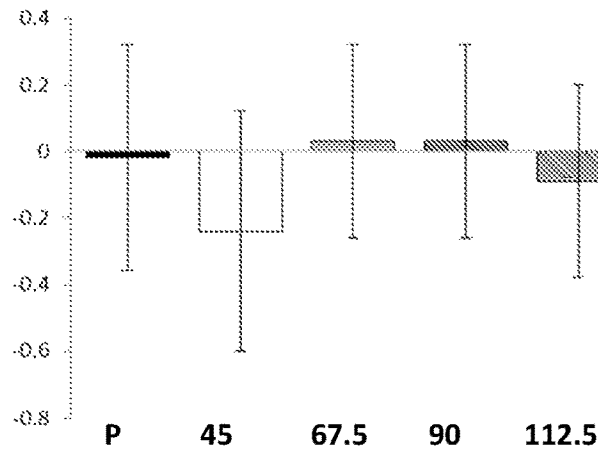
Фиг. 20с



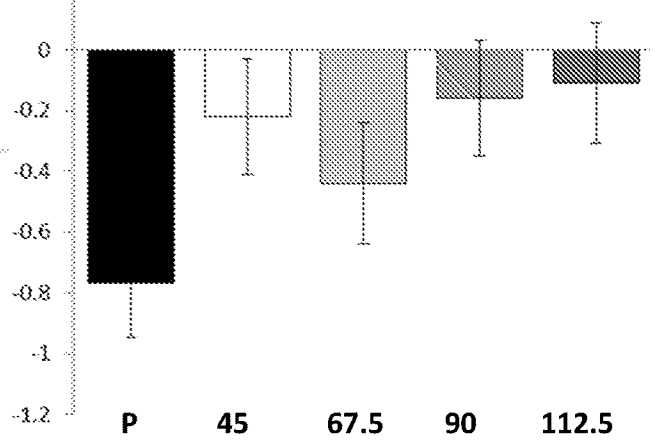
Фиг. 20d



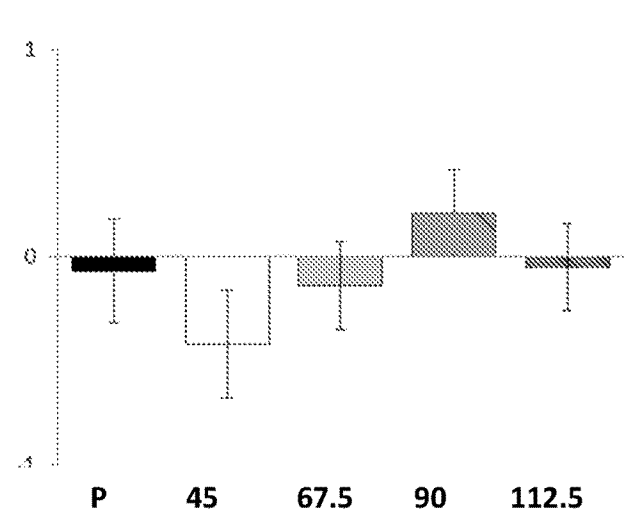
Фиг. 21a



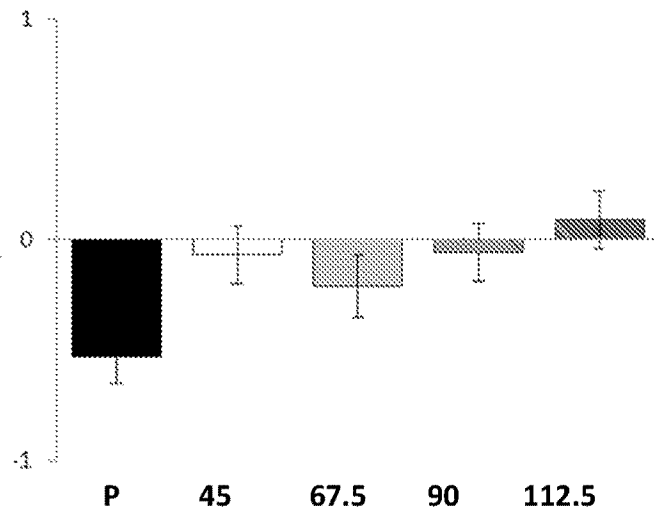
Фиг. 21b



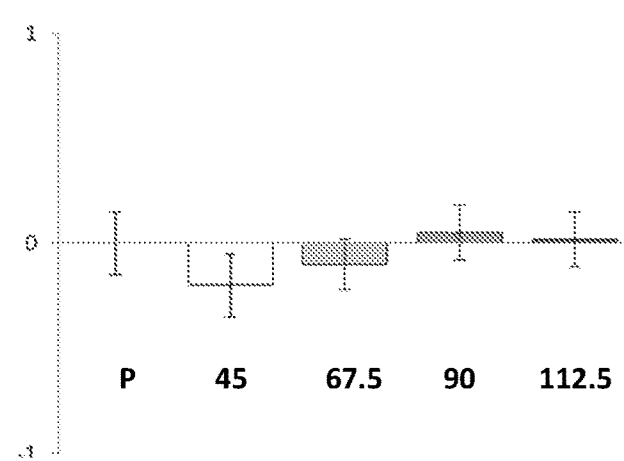
Фиг. 21c



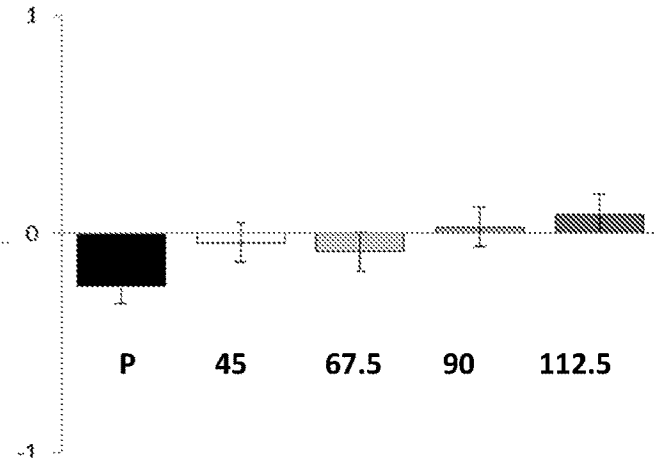
Фиг. 21d



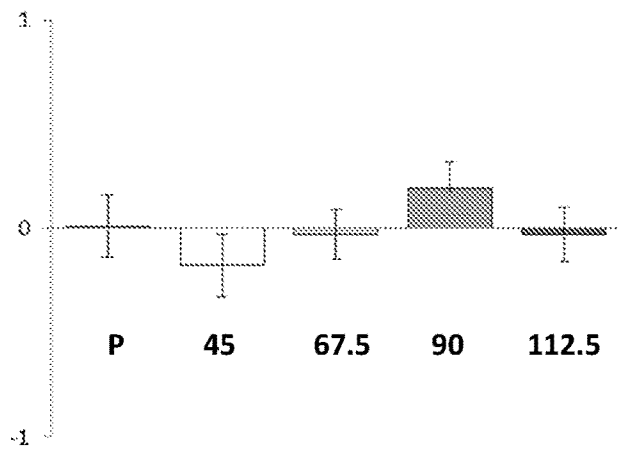
Фиг. 21e



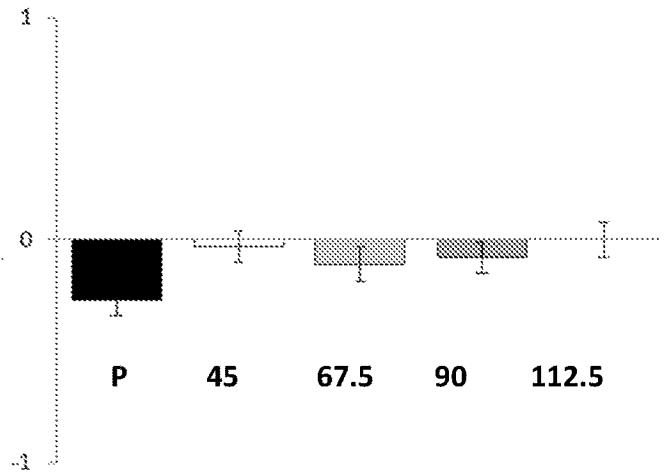
Фиг. 21f



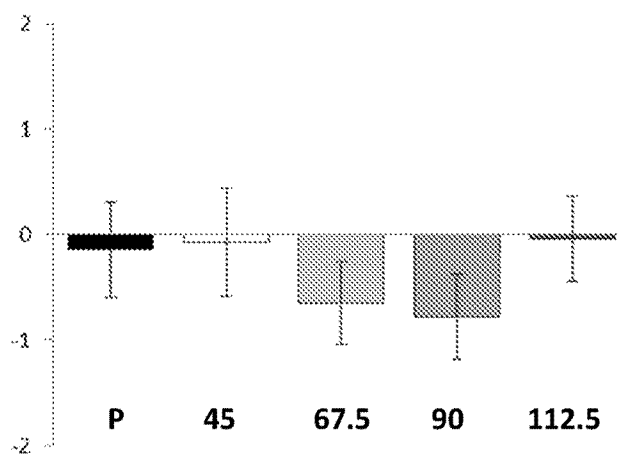
Фиг. 21g



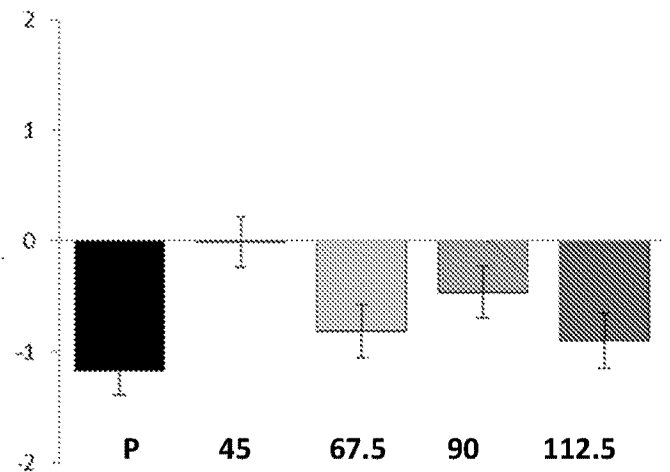
Фиг. 21h



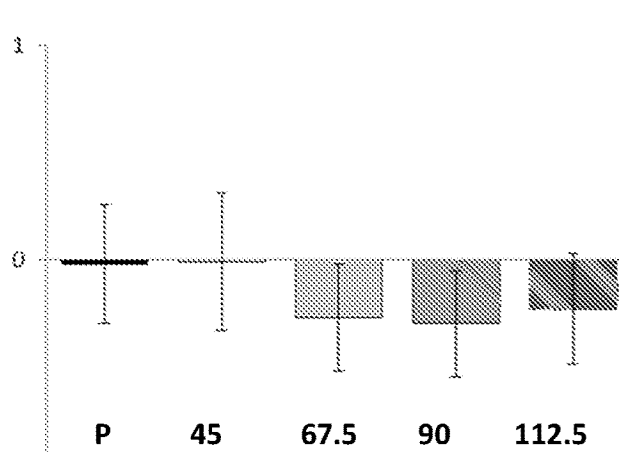
Фиг. 21i



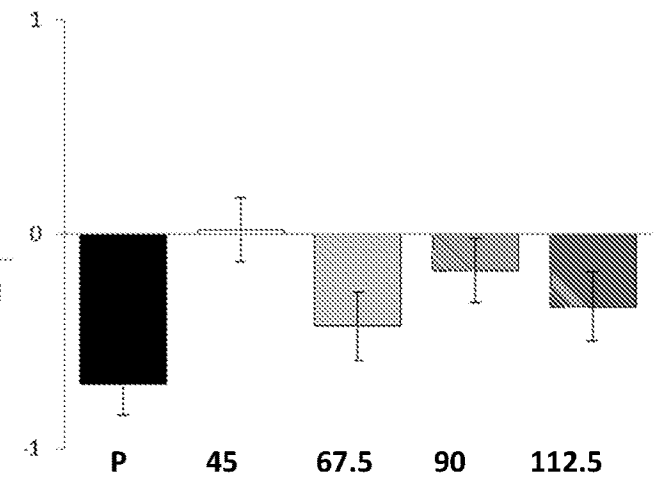
Фиг. 21j



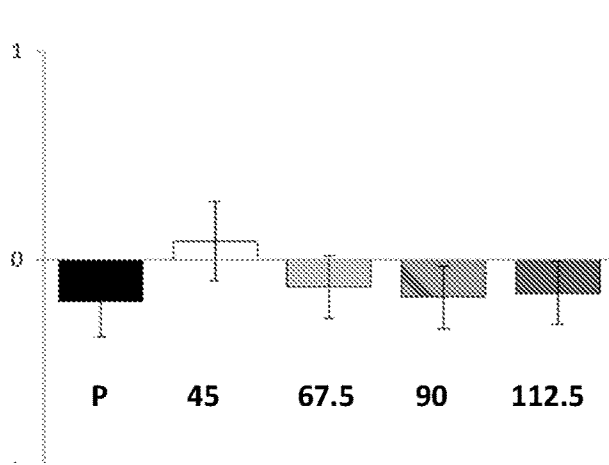
Фиг. 21k



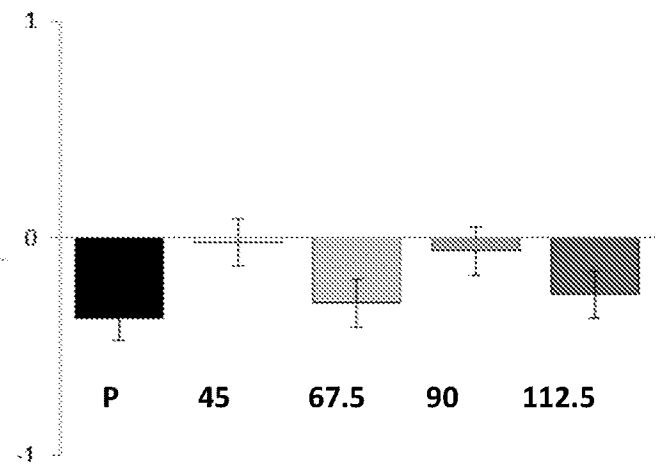
Фиг. 21l



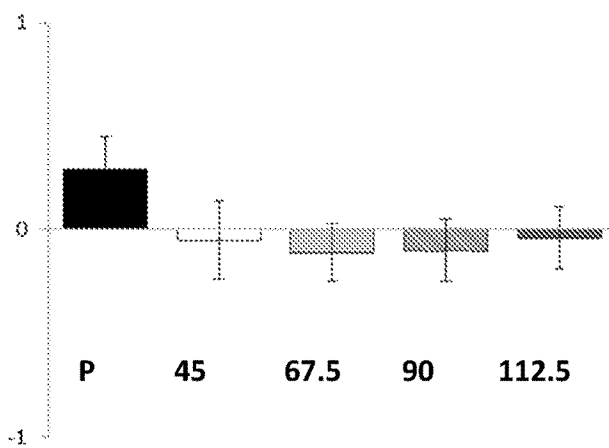
Фиг. 21m



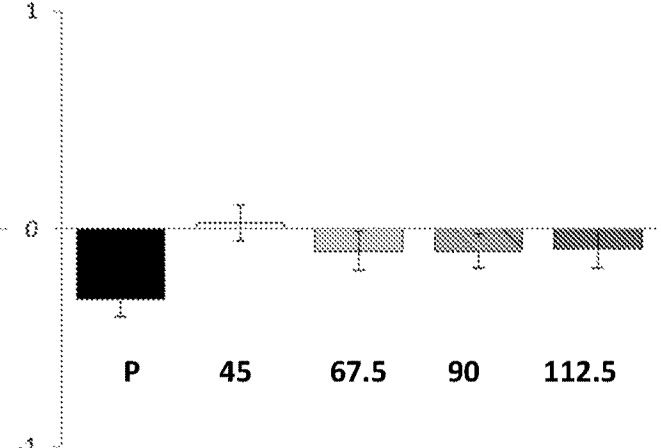
Фиг. 21n



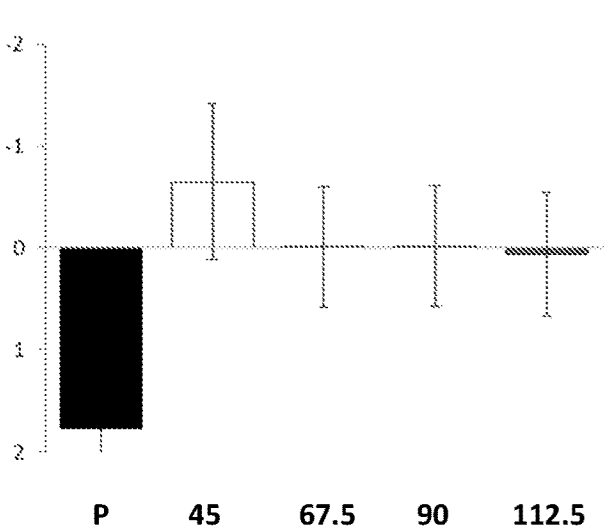
Фиг. 21o



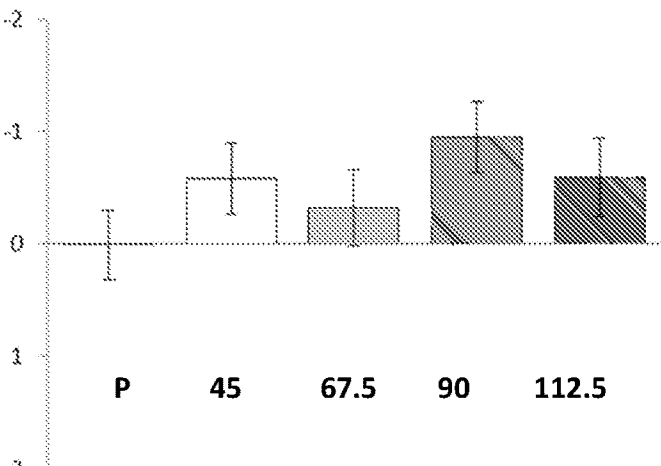
Фиг. 21p



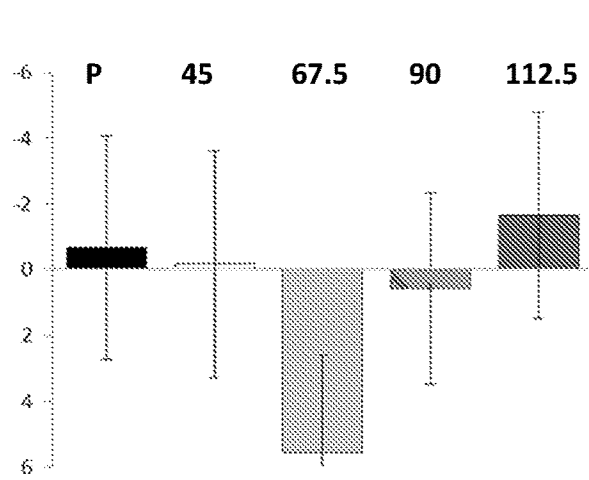
Фиг. 22a



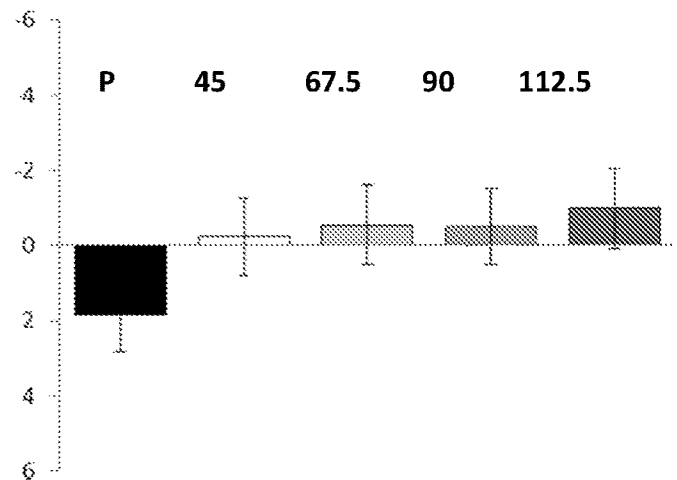
Фиг. 22b



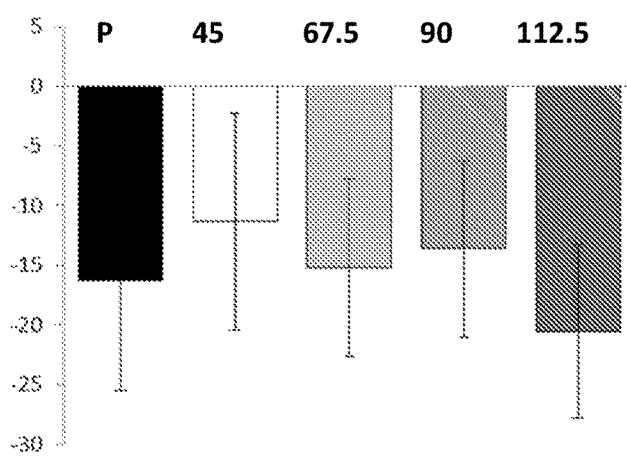
Фиг. 23а



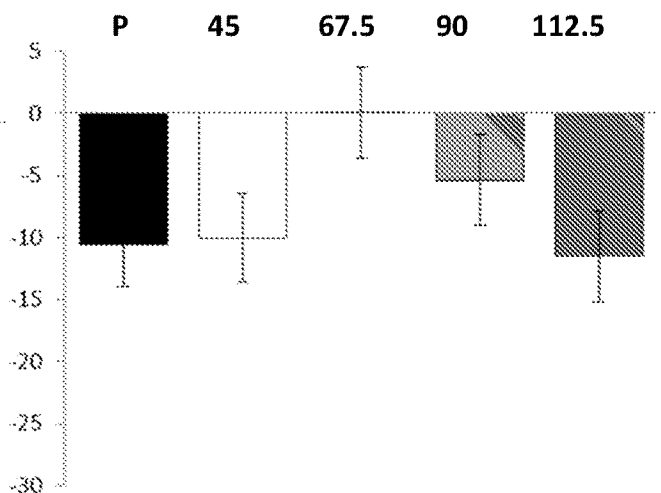
Фиг. 23b



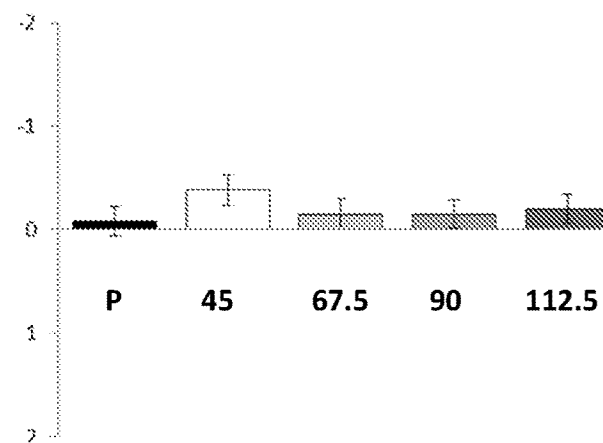
Фиг. 24а



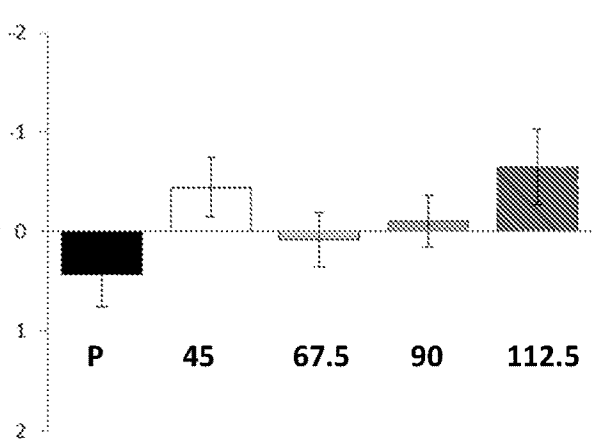
Фиг. 24b



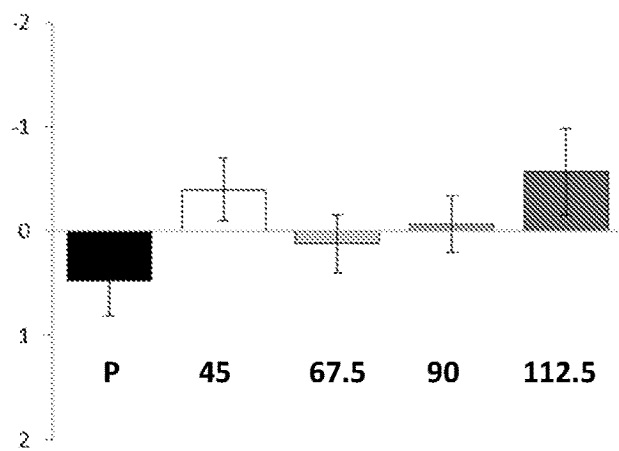
Фиг. 25а



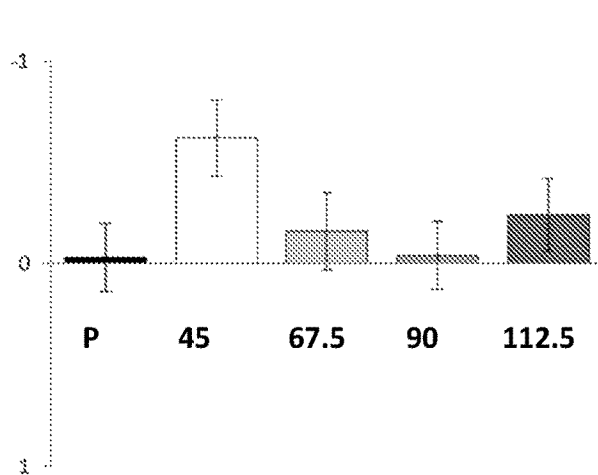
Фиг. 25b



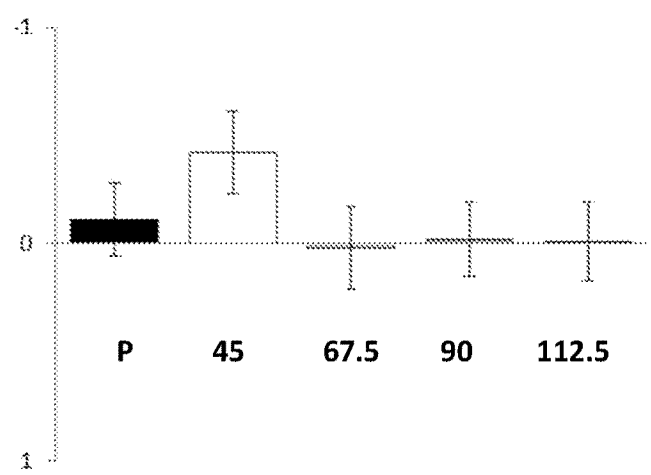
Фиг. 25с



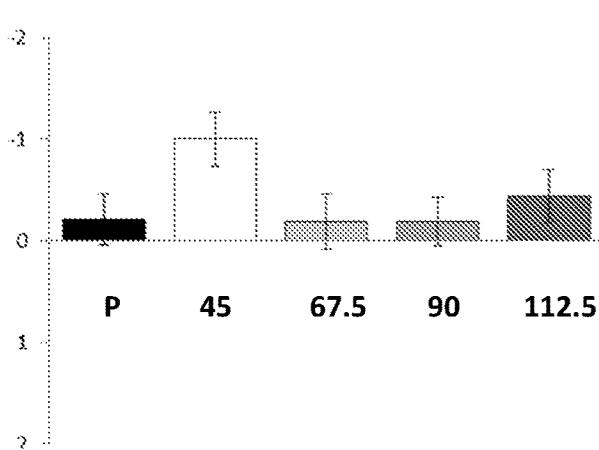
Фиг. 25d



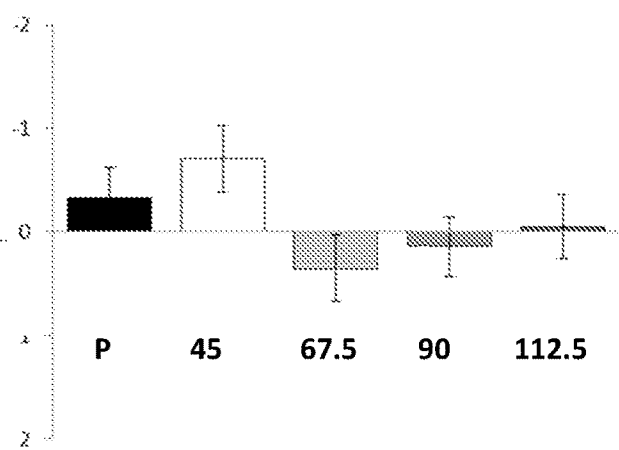
Фиг. 25е



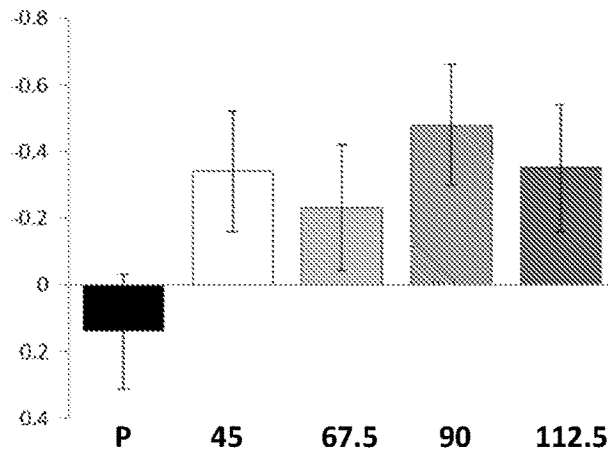
Фиг. 26а



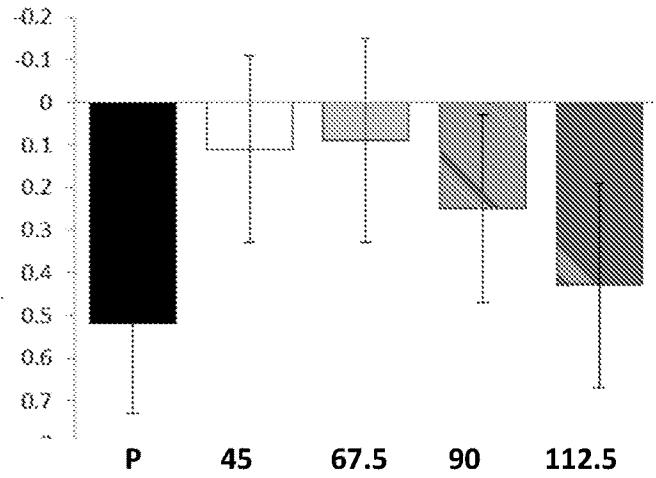
Фиг. 26b



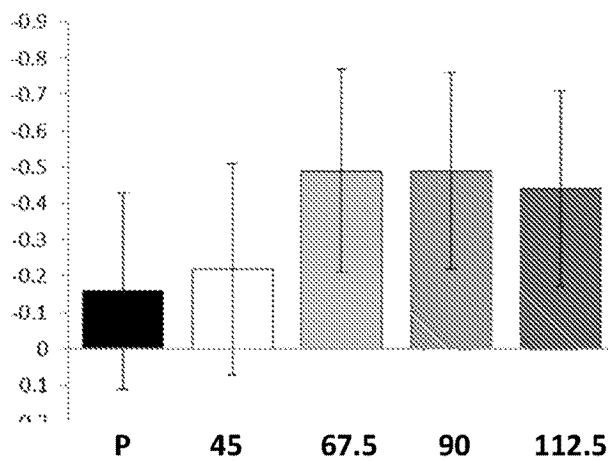
Фиг. 27а



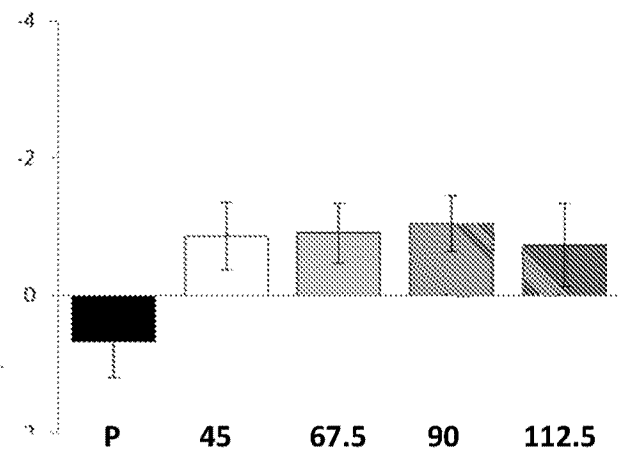
Фиг. 27b



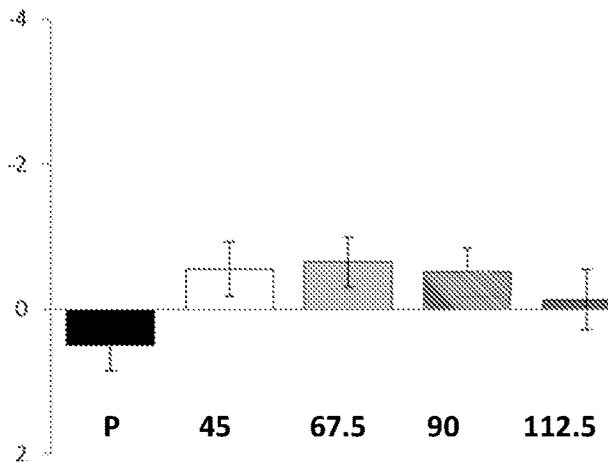
Фиг. 28а



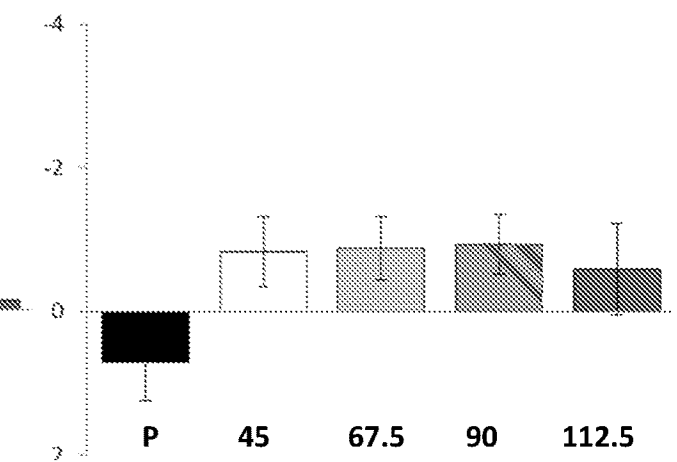
Фиг. 28b



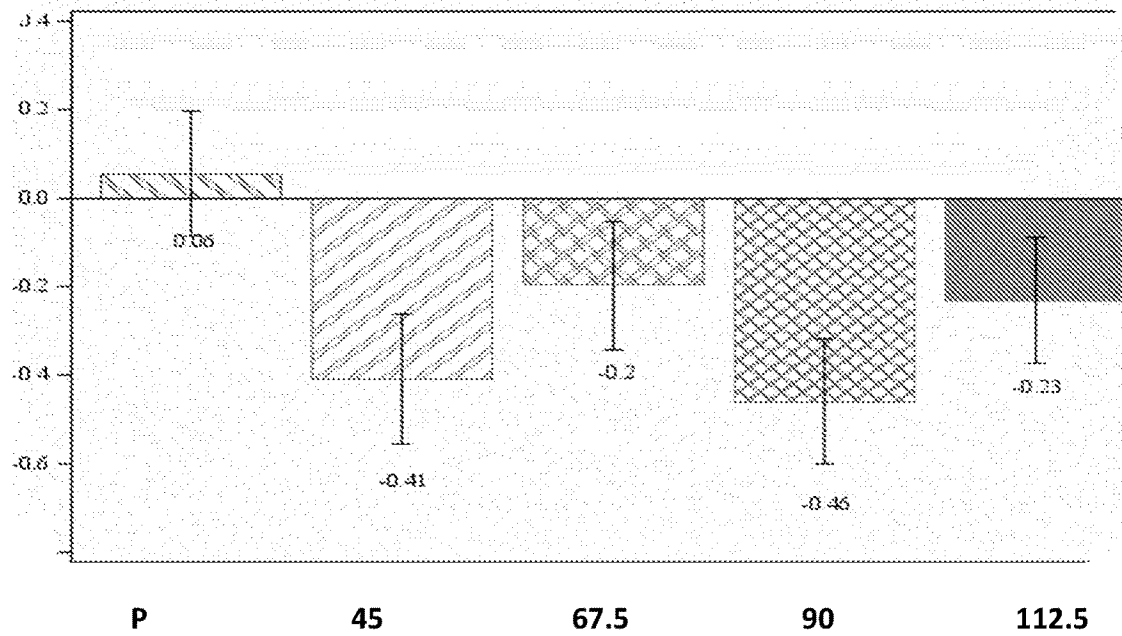
Фиг. 28с



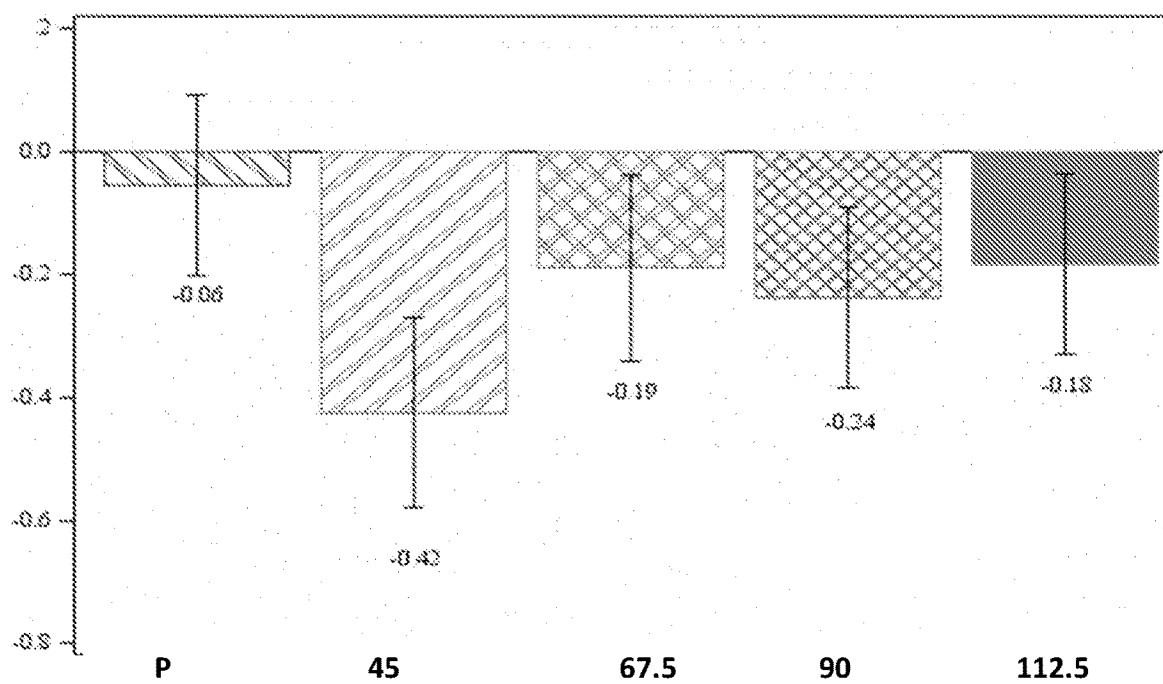
Фиг. 28d



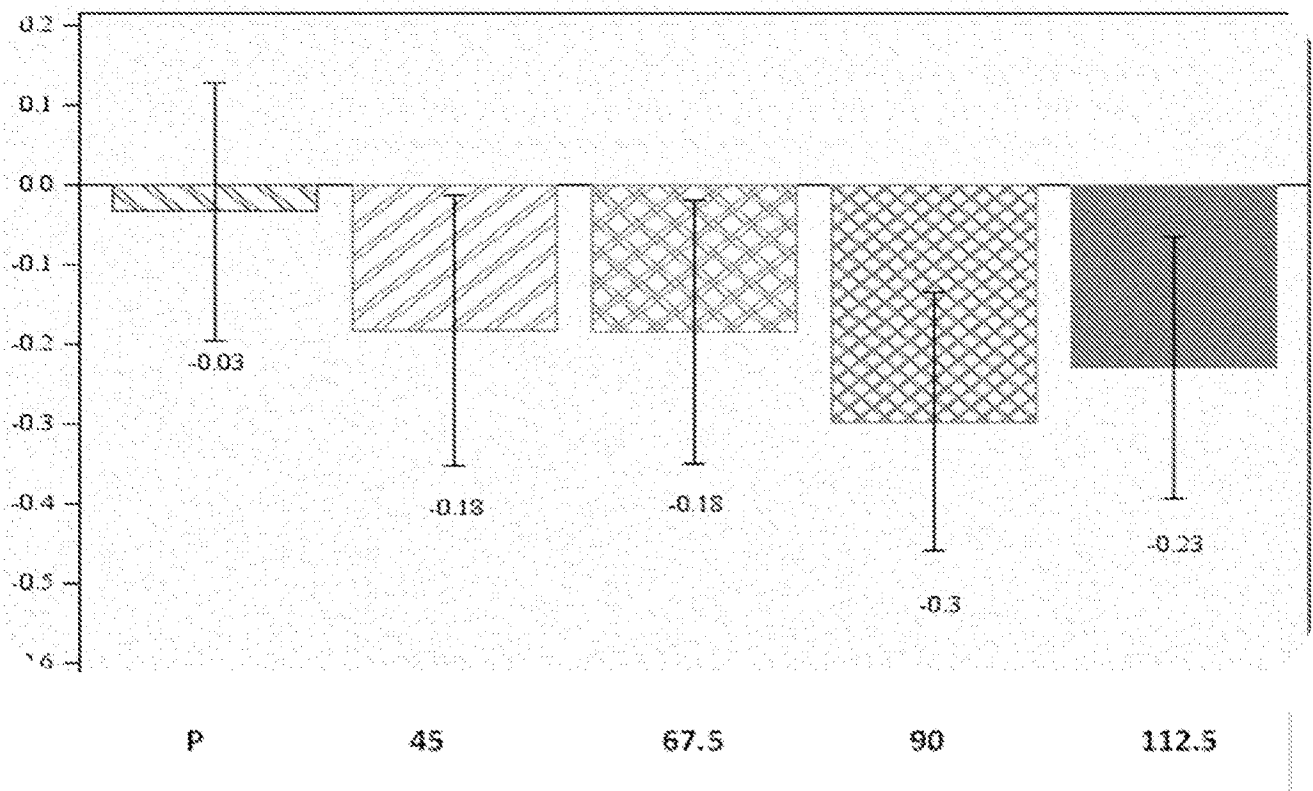
Фиг. 29а



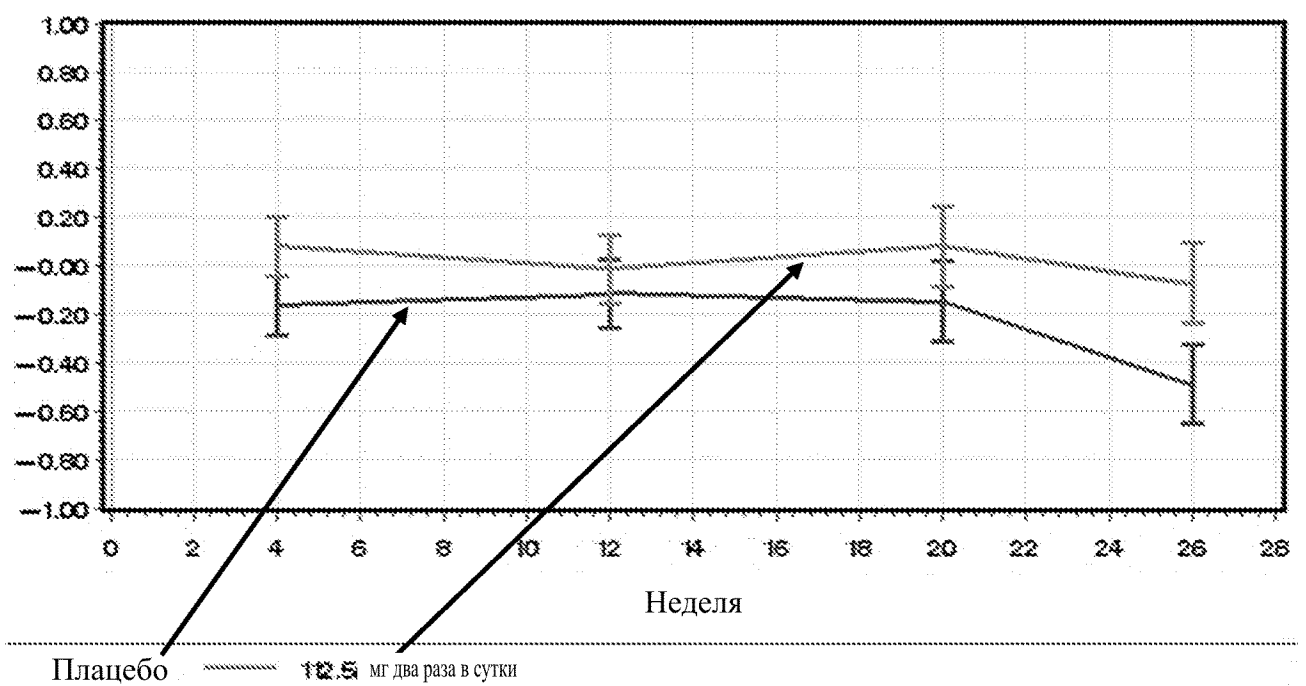
Фиг. 29b



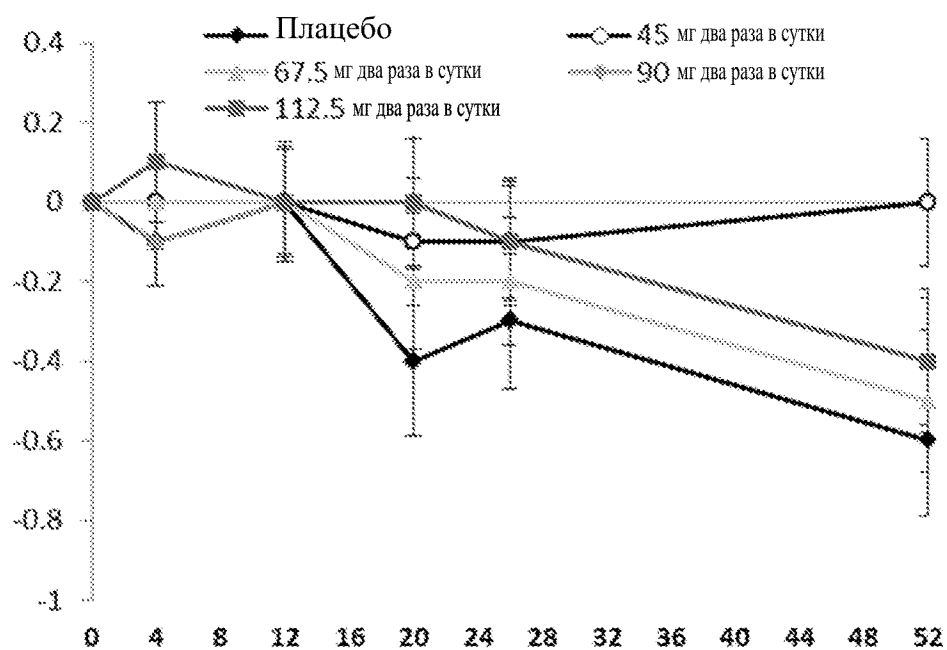
Фиг. 29с



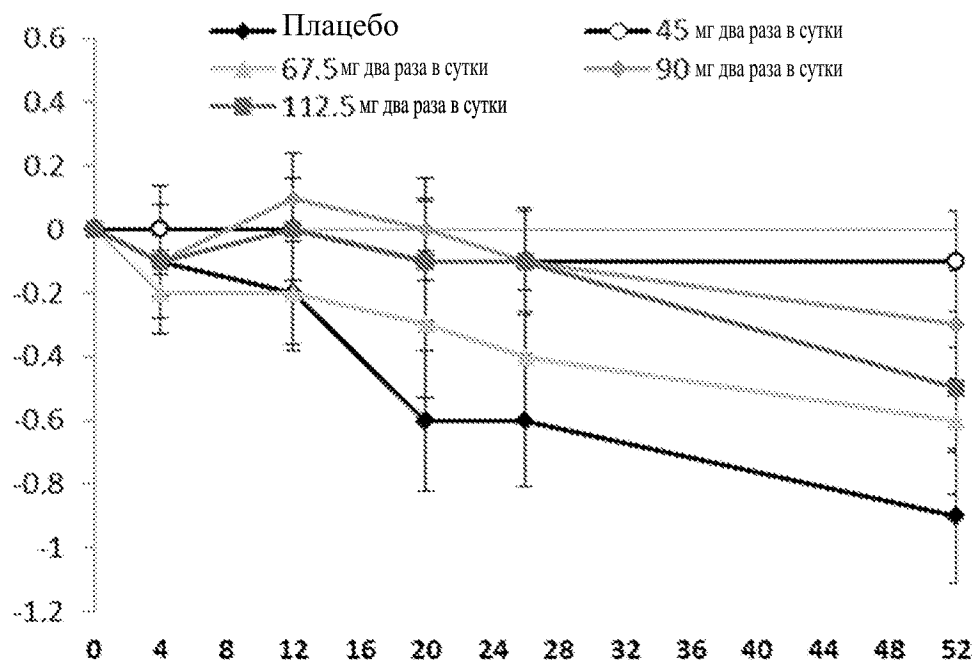
Фиг. 30



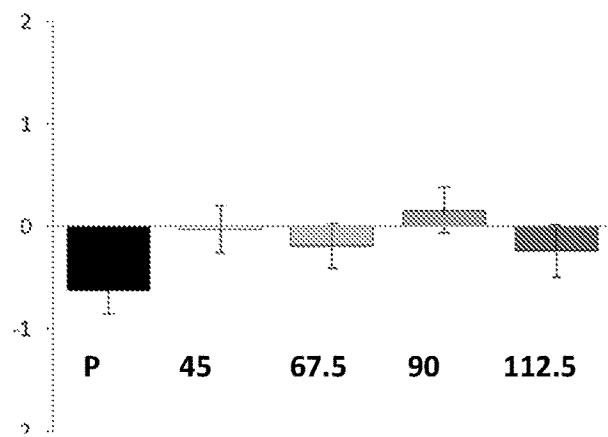
Фиг. 31а



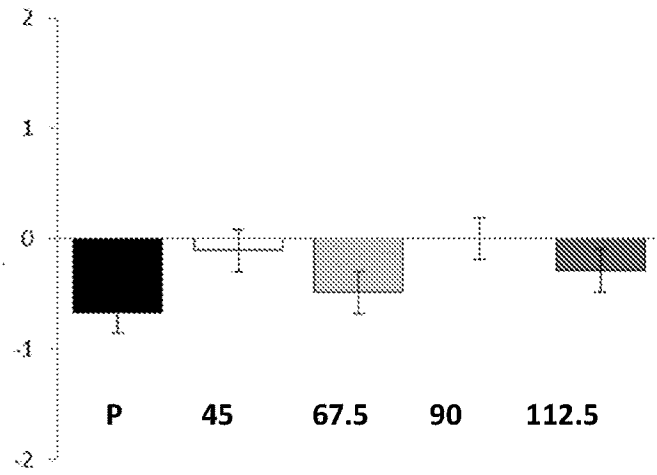
Фиг. 31б



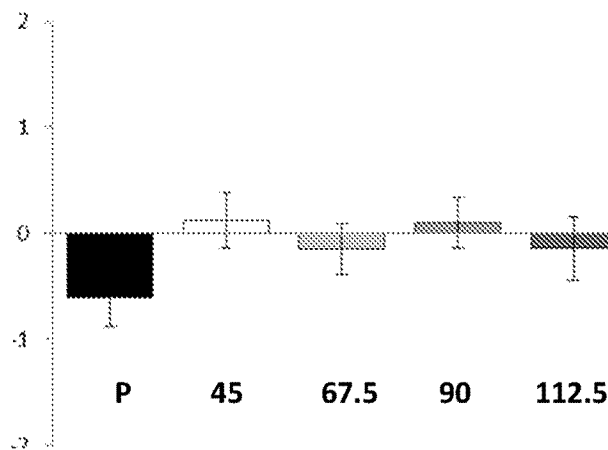
Фиг. 31с



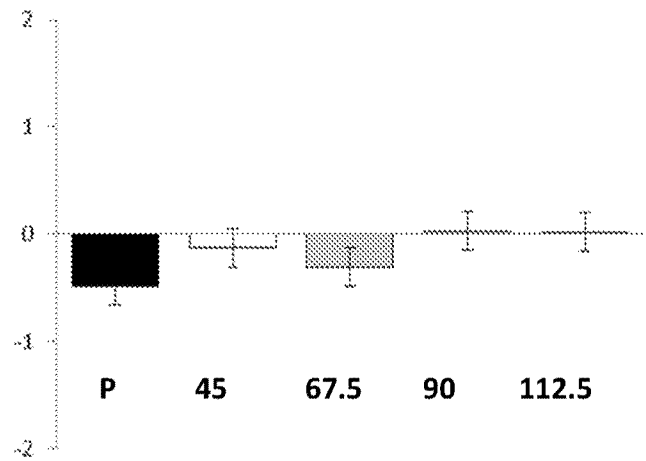
Фиг. 31d



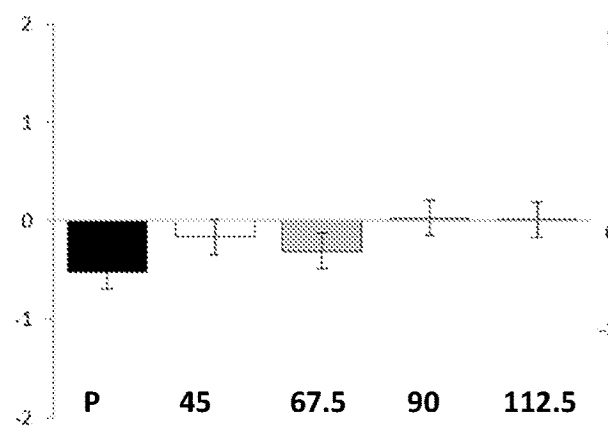
Фиг. 31е



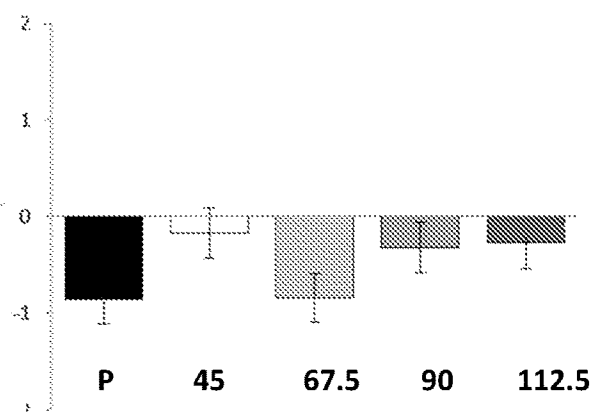
Фиг. 31f



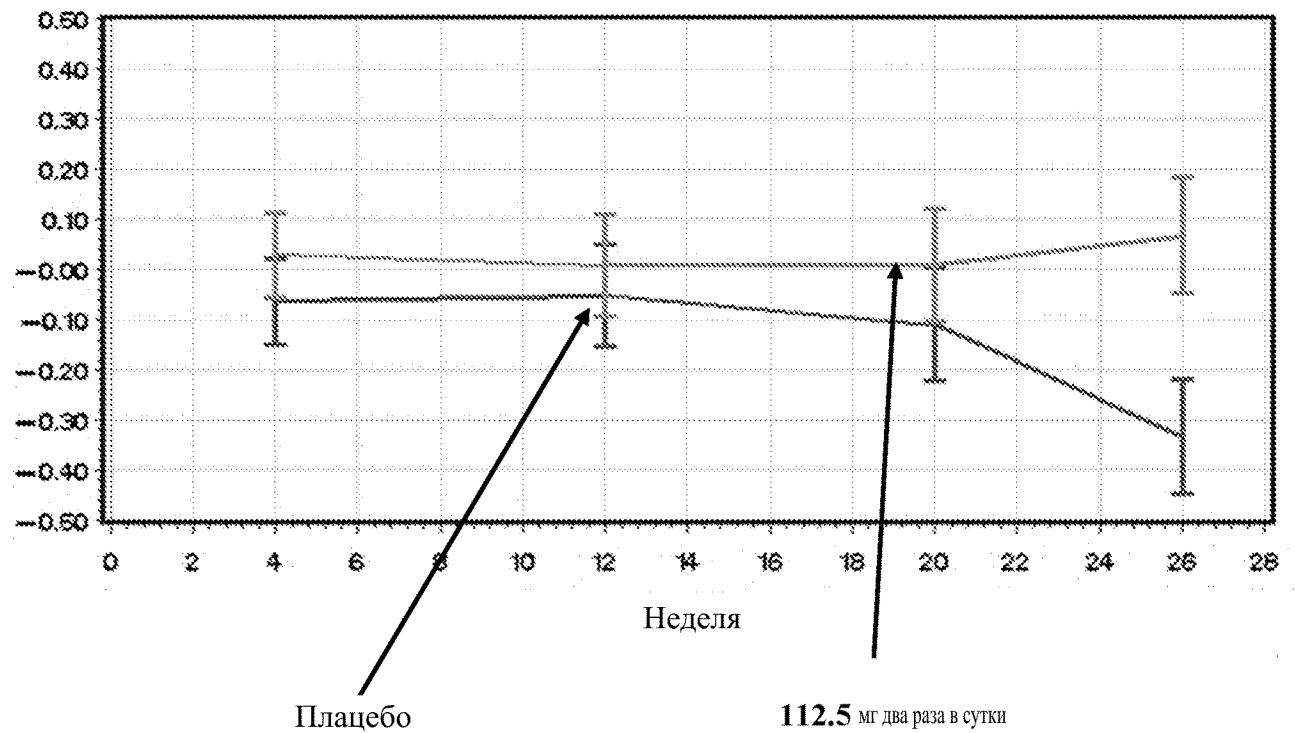
Фиг. 31g



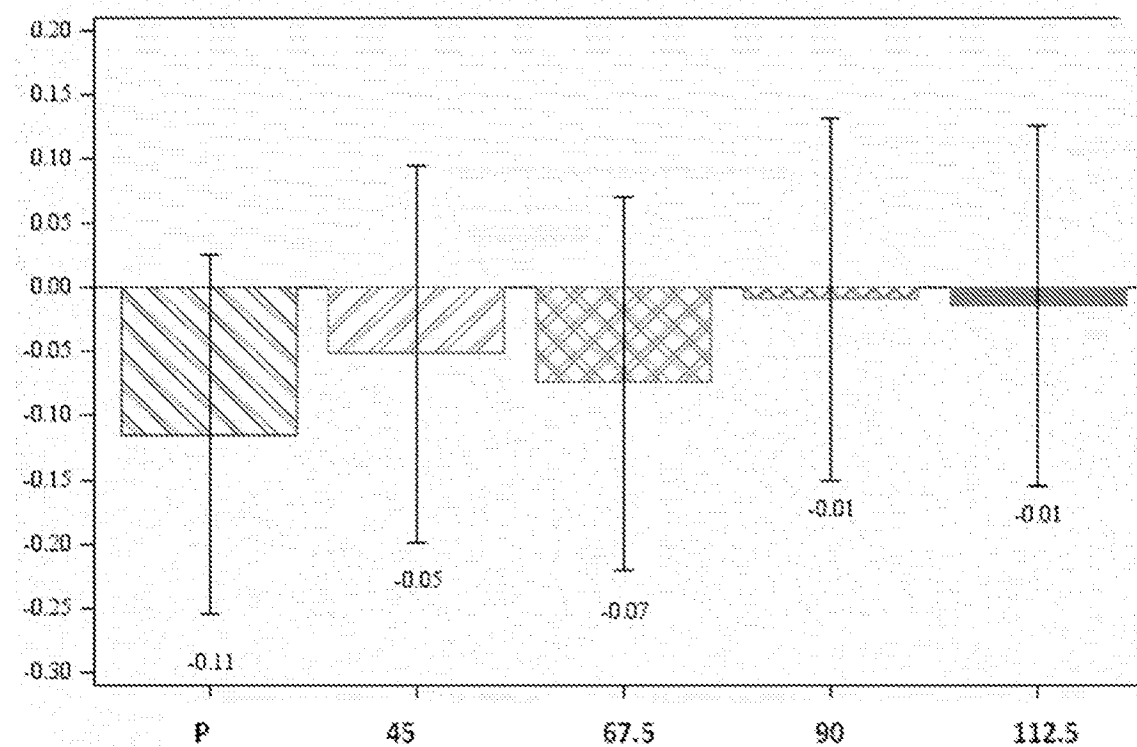
Фиг. 31h



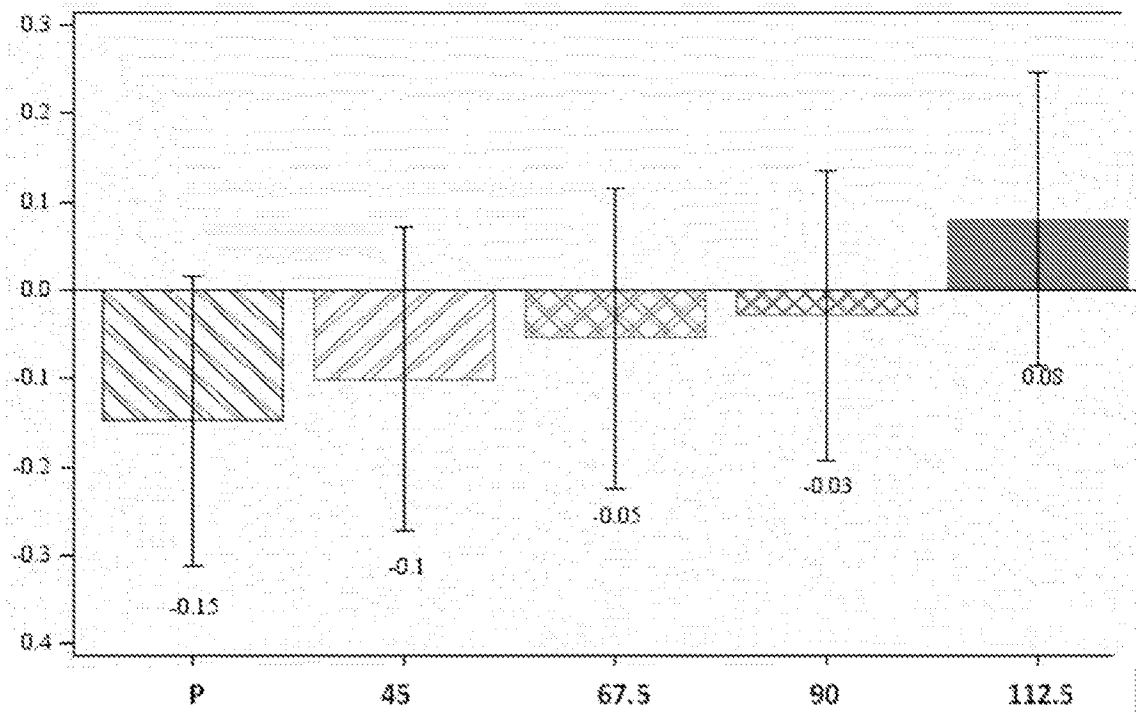
Фиг. 32



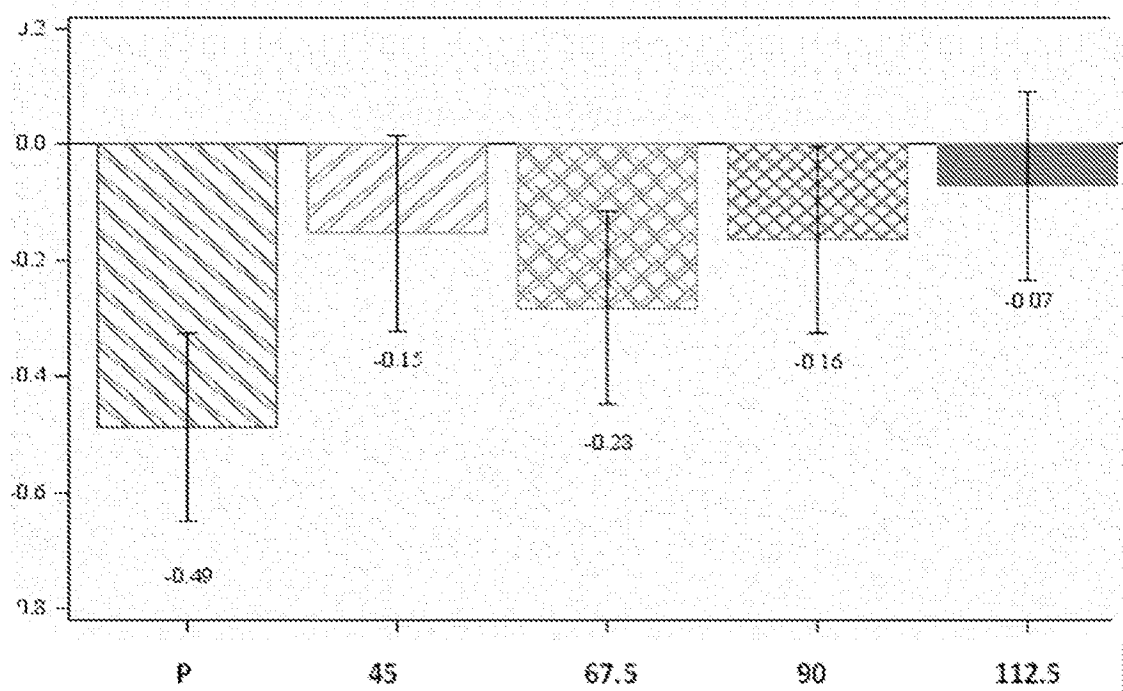
Фиг. 33а



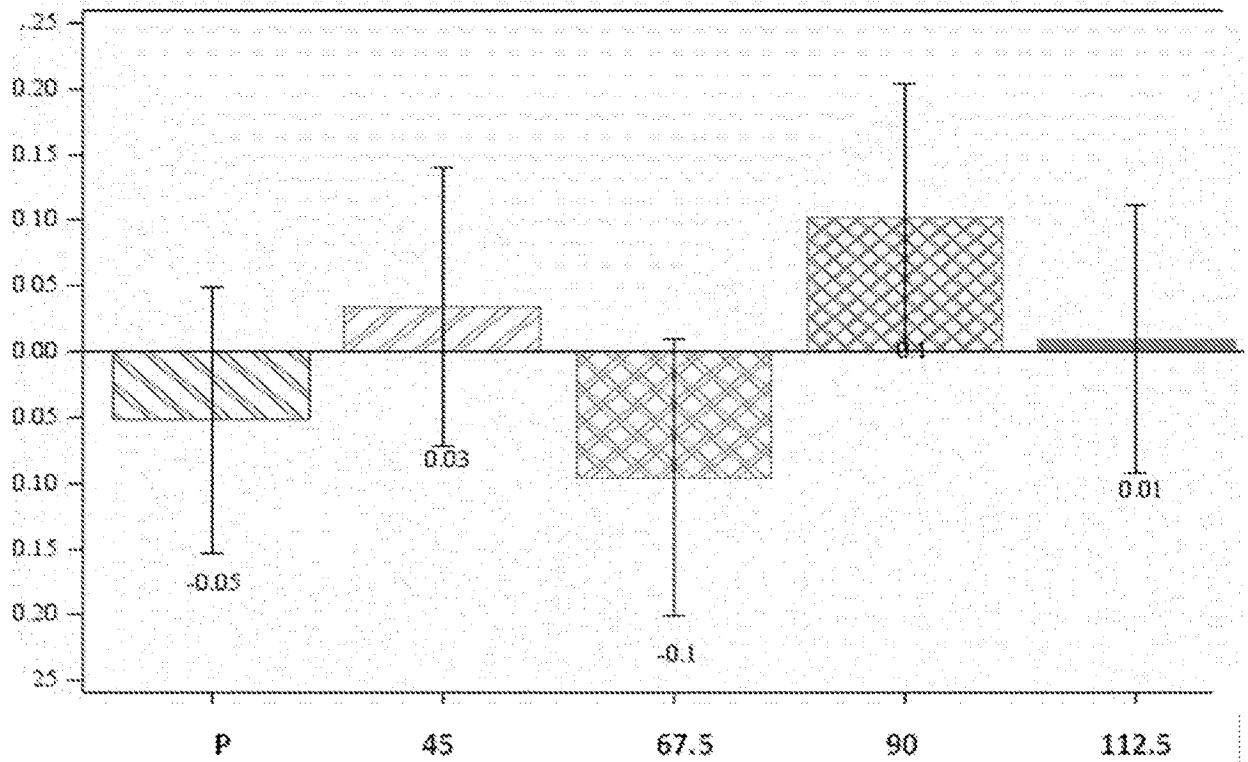
Фиг. 33b



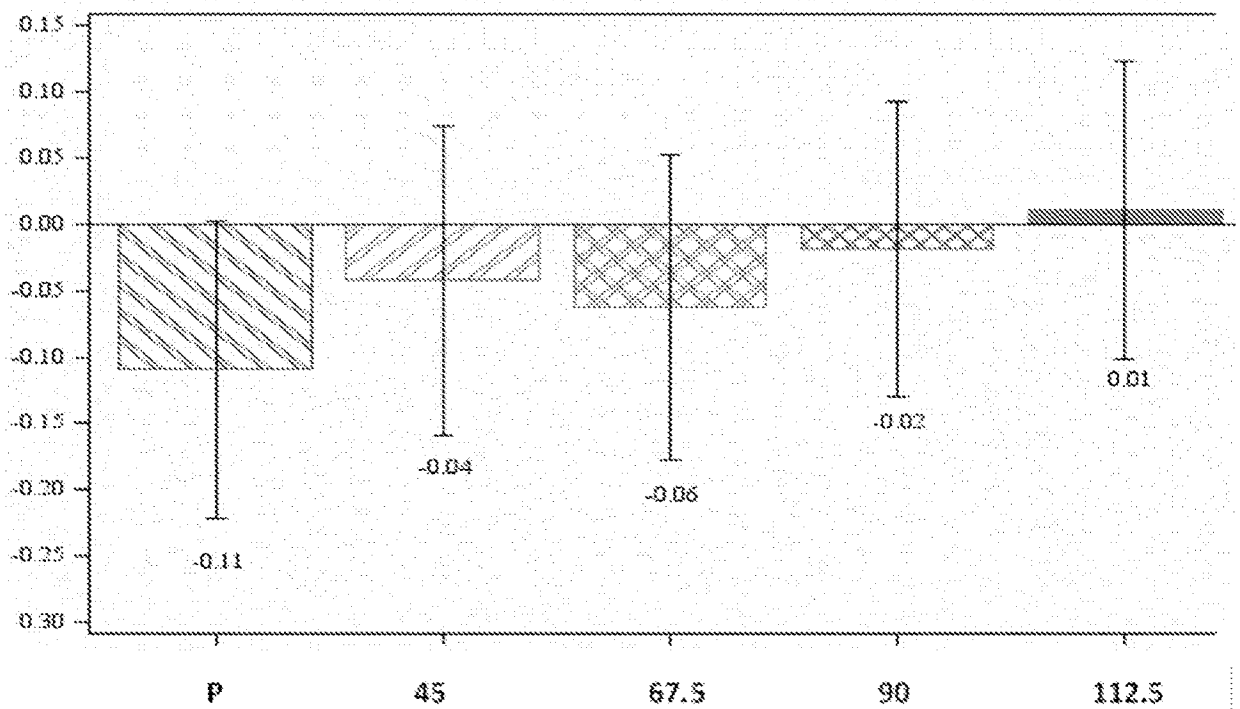
Фиг. 33с



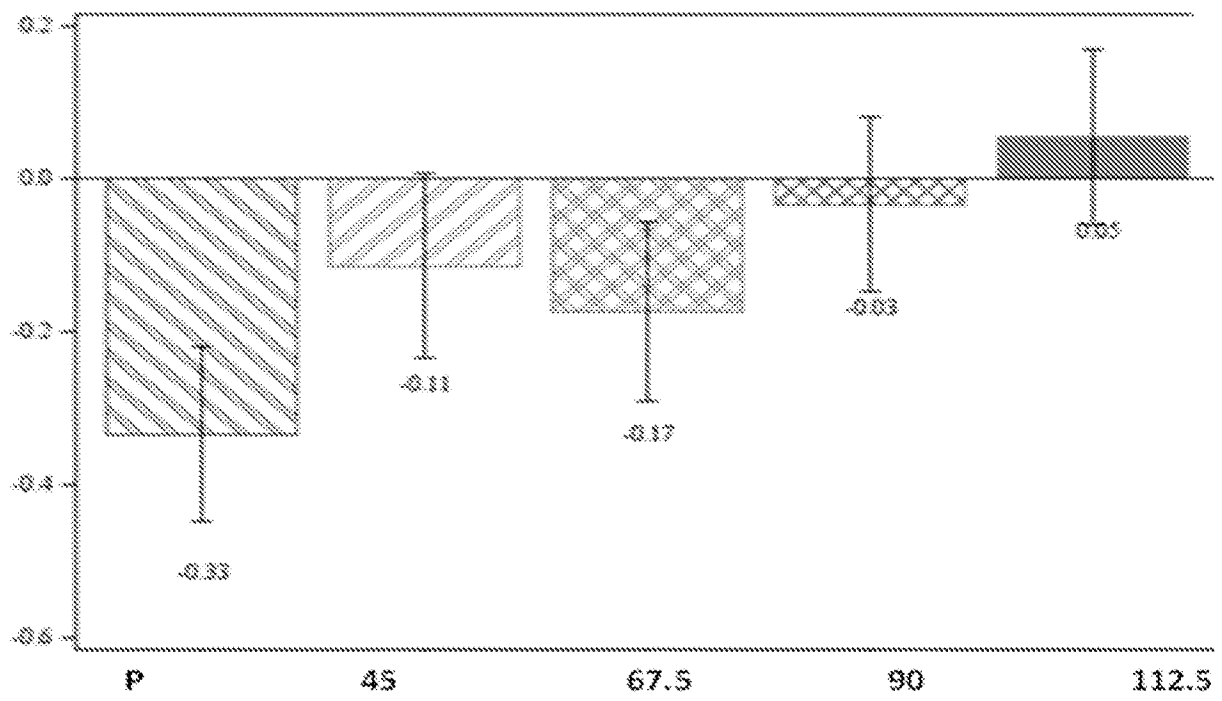
Фиг. 34а



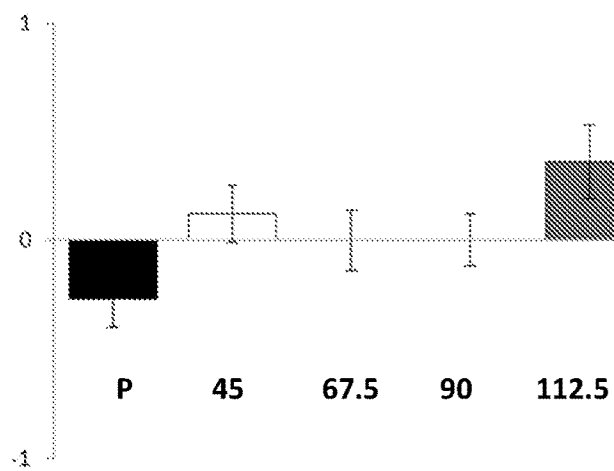
Фиг. 34b



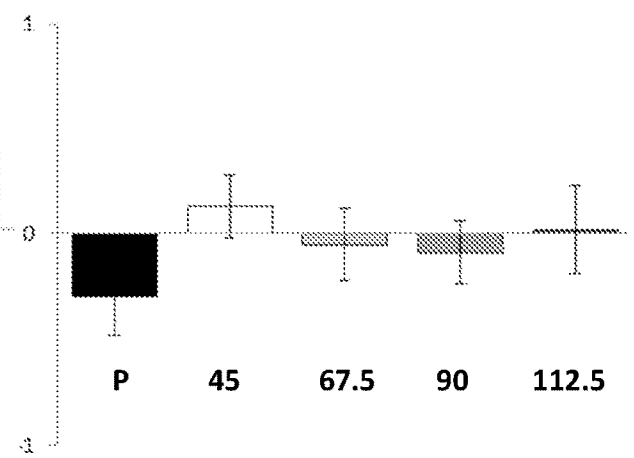
Фиг. 34с



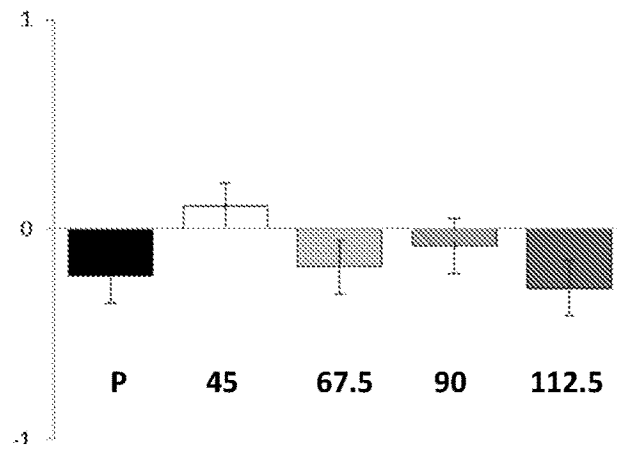
Фиг. 35а



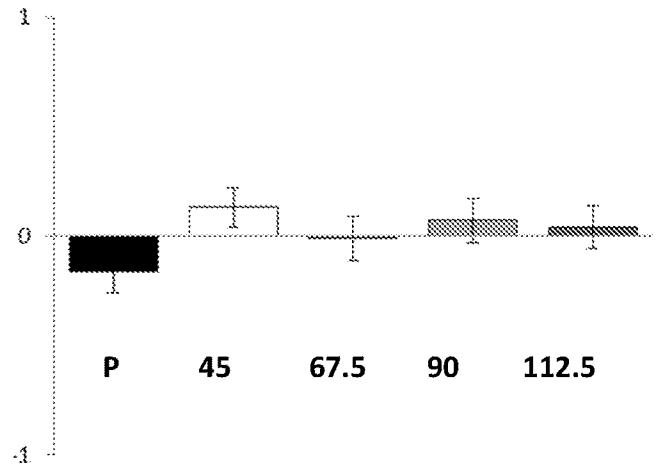
Фиг. 35b



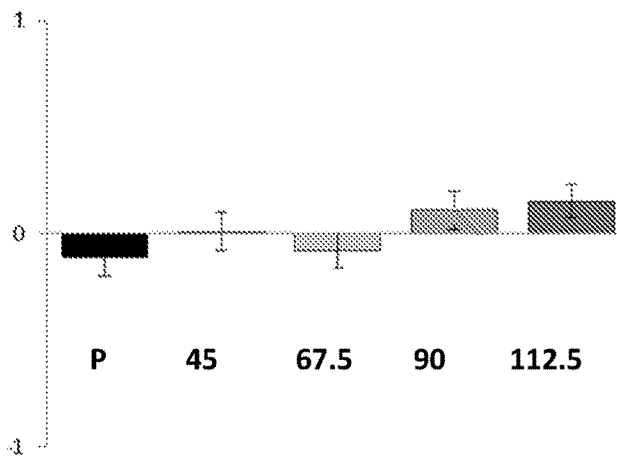
Фиг. 35с



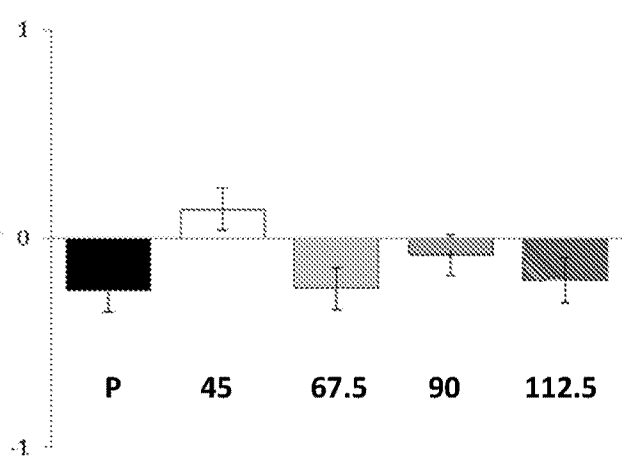
Фиг. 35d



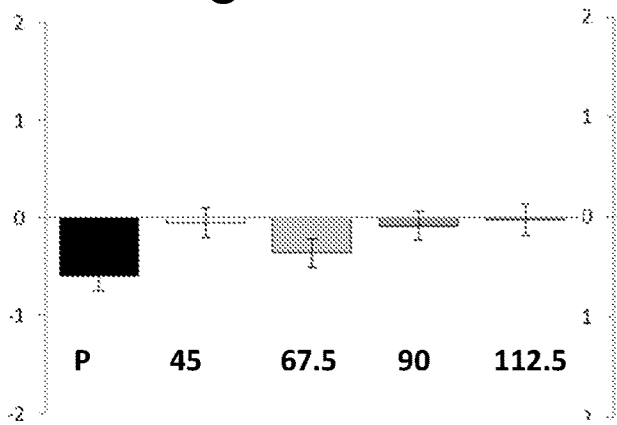
Фиг. 35е



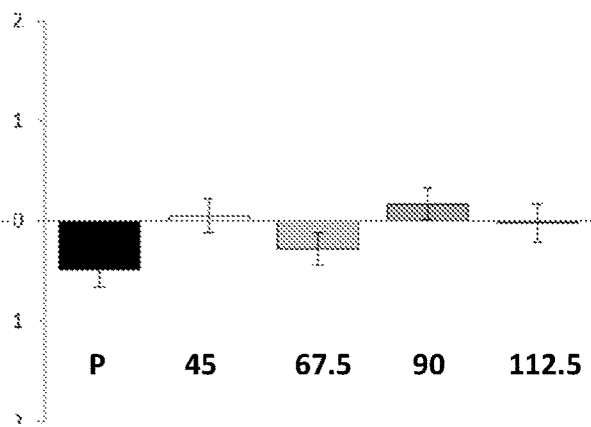
Фиг. 35f



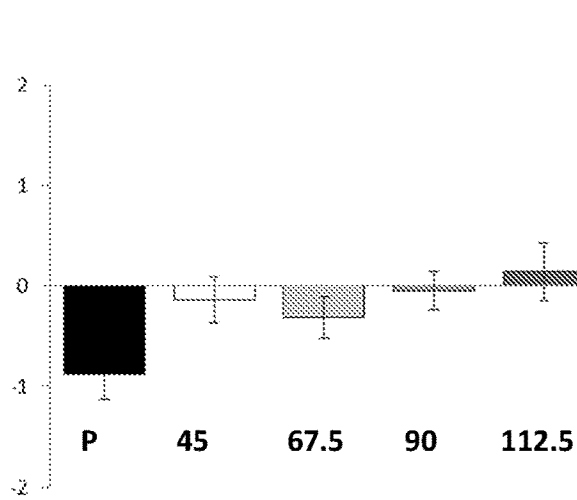
Фиг. 35g



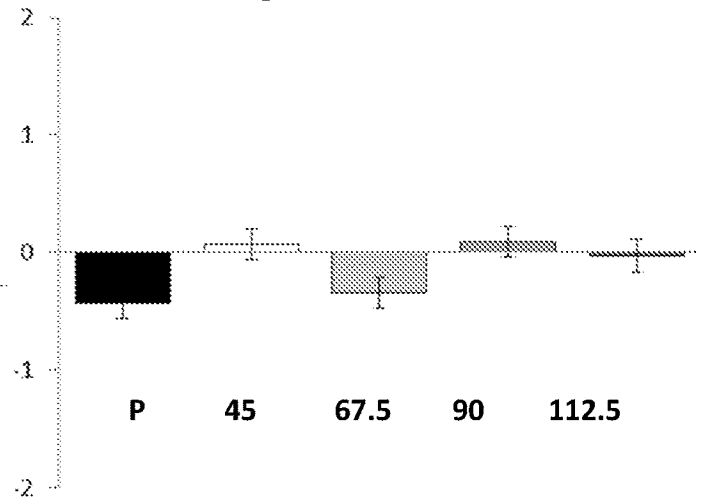
Фиг. 35h



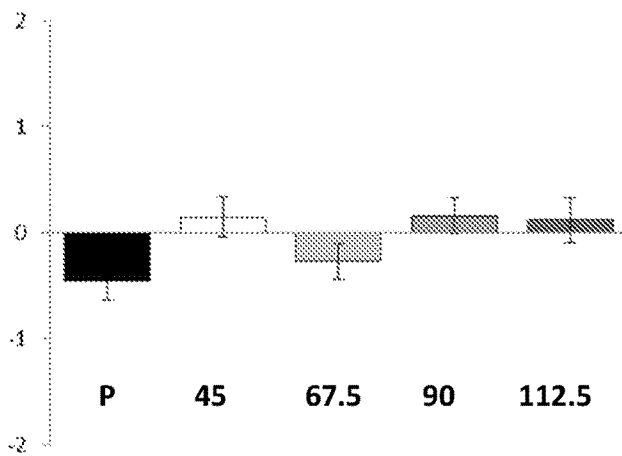
Фиг. 35i



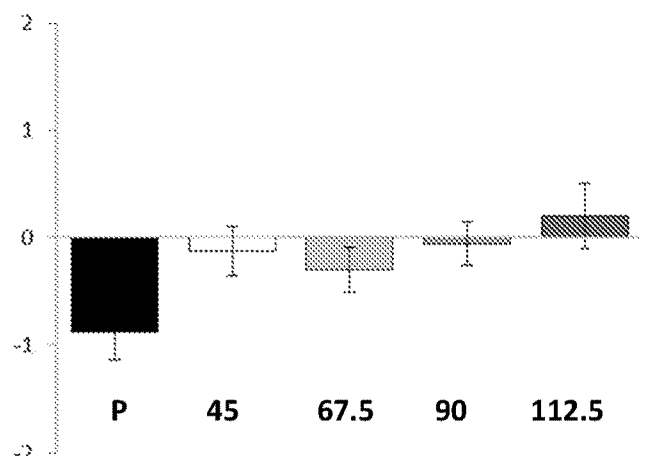
Фиг. 35j



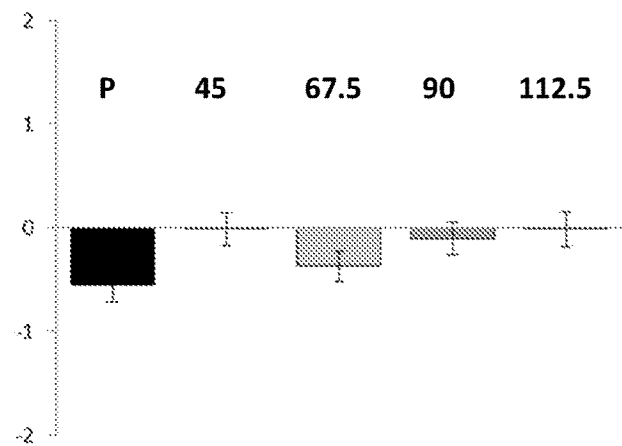
Фиг. 35k



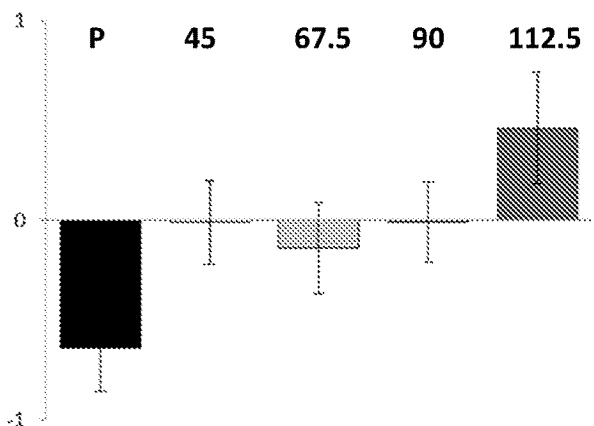
Фиг. 35l



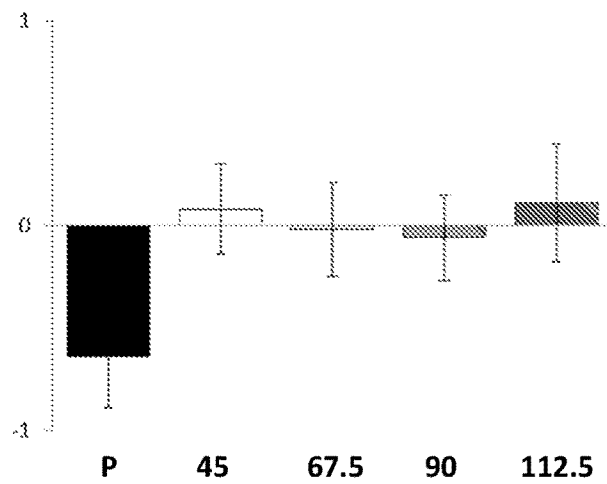
Фиг. 35m



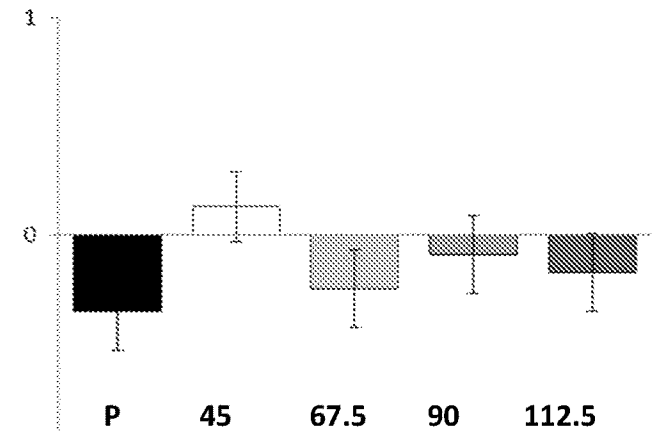
Фиг. 35n



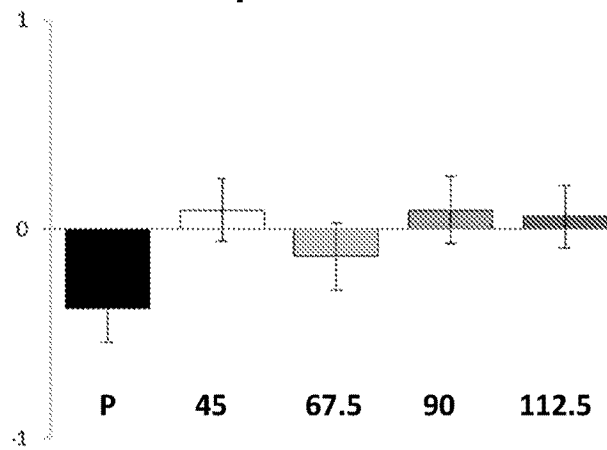
Фиг. 35о



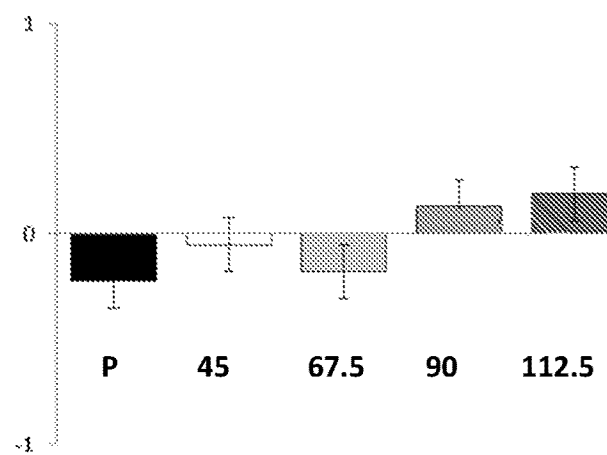
Фиг. 35р



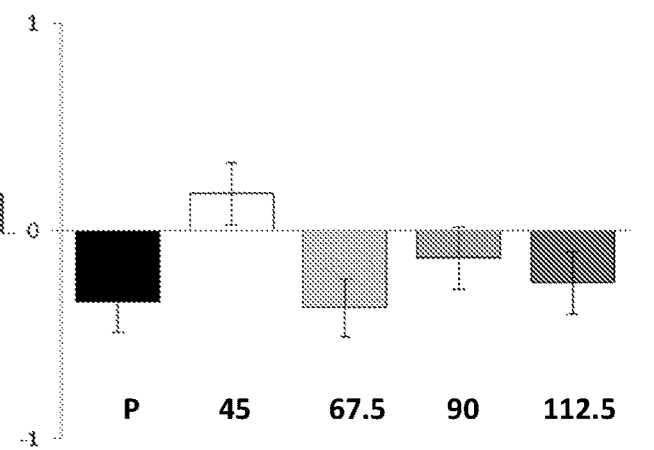
Фиг. 35q



Фиг. 35г



Фиг. 35с

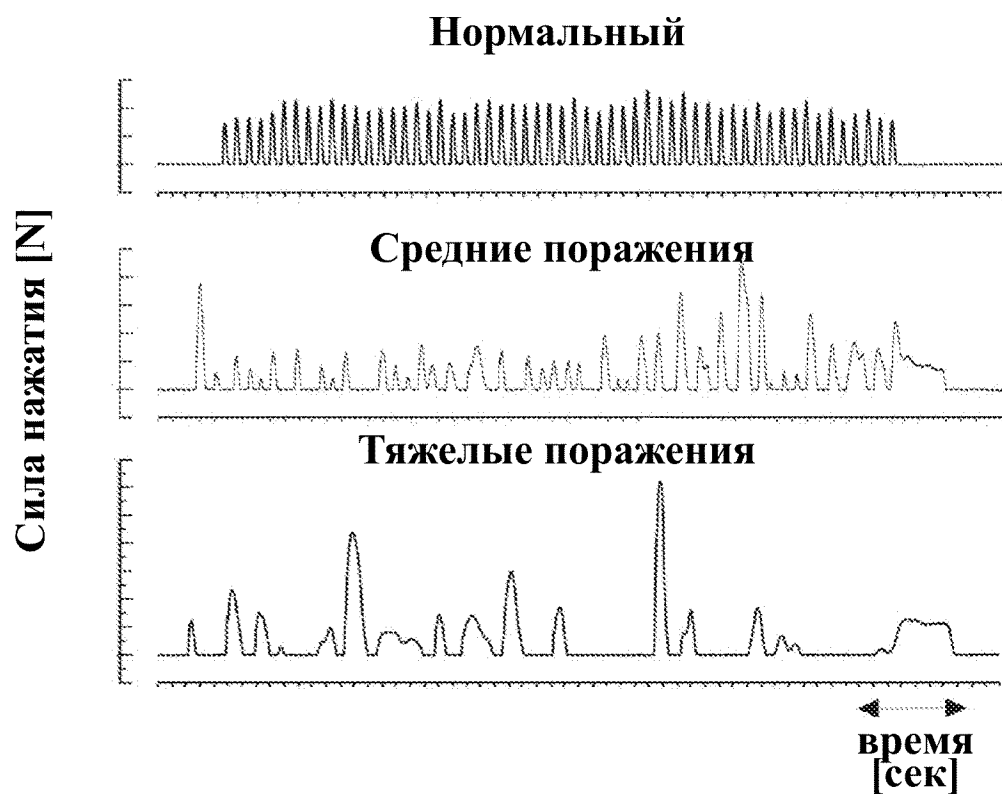


Фиг. 36а

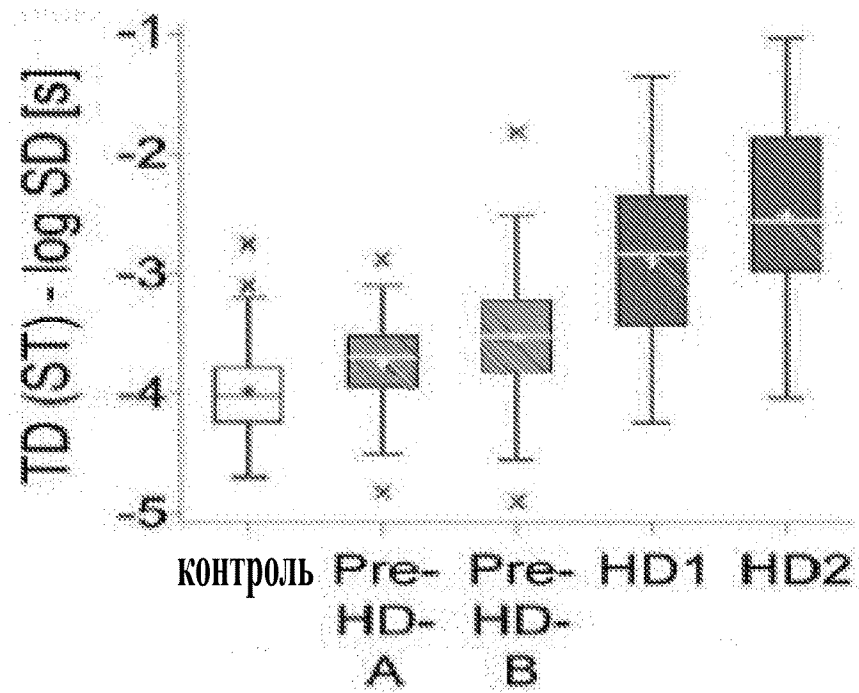


Фиг. 36b

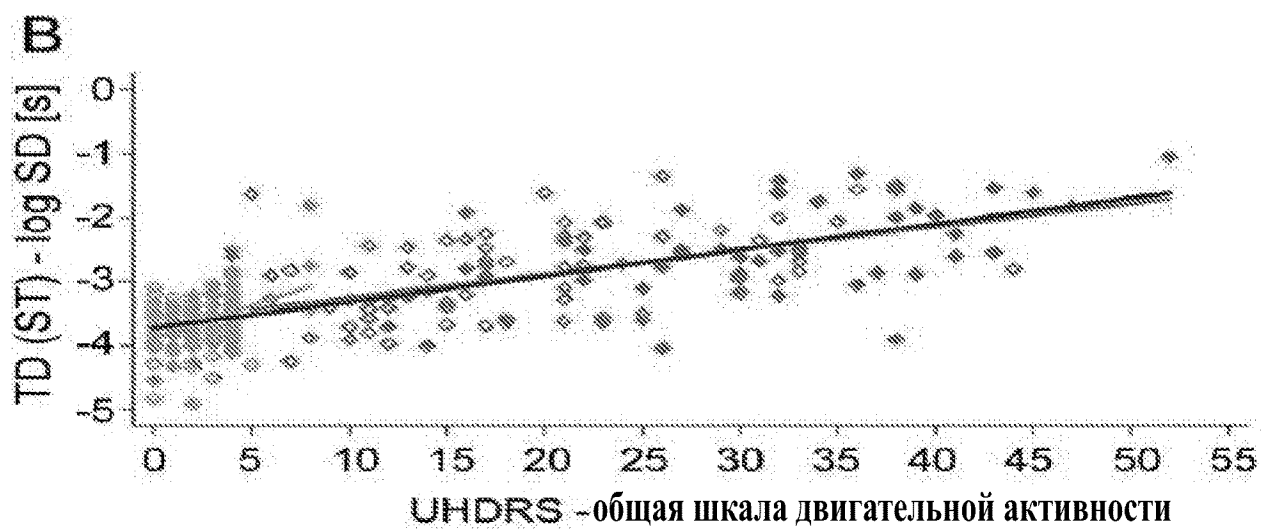
(пальцевой теппинг)



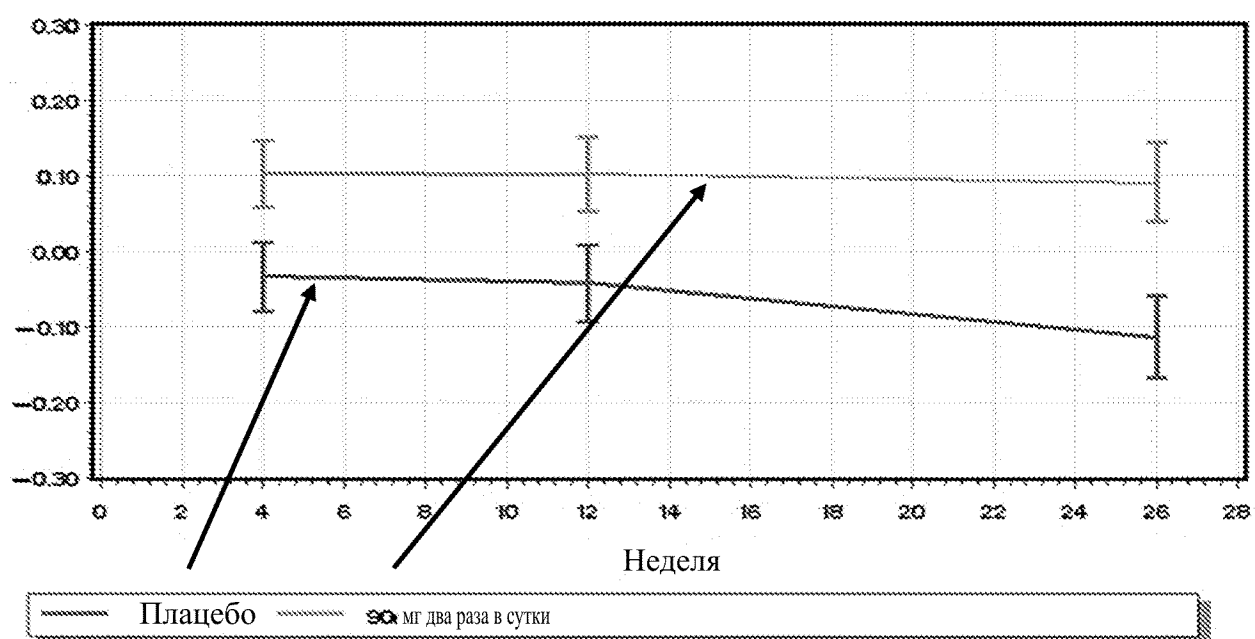
Фиг. 37а



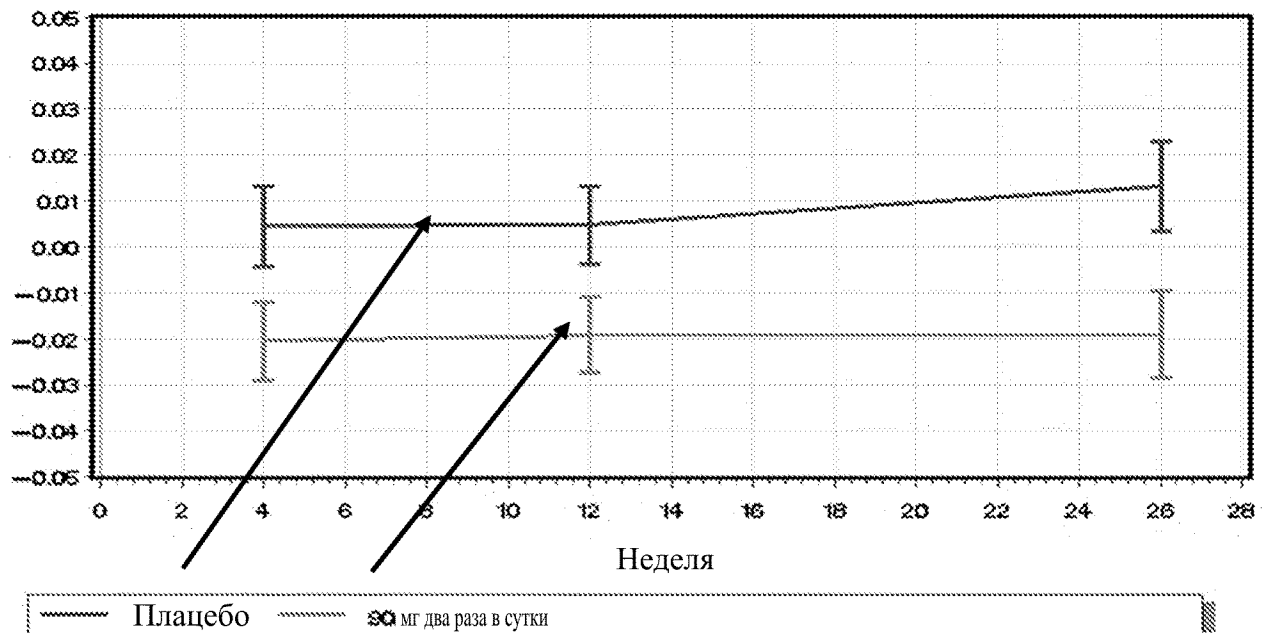
Фиг. 37b



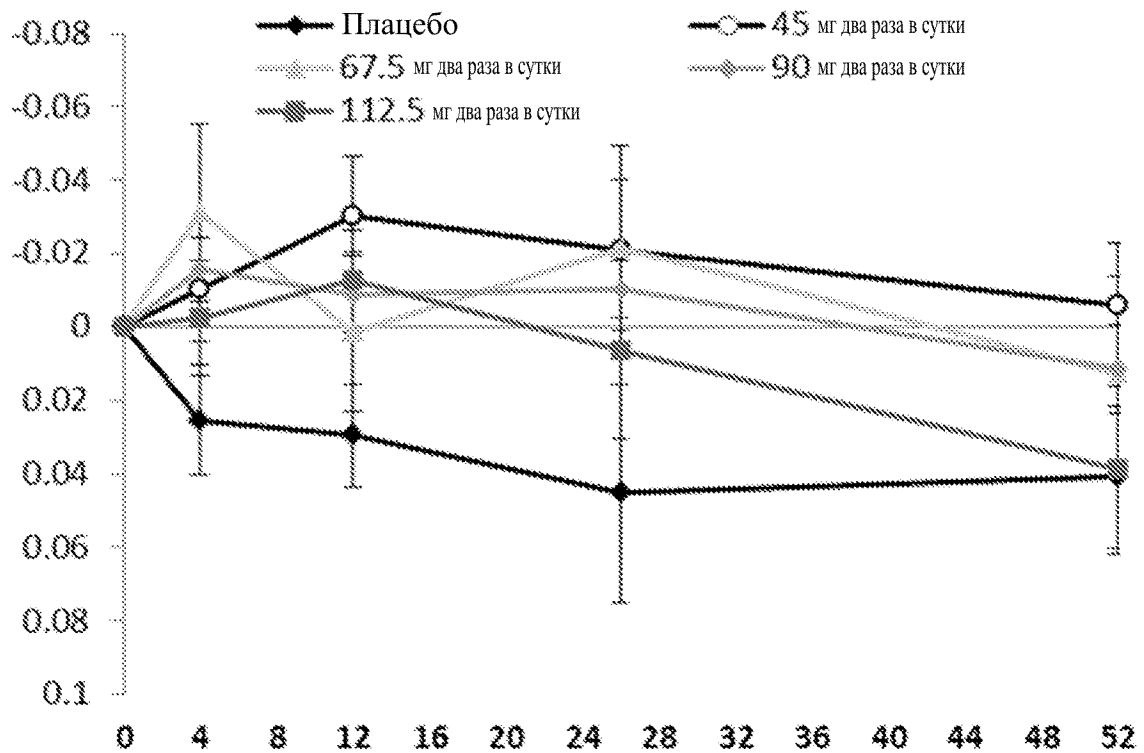
Фиг. 38



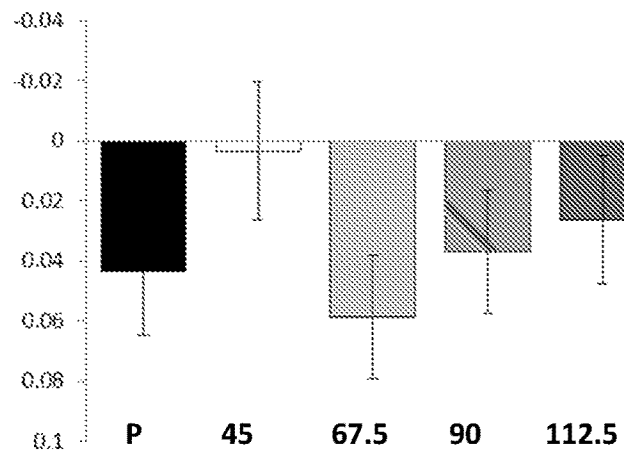
Фиг. 39а



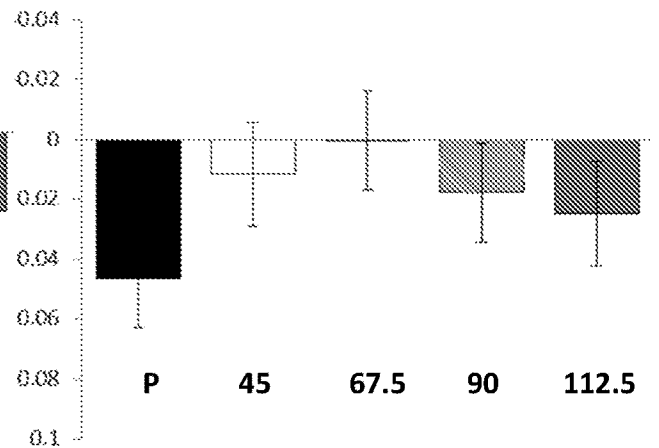
Фиг. 39b



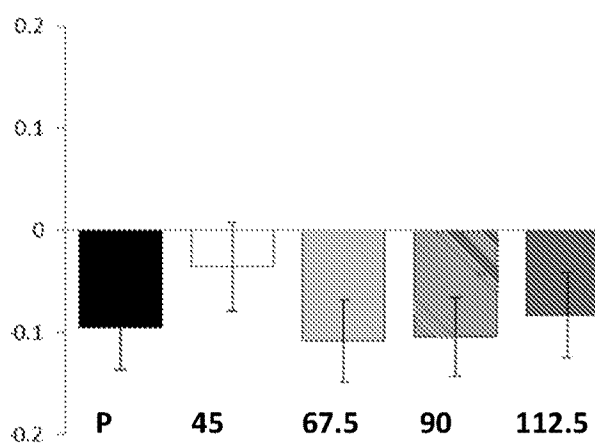
Фиг. 39с



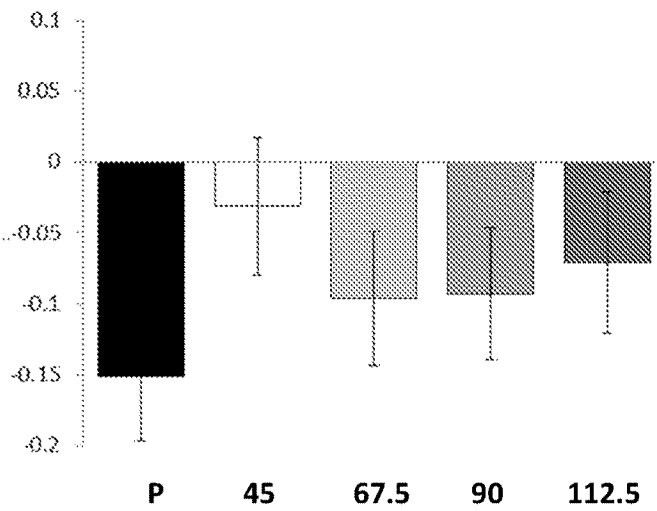
Фиг. 39d



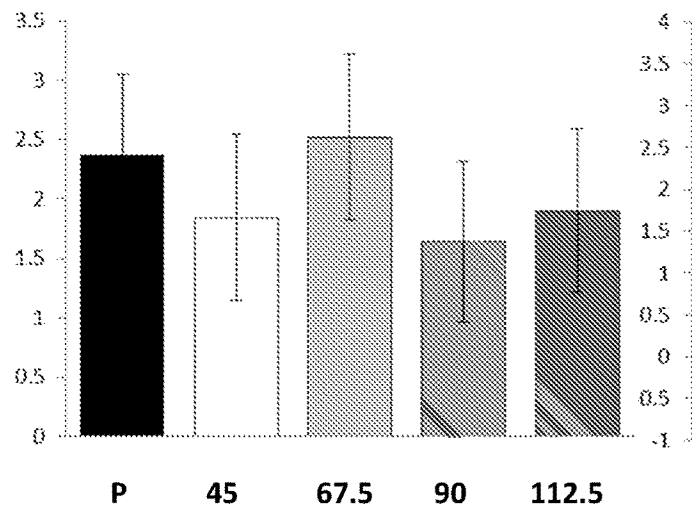
Фиг. 39е



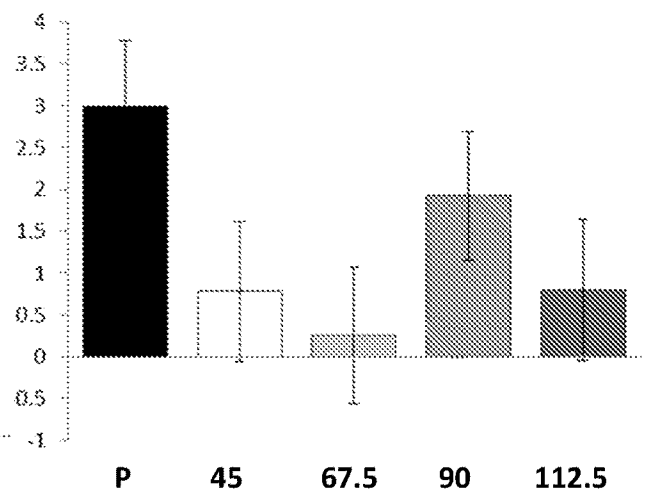
Фиг. 39f



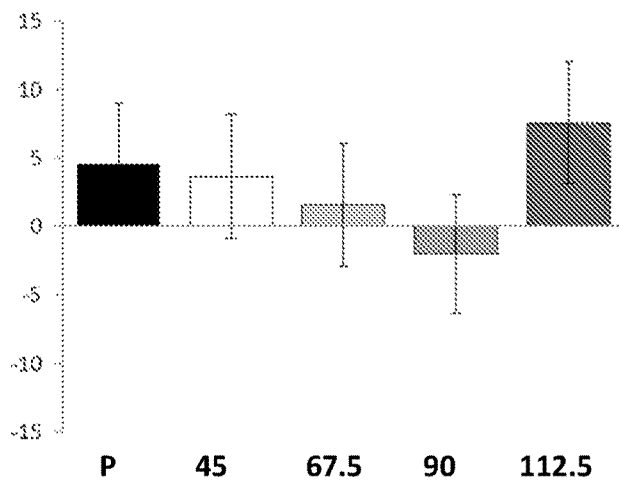
Фиг. 40а



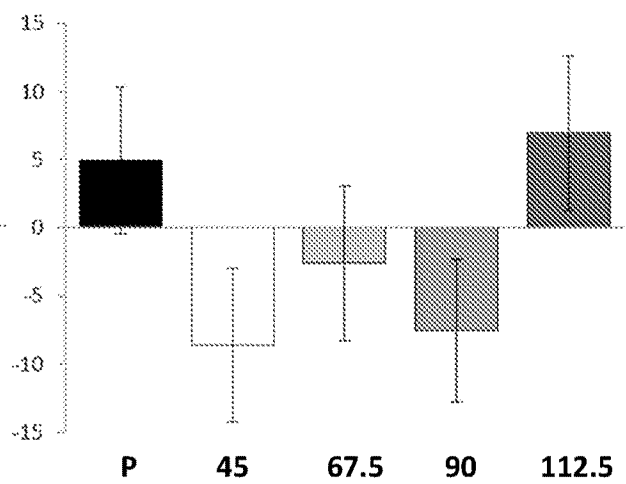
Фиг. 40b



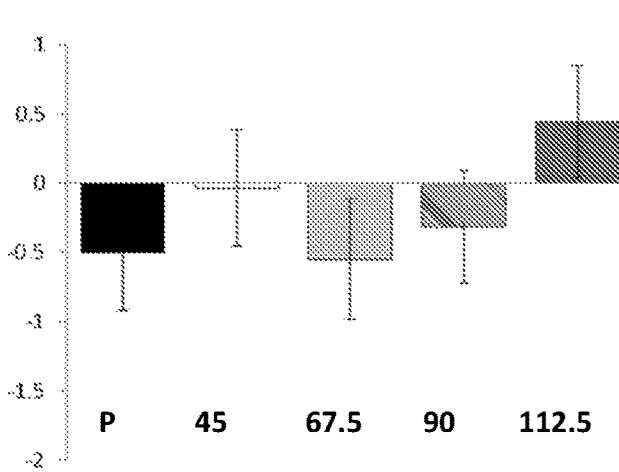
Фиг. 41а



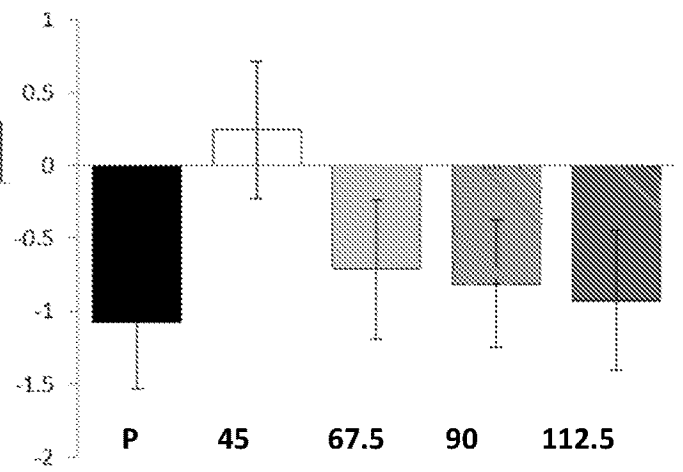
Фиг. 41b



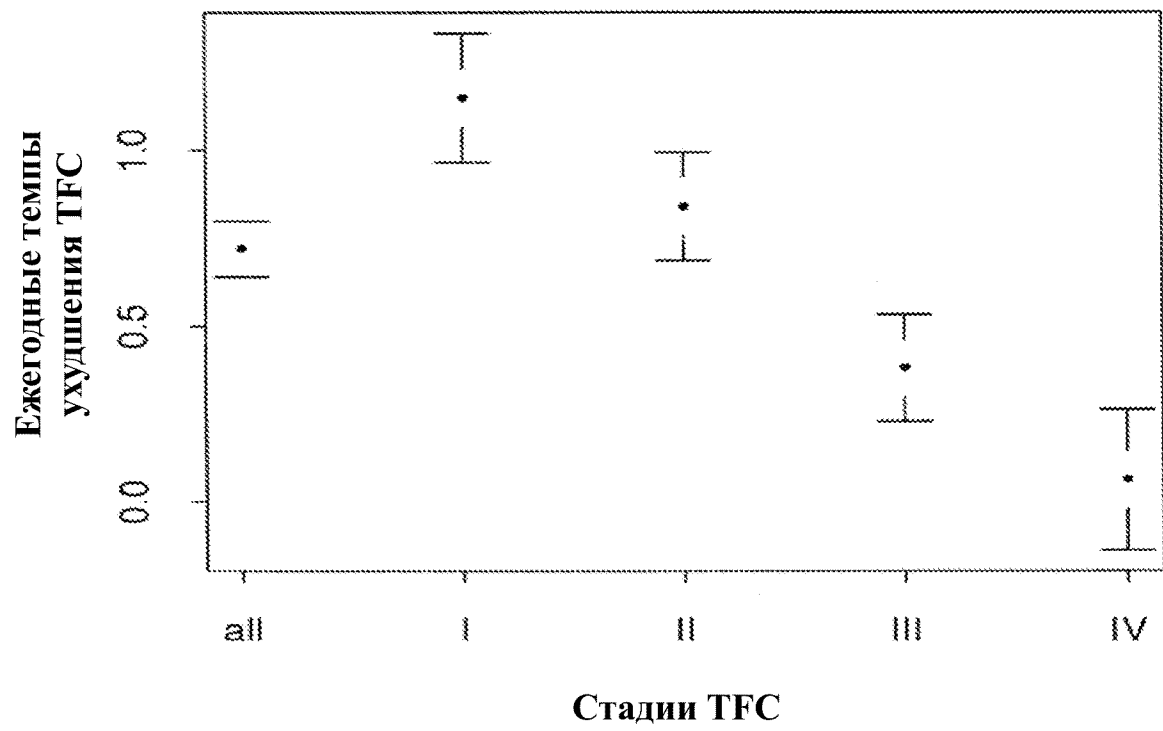
Фиг. 41с



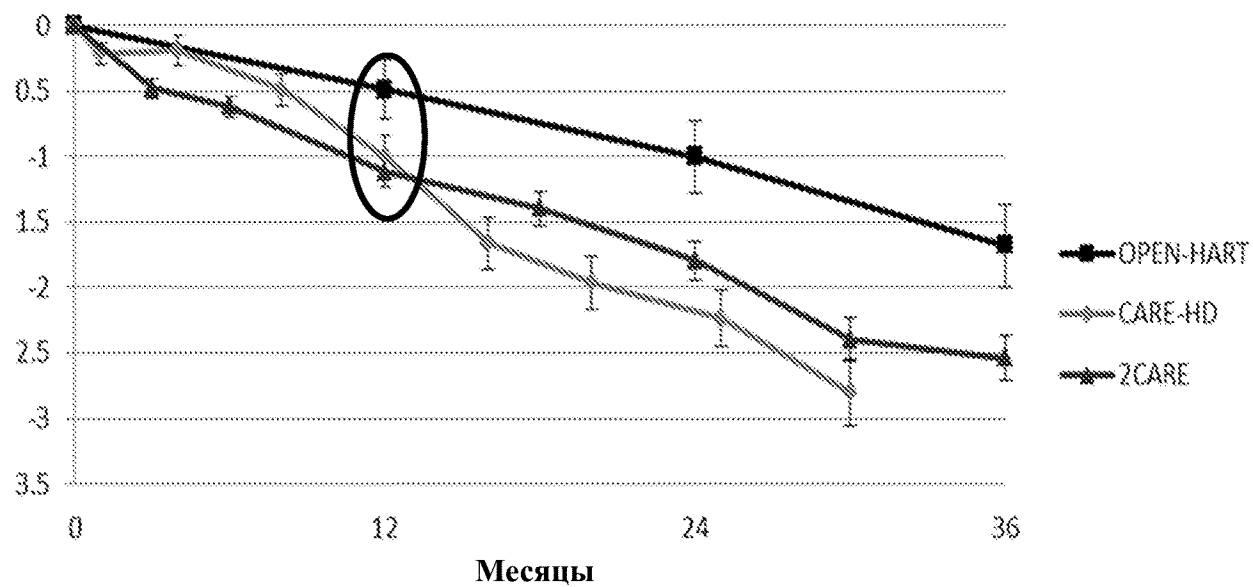
Фиг. 41d



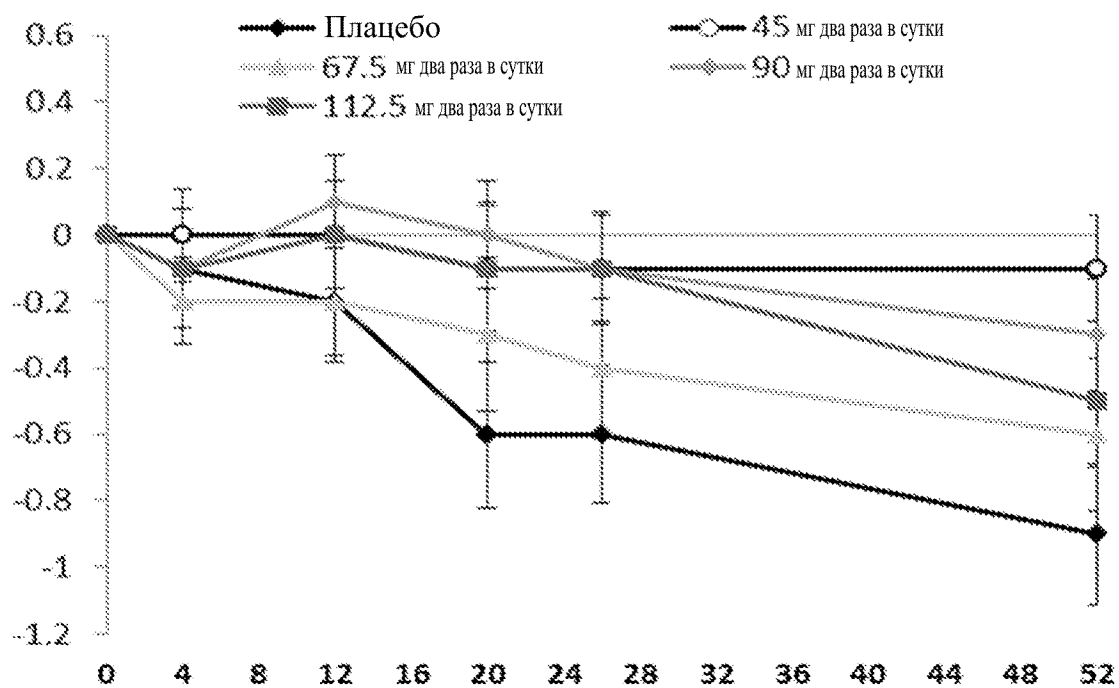
Фиг. 42



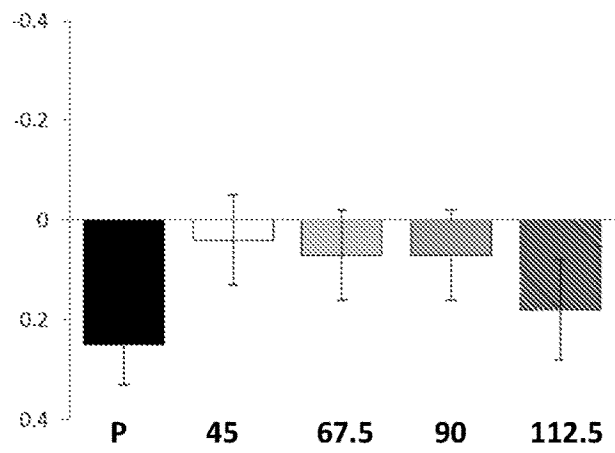
Фиг. 43а



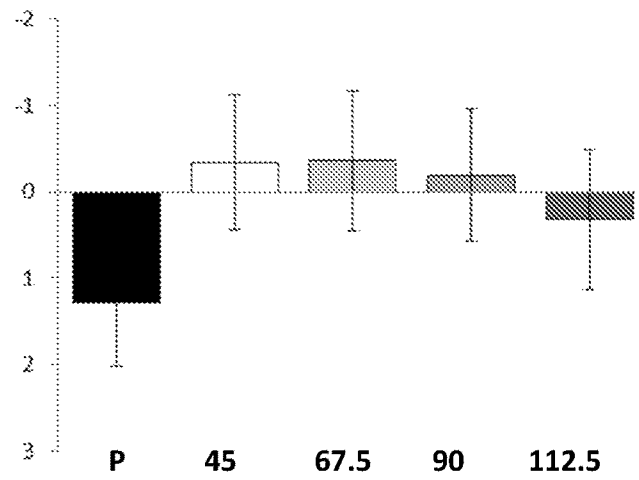
Фиг. 43b



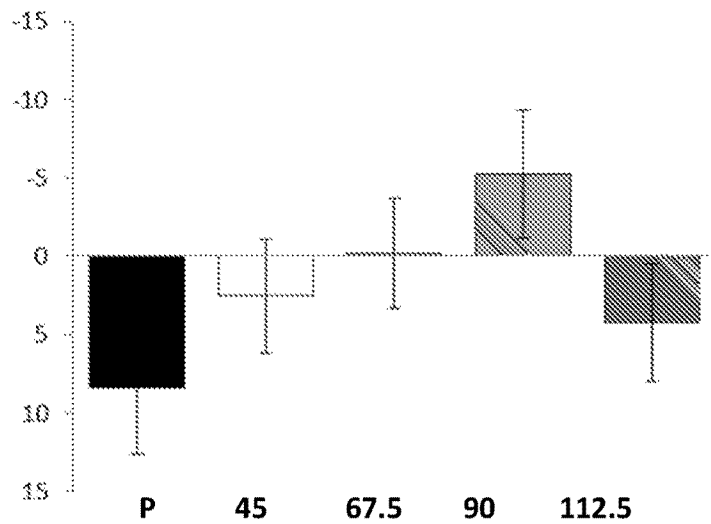
Фиг. 44а



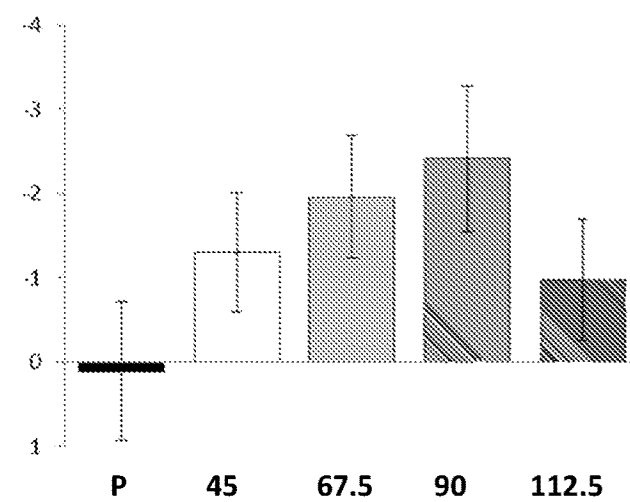
Фиг. 44b



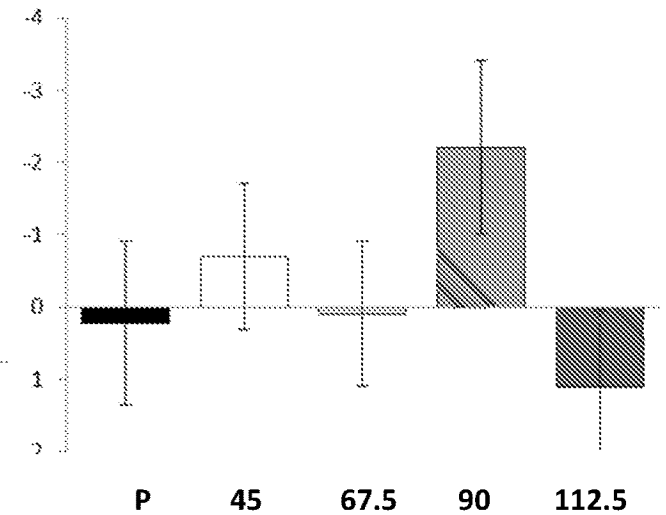
Фиг. 44с



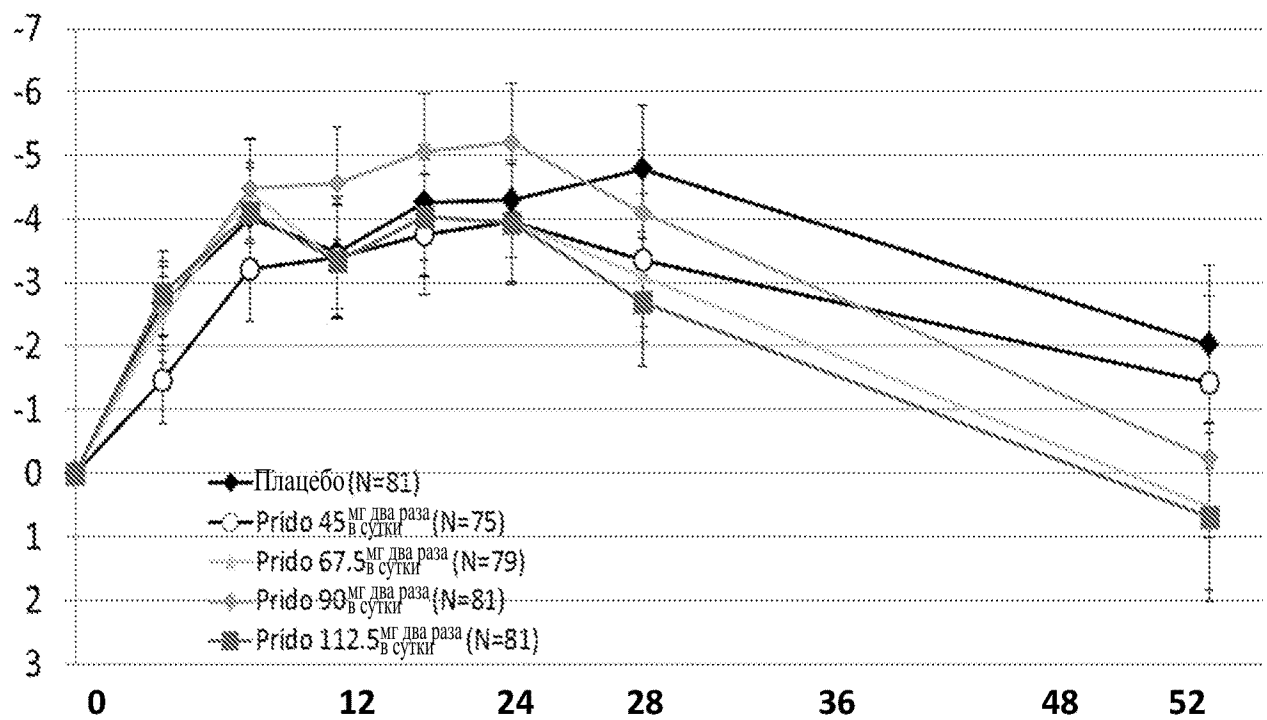
Фиг. 44d



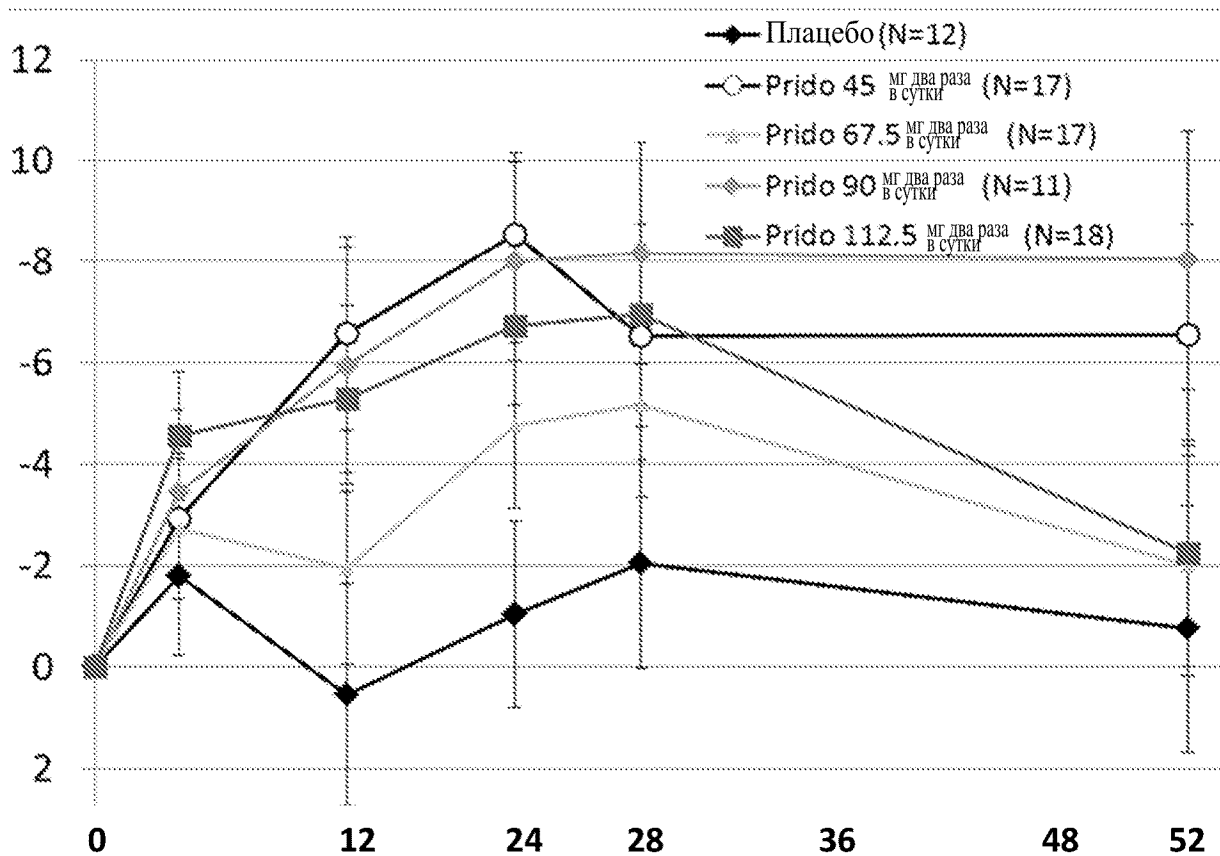
Фиг. 44е



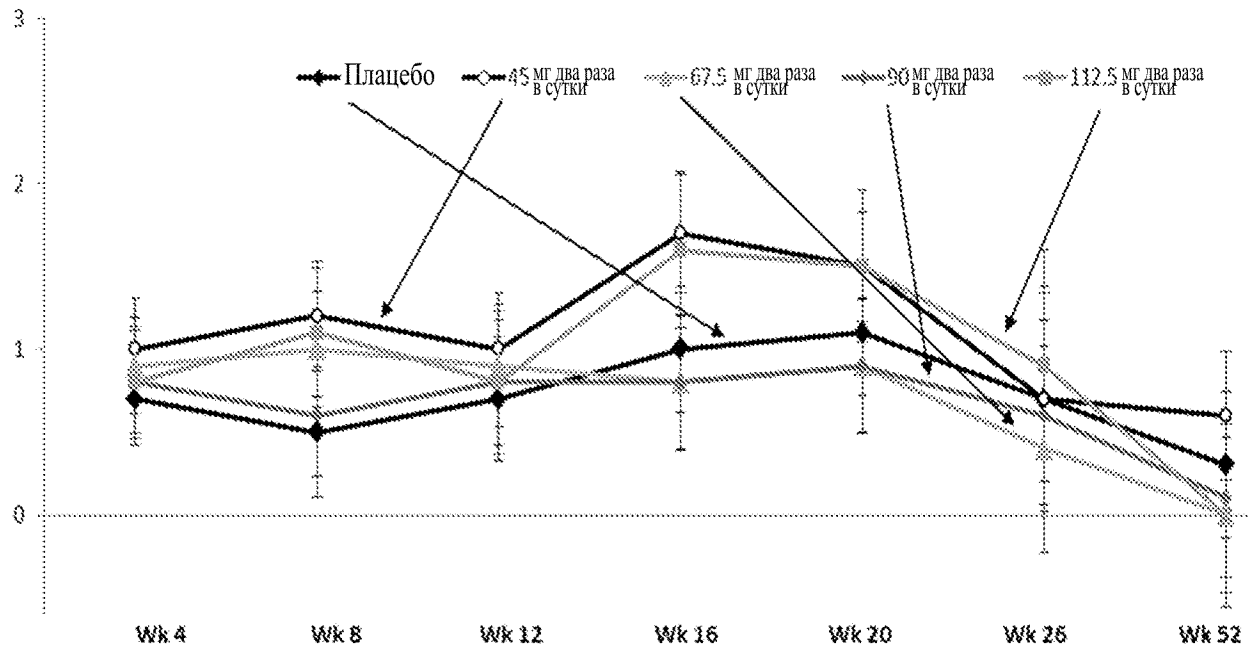
Фиг. 45а



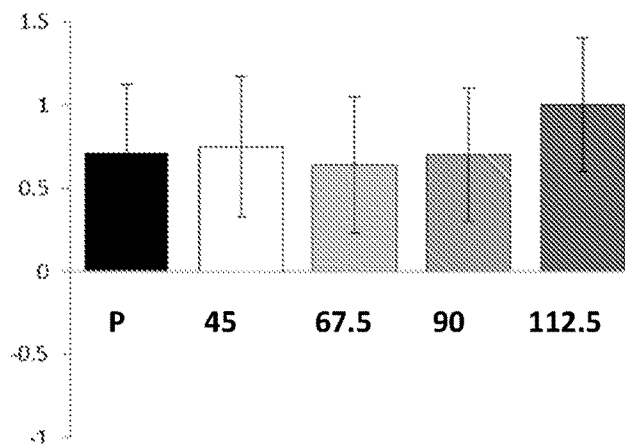
Фиг. 45b



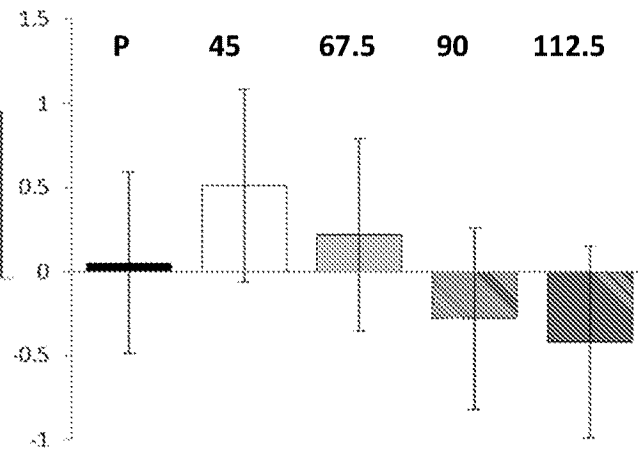
Фиг. 46а



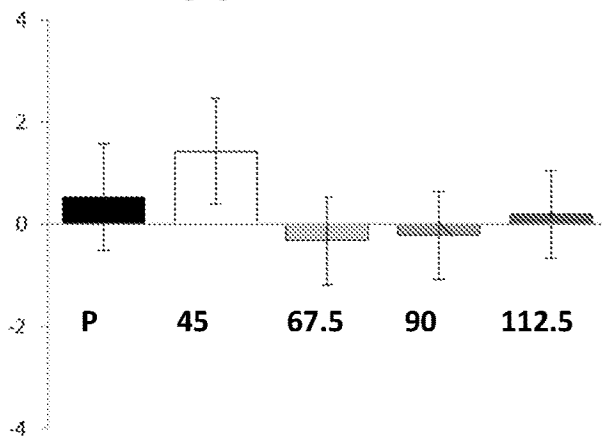
Фиг. 46b



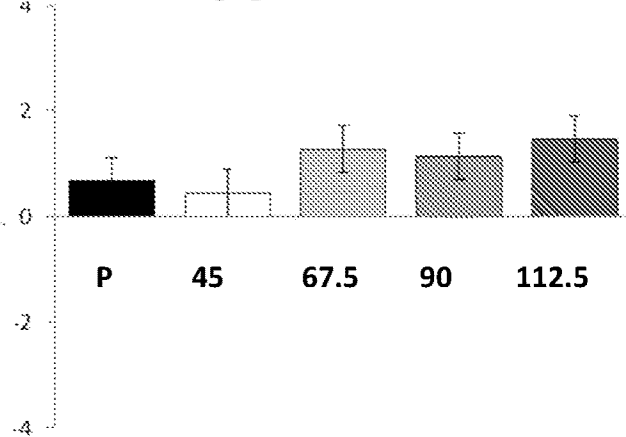
Фиг. 46с



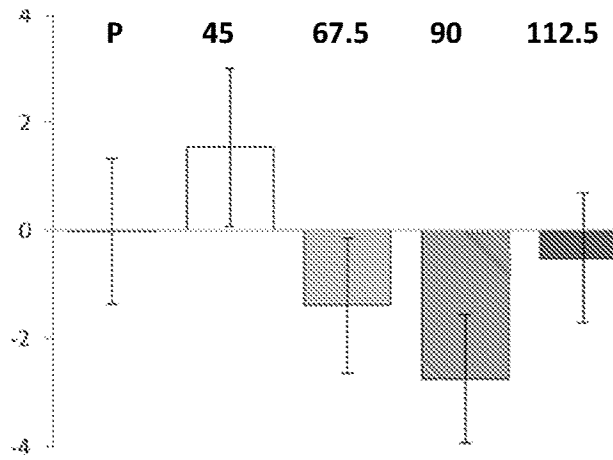
Фиг. 46d



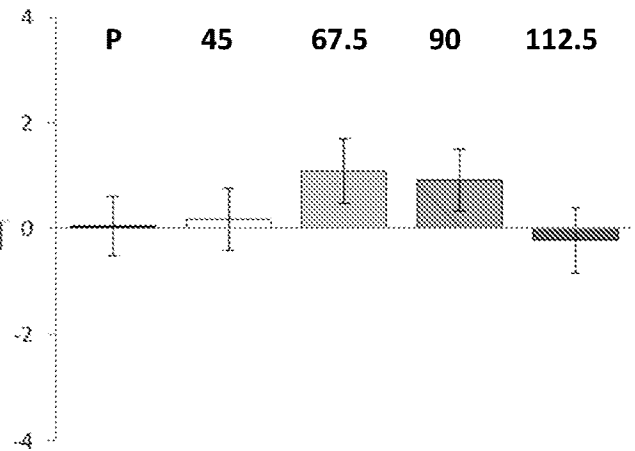
Фиг. 46е



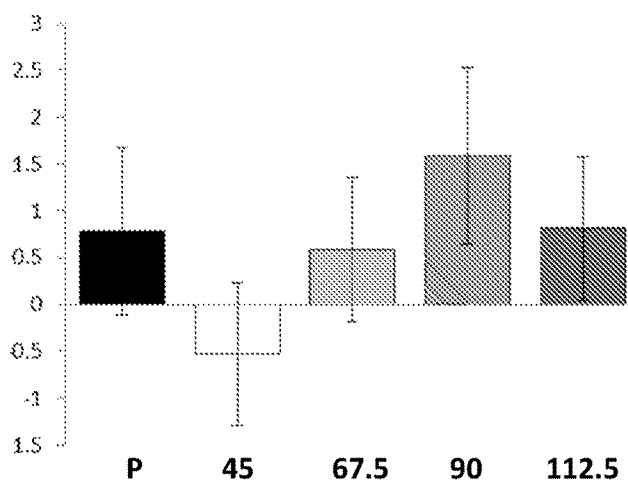
Фиг. 46f



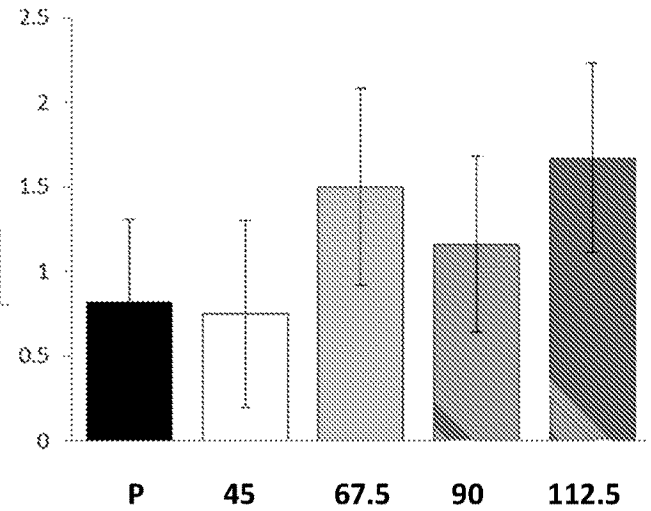
Фиг. 46g



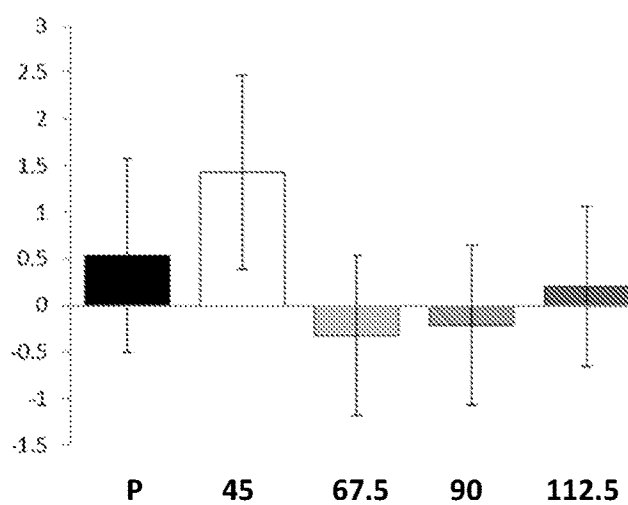
Фиг. 46h



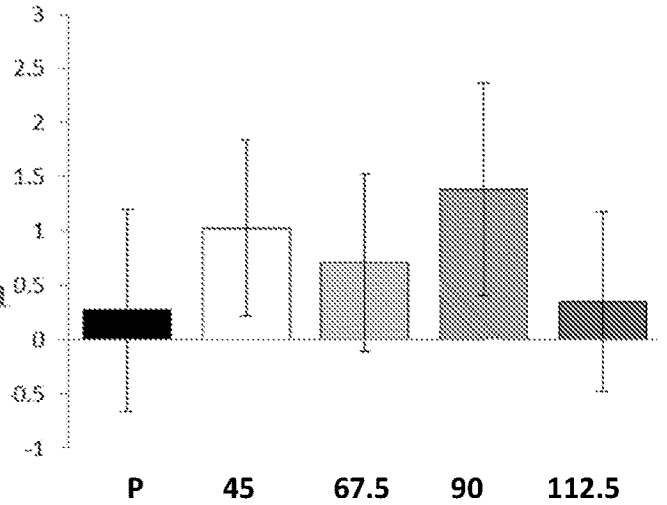
Фиг. 46i



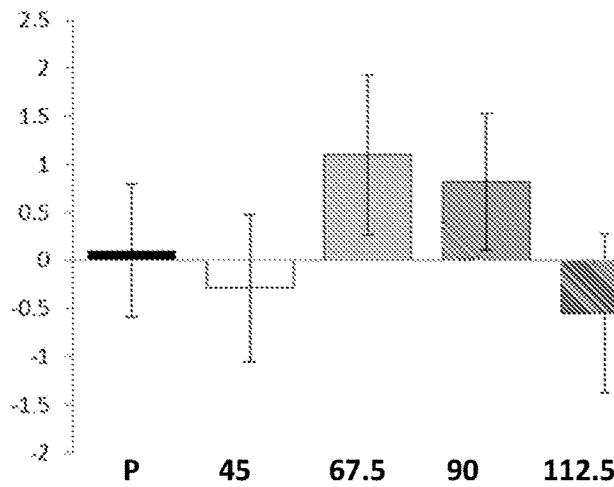
Фиг. 46j



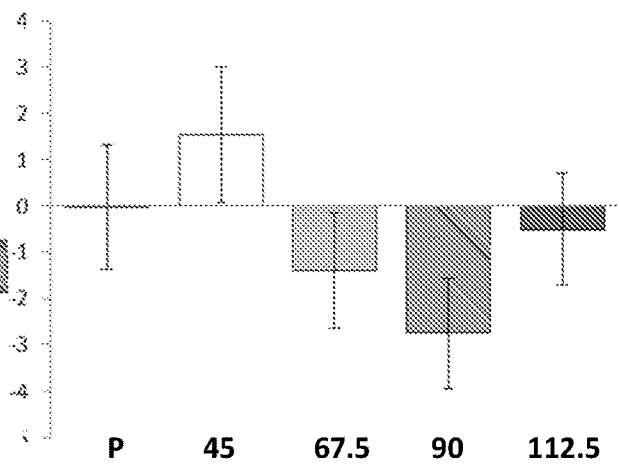
Фиг. 46k



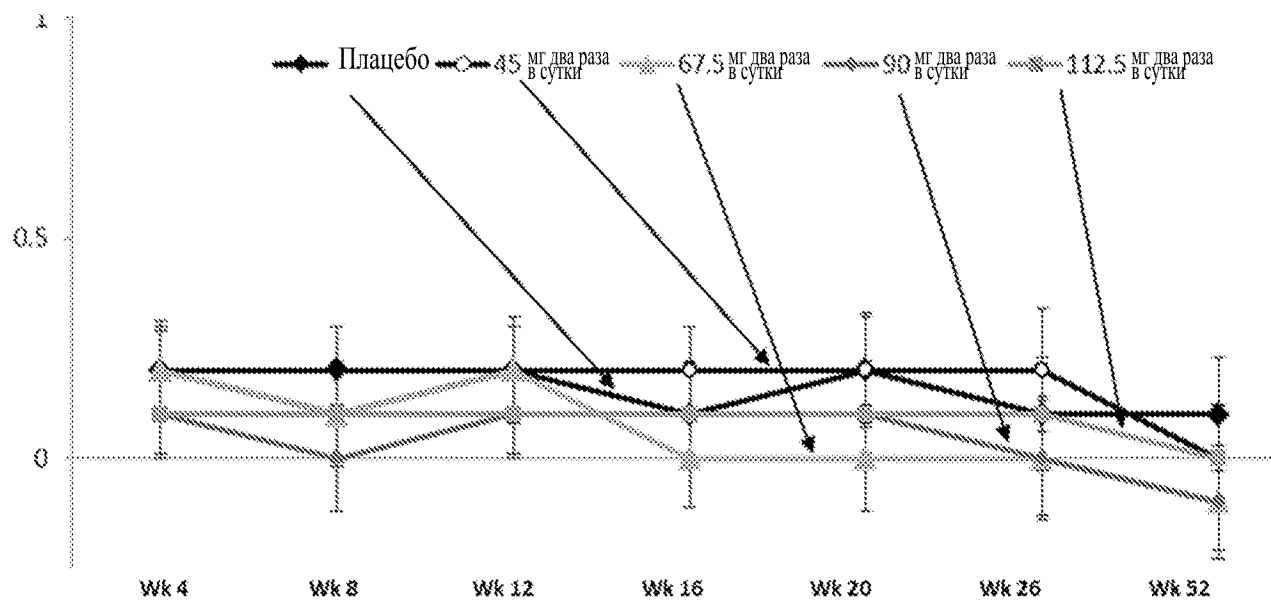
Фиг. 46l



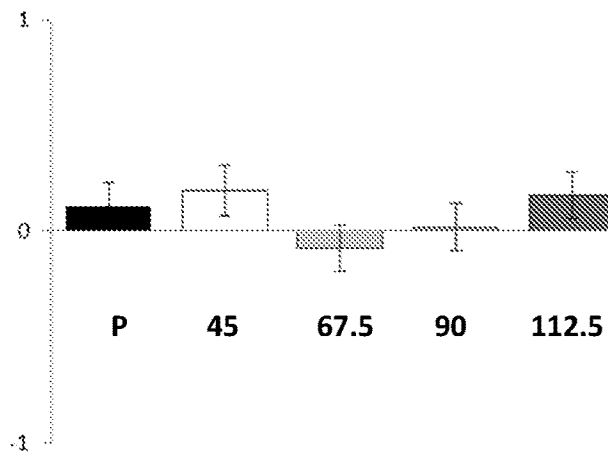
Фиг. 46m



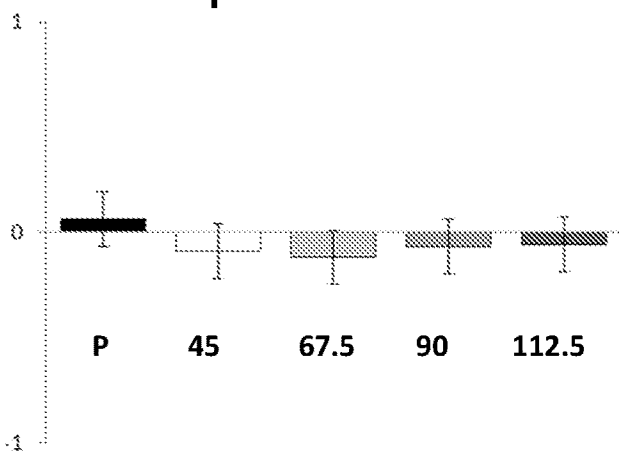
Фиг. 46n



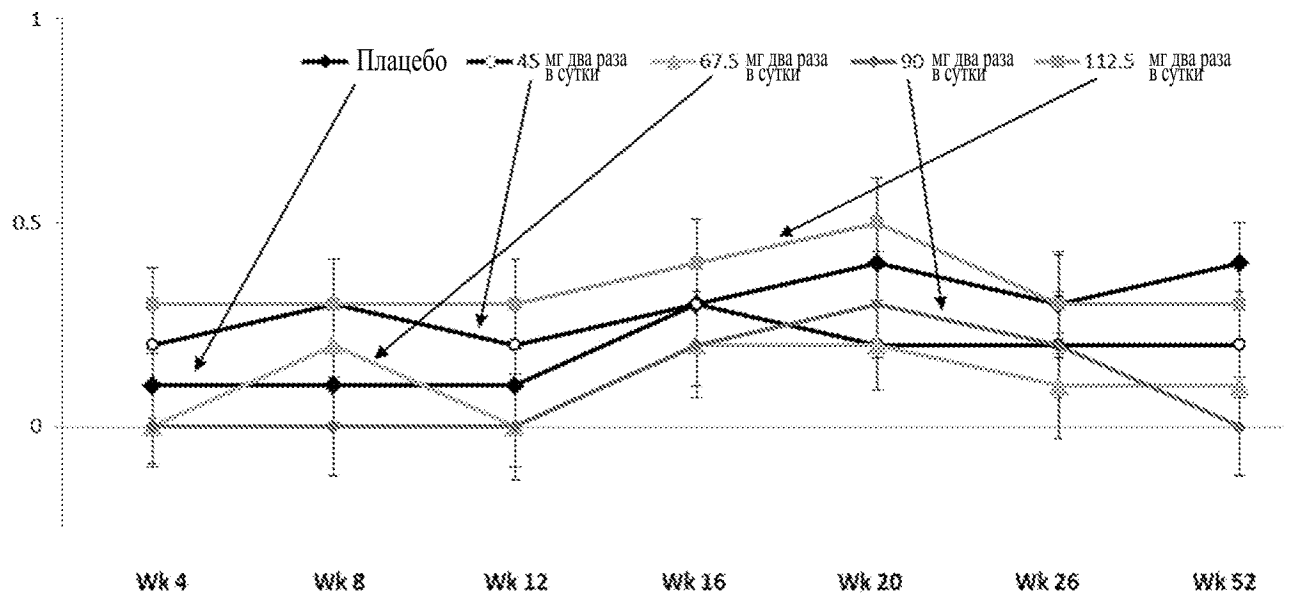
Фиг. 46o



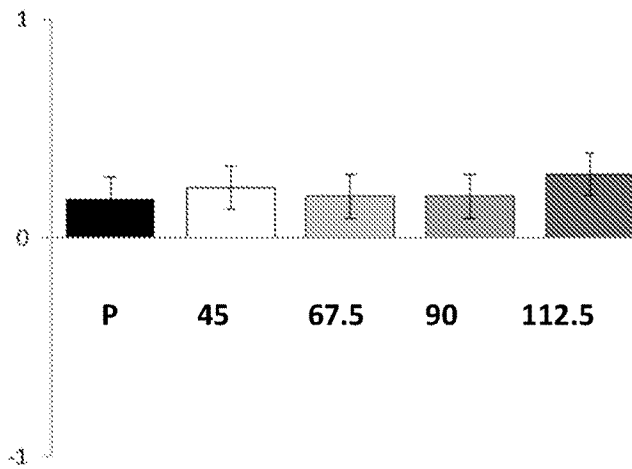
Фиг. 46p



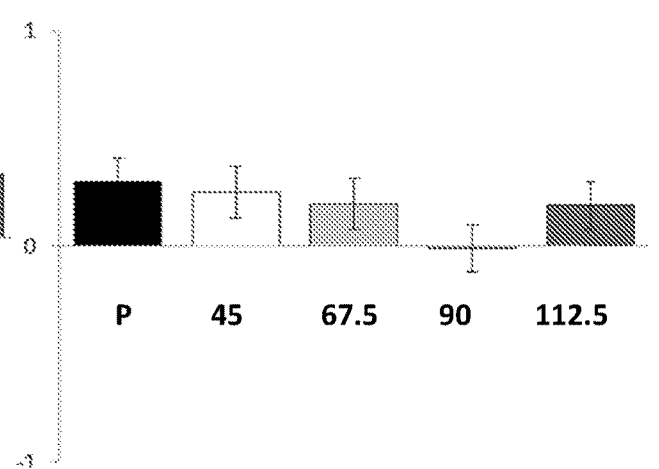
Фиг. 46q



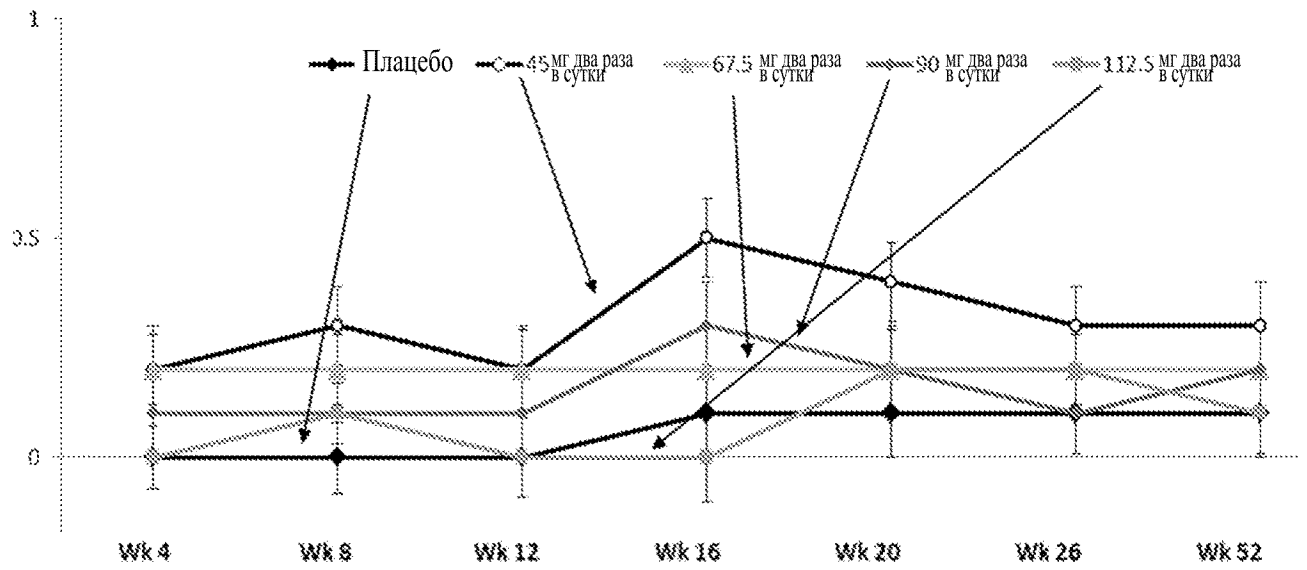
Фиг. 46r



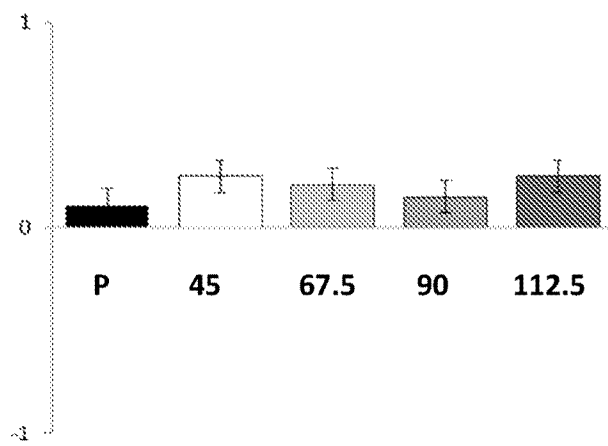
Фиг. 46s



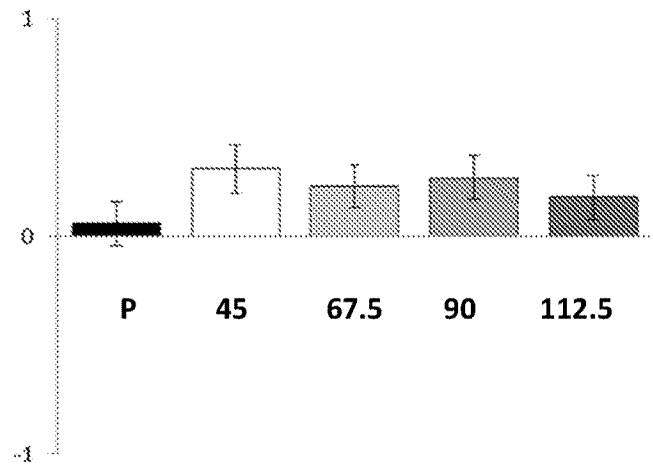
Фиг. 46t



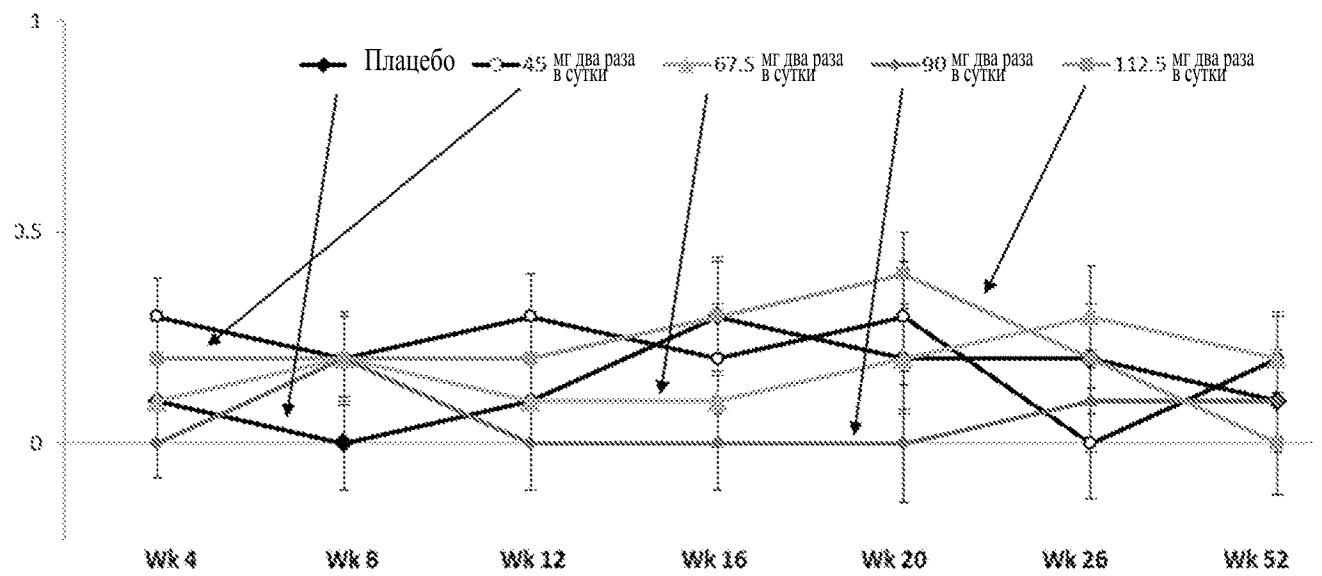
Фиг. 46u



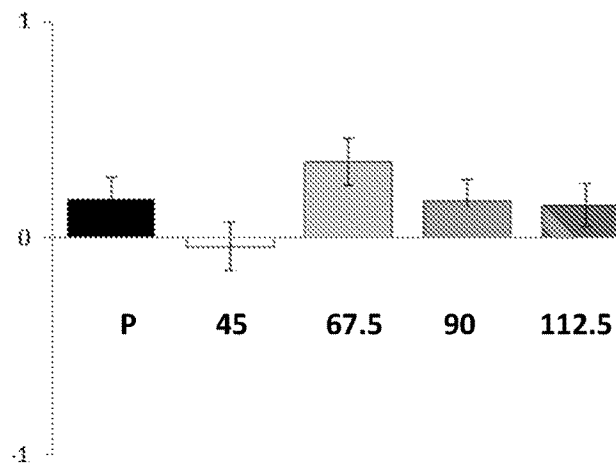
Фиг. 46v



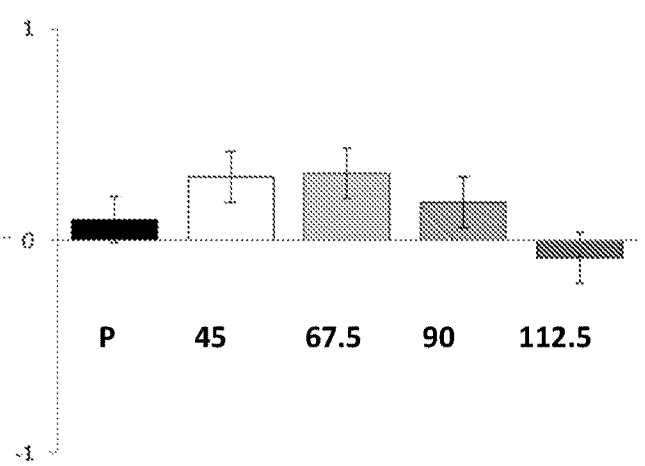
Фиг. 47а



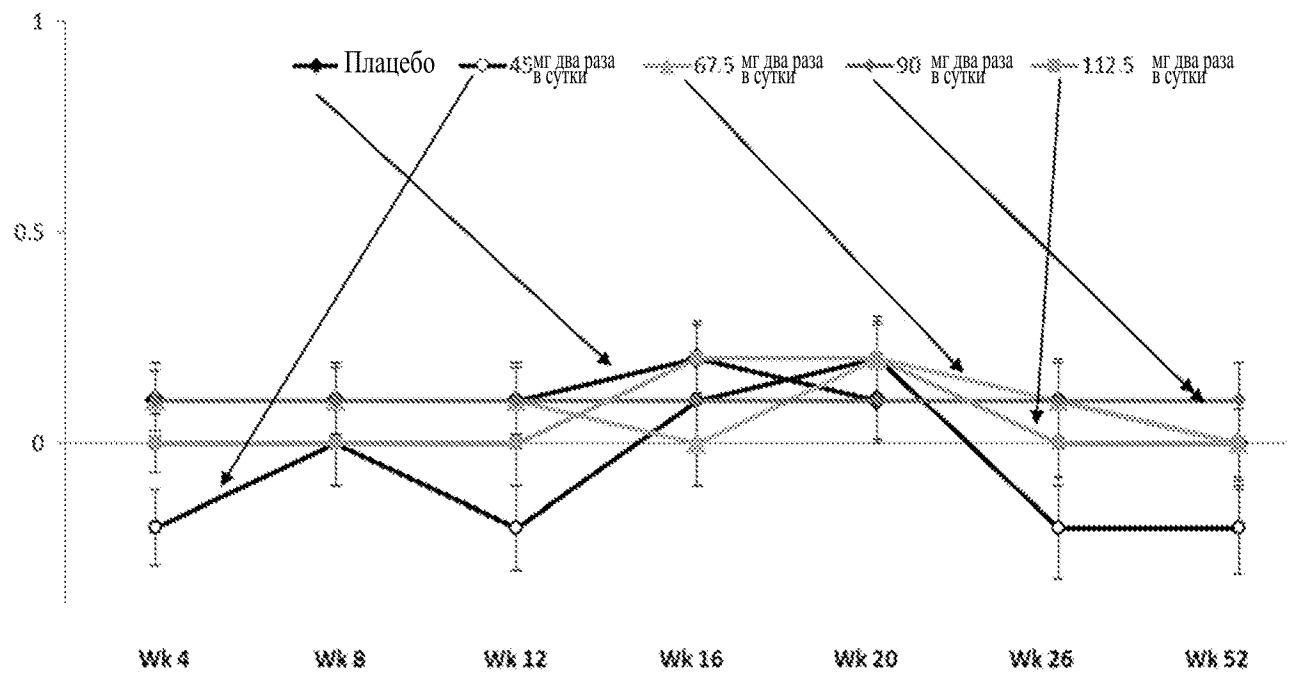
Фиг. 47b



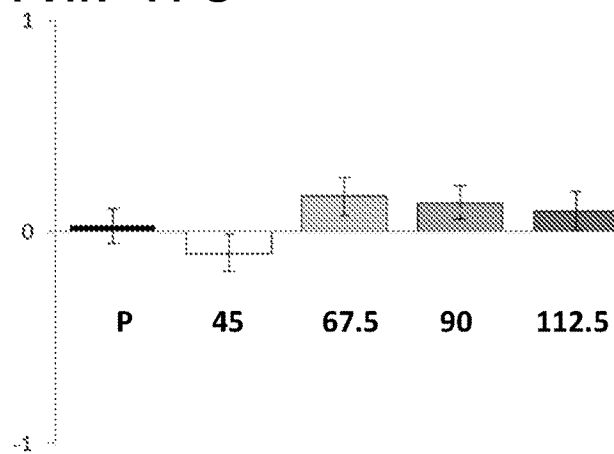
Фиг. 47с



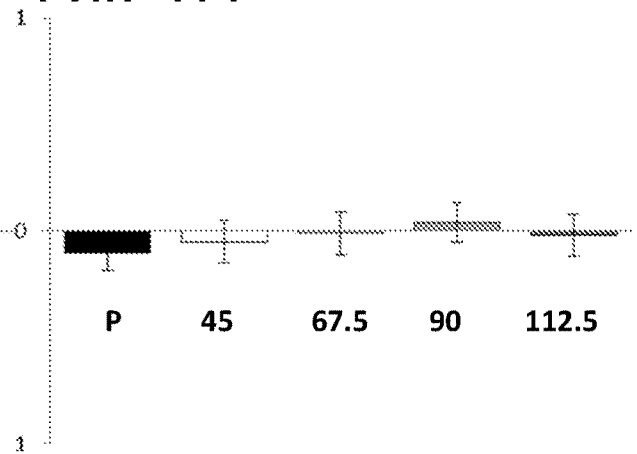
Фиг. 47d



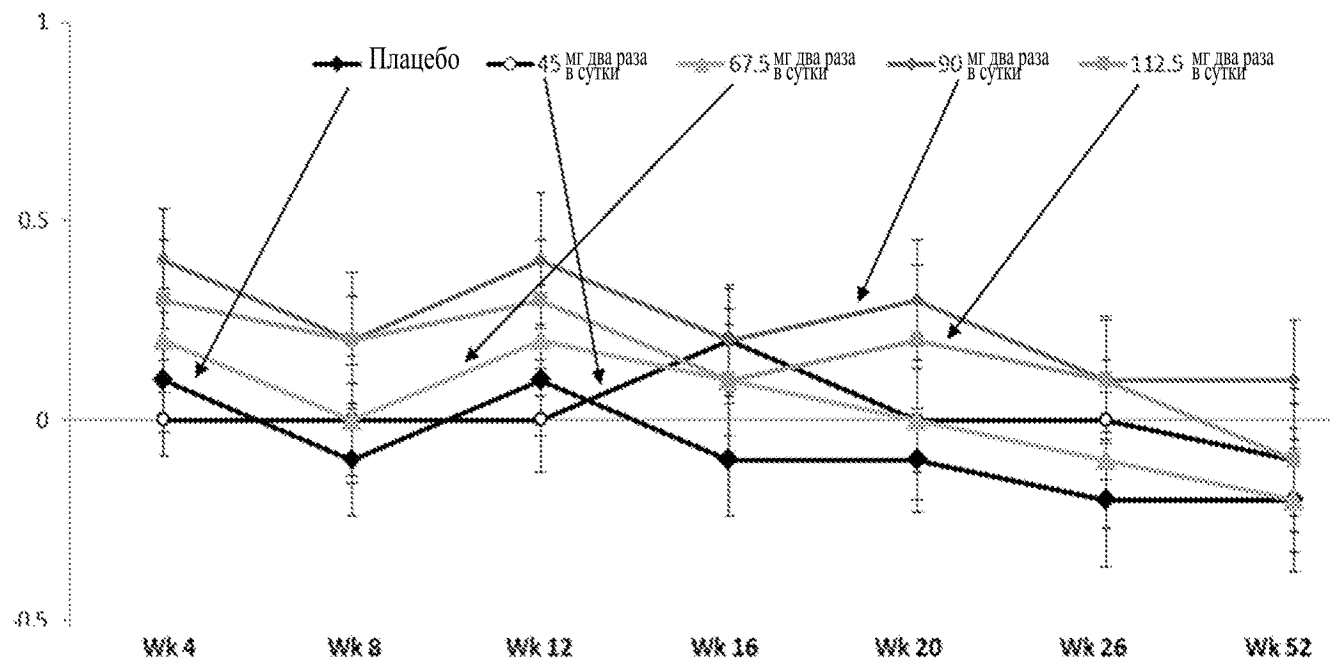
Фиг. 47е



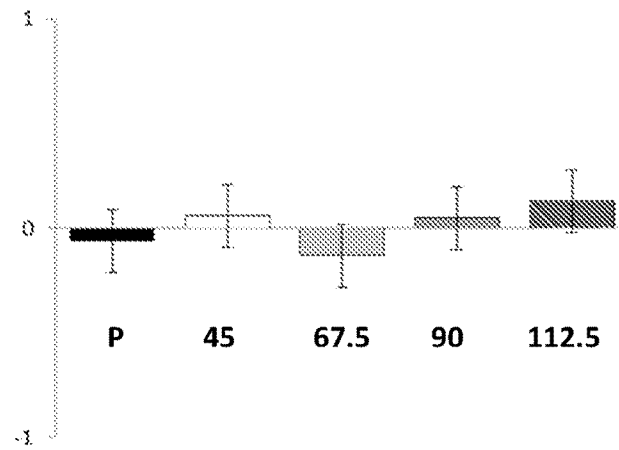
Фиг. 47f



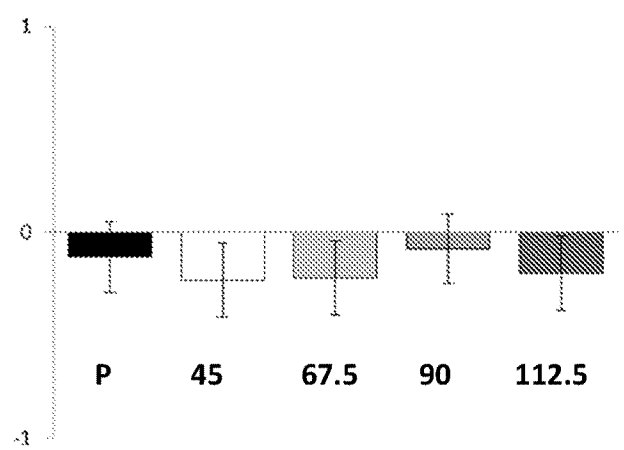
Фиг. 47d



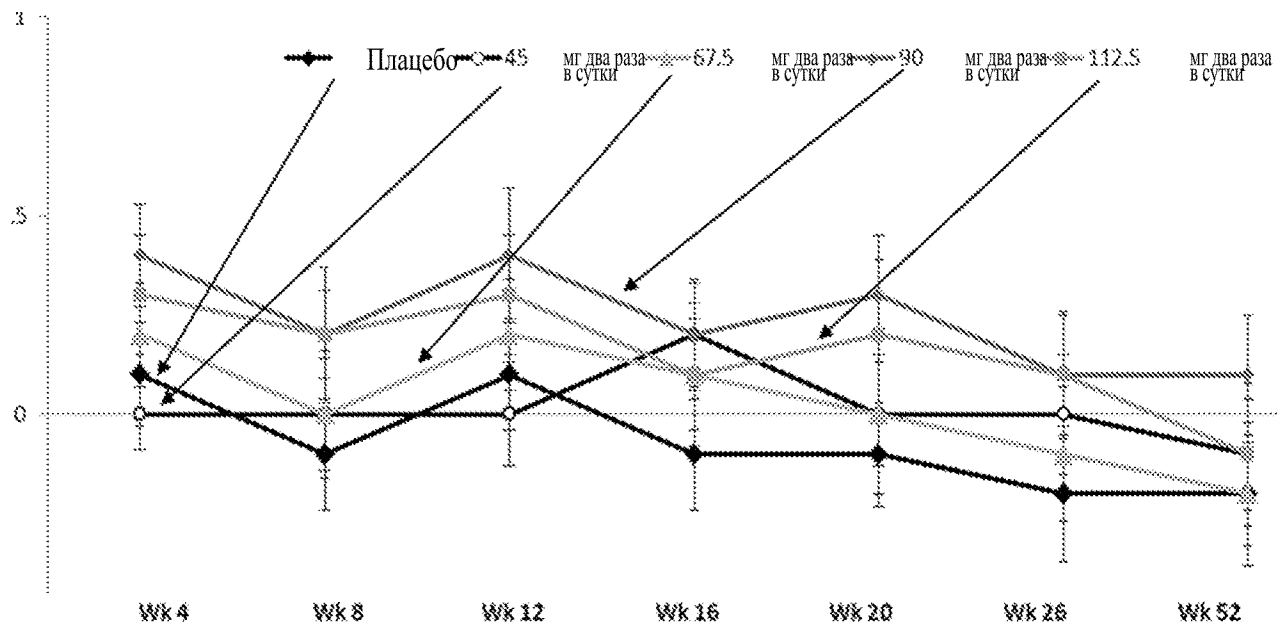
Фиг. 47h



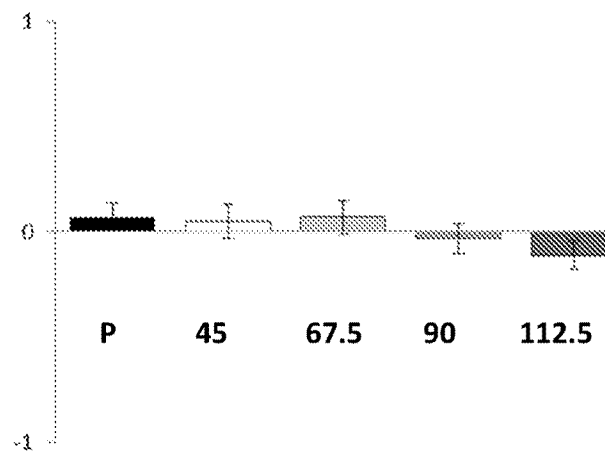
Фиг. 47i



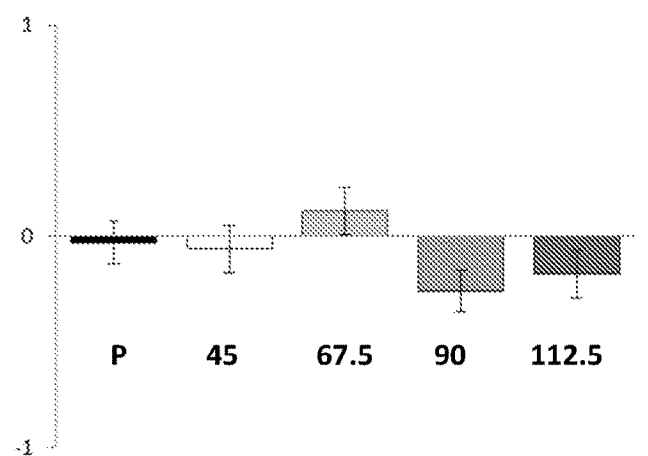
Фиг. 47j



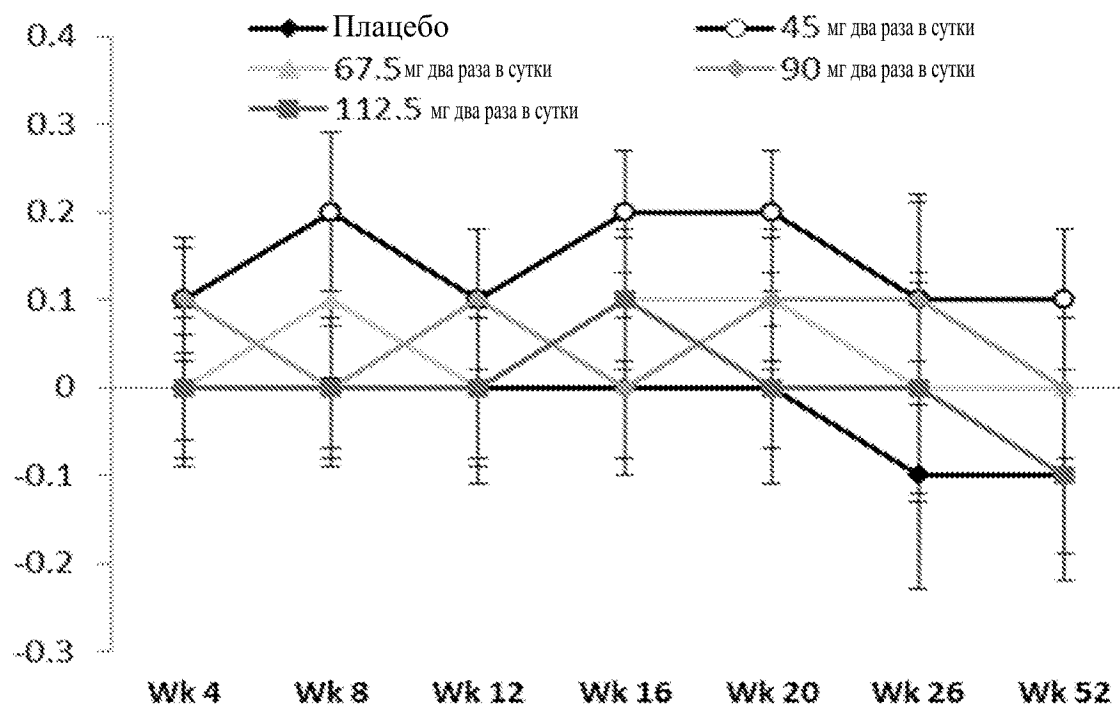
Фиг. 47k



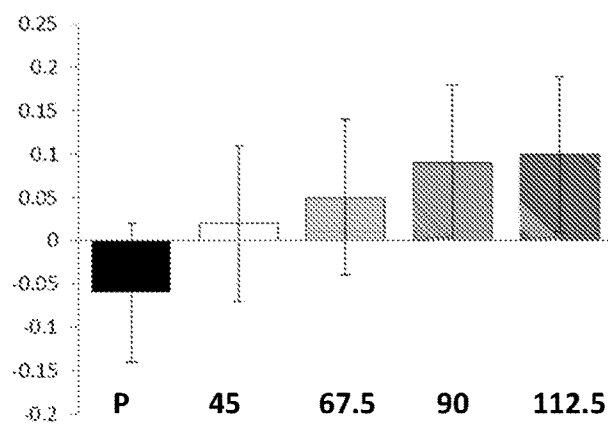
Фиг. 47l



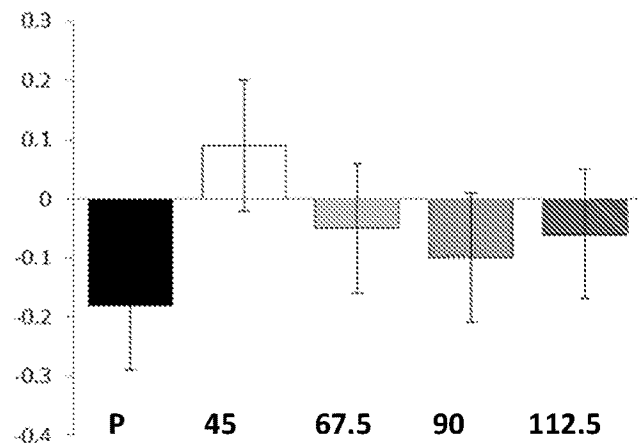
Фиг. 47m



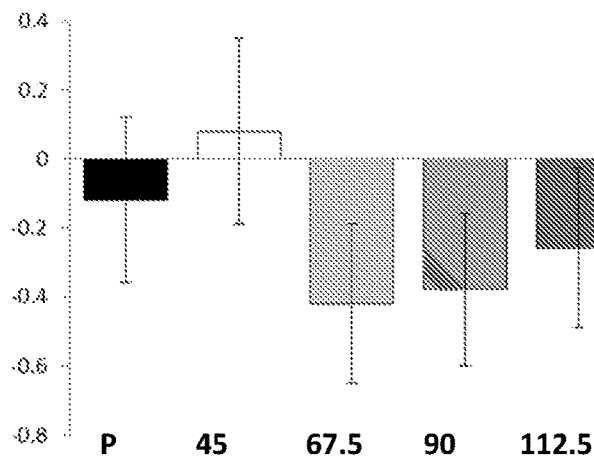
Фиг. 47n



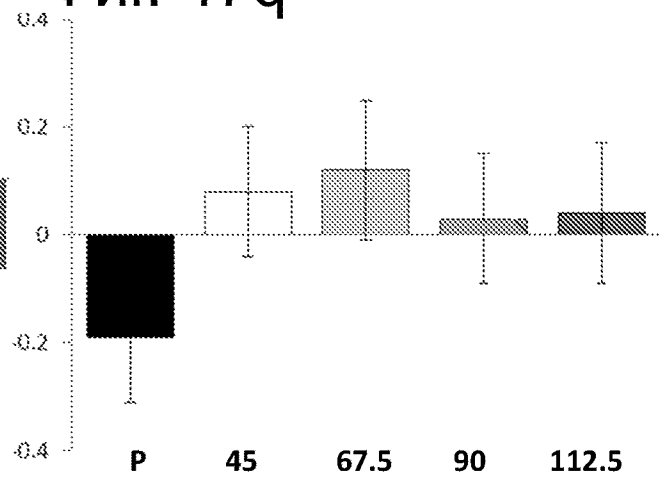
Фиг. 47o



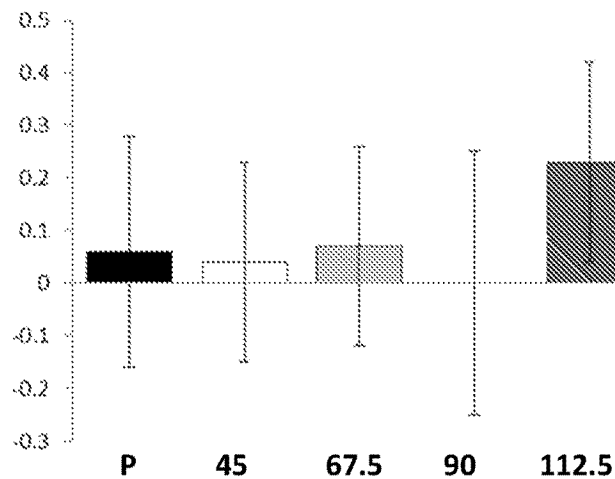
Фиг. 47p



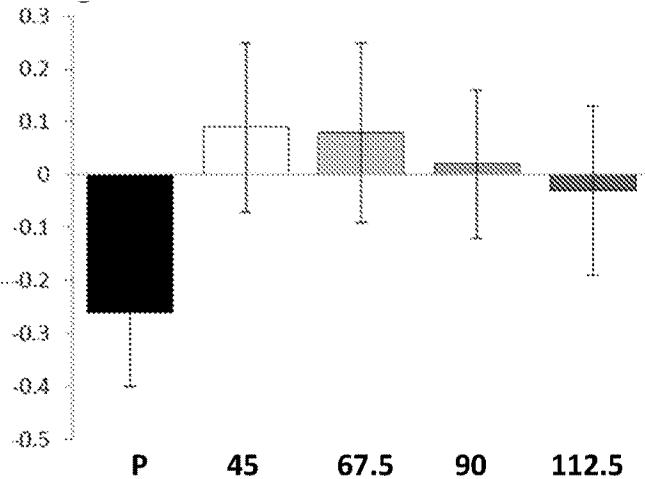
Фиг. 47q



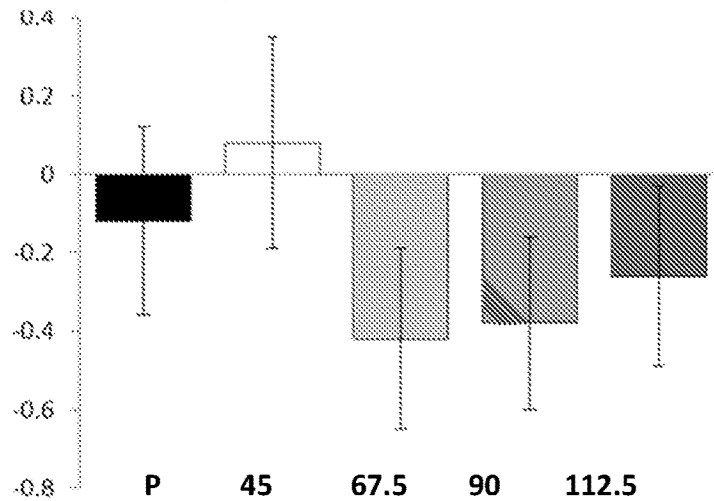
Фиг. 47r



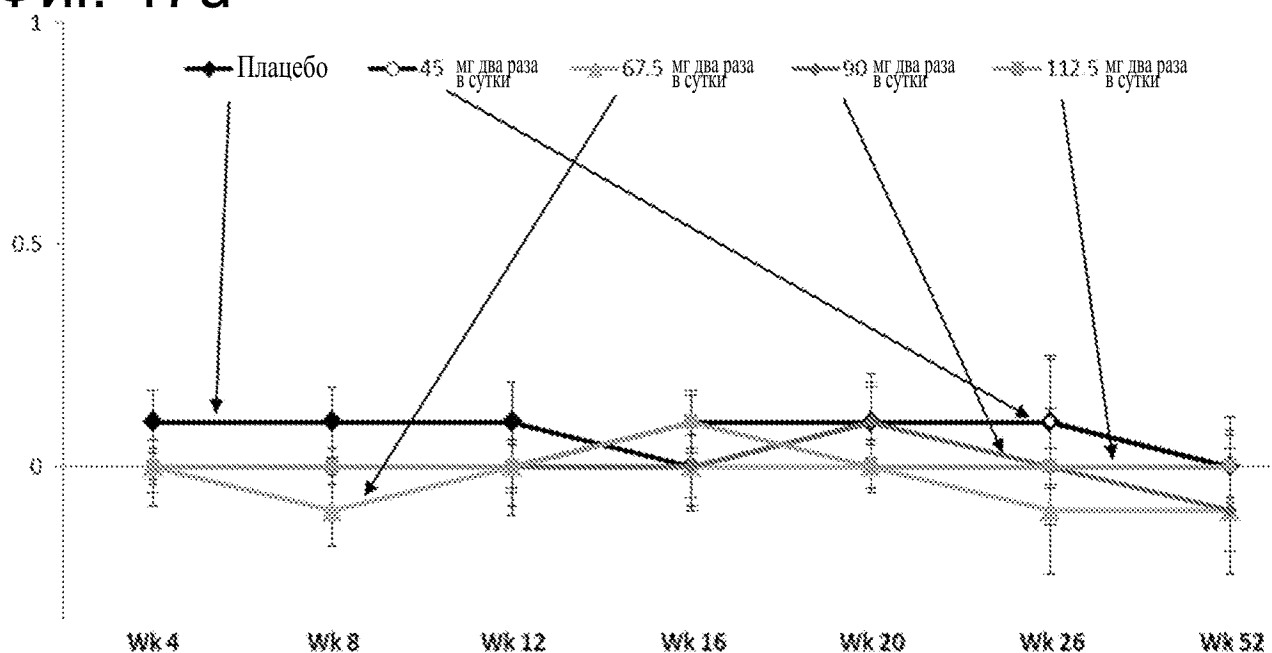
Фиг. 47s



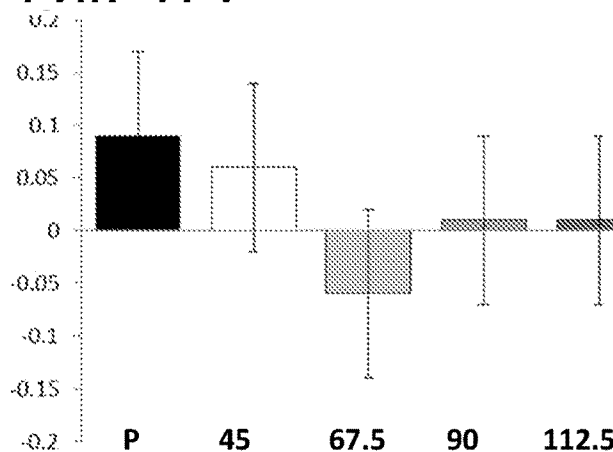
Фиг. 47t



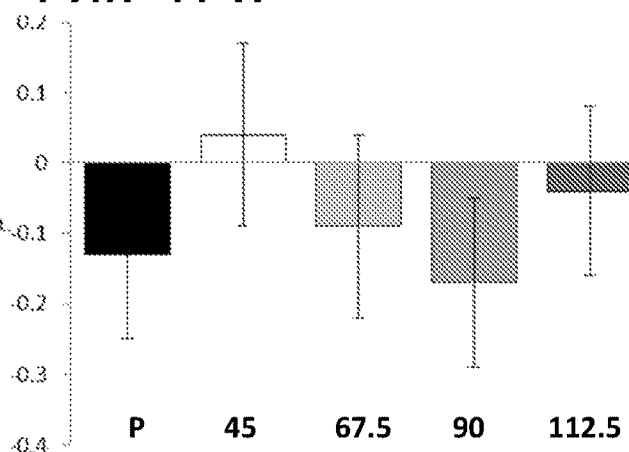
Фиг. 47u



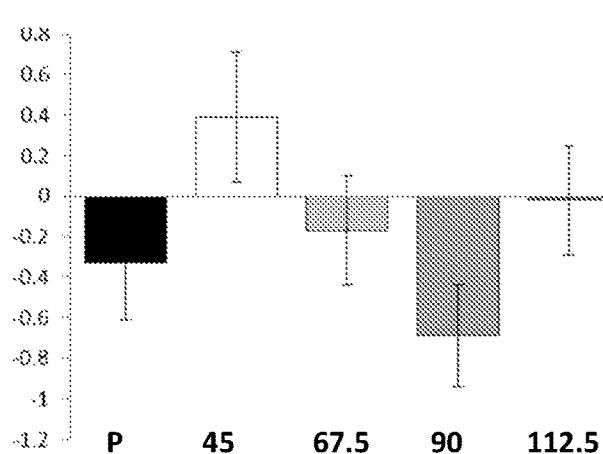
Фиг. 47v



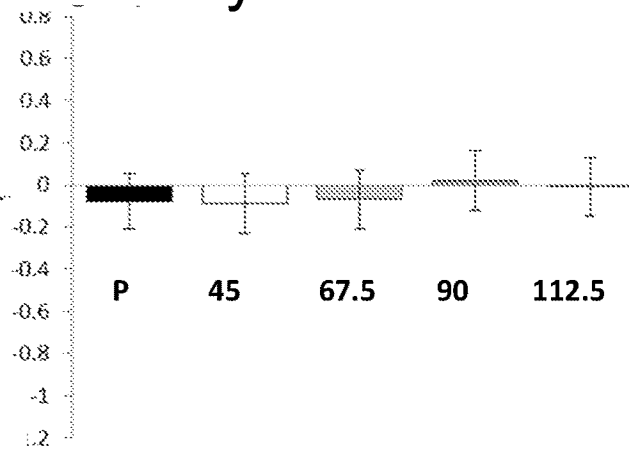
Фиг. 47w



Фиг. 47x



Фиг. 47y



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 88655-A-PCT/JPW/GJG/REL	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 17/48461	International filing date (<i>day/month/year</i>) 24 August 2017 (24.08.2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 24 August 2016 (24.08.2016)
Applicant TEVA PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL GMBH		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/48461

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4, 7-12, 42-56
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/48461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC(8) - C07D 211/42, A61K 31/451 (2017.01)
 CPC - G01N 30/88, G01N 2030/8872, A61K 31/451

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2014/0378508 A1 (Bassan et al.) 25 December 2014 (25.12.2014) para [0007], [0019], [0020], [0023], [0061], [0062], [0337], [0340], [0631]-[0636]	1-3, 5-6, 13-31, 33-41 and 58-60 ----- 32, 57
Y	US 2006/0287299 A1 (Sheldon) 21 December 2006 (21.12.2006) para [0003], [0030], [0032]	32
Y	US 2010/0167286 A1 (Reijo Pera et al.) 01 July 2010 (01.07.2010) para [0002], [0004], [0020], [0200]	57
A	WO 2011/107583 A1 (NSAB AF NEUROSEARCH SWEDEN AB SVERIGE) 09 September 2011 (09.09.2011) entire document	1-3, 5-6, 13-41 and 57-60

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
 12 October 2017 (12.10.2017)

Date of mailing of the international search report

09 NOV 2017

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:
 Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774