

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293036 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.12

(22) Дата подачи заявки
2021.04.22

(51) Int. Cl. A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЛЕЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГОРМОНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(31) 63/013,960; 63/088,523; 63/135,118
(32) 2020.04.22; 2020.10.07; 2021.01.08
(33) US
(86) PCT/US2021/028675
(87) WO 2021/216896 2021.10.28

(71)(72) Заявитель и изобретатель:
СКОТТ Ш ЛИНЗИ О. (US)

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

(57) Раскрыты способы и композиции для лечения и предупреждения развития медицинских состояний, связанных с распределением, транспортировкой и дейодированием гормона щитовидной железы в центральной нервной системе ("ЦНС"), включая без ограничения головной мозг и спинной мозг. В частности, раскрыты способы и композиции для лечения синдрома Аллана-Херндона-Дадли.

202293036
A1

202293036

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576287EA/085

ЛЕЧЕНИЕ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГОРМОНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета предварительной заявки на патент США 63/013960, поданной 22 апреля 2020 г., предварительной заявки на патент США 63/088523, поданной 7 октября 2020 г., и предварительной заявки на патент США 63/135118, поданной 8 января 2021 г., каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Предмет, раскрытый в данном документе, в целом относится к способам и композициям для диагностики, лечения и предупреждения развития медицинских состояний, связанных с распределением, транспортировкой и дейодированием гормона щитовидной железы в центральной нервной системе («ЦНС»), включая без ограничения головной мозг и спинной мозг. В более конкретном аспекте предмет, раскрытый в данном документе, относится к способам и композициям для лечения синдрома Аллана - Херндона - Дадли.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Синдром Аллана - Херндона - Дадли («AHDS») был описан в 1944 г. Тем не менее, AHDS не связывали с проблемами транспортировки гормона щитовидной железы примерно до 2004 г., когда было обнаружено, что AHDS вызван мутацией относительно транспортера монокарбоксилата 8 («MCT8»). MCT8 кодируется геном SLC16A2, и MCT8 транспортирует различные йодтиронины, включая гормоны щитовидной железы T3 и T4. Несмотря на данную мутацию, болеющие индивиды (которые обычно являются особи мужского пола, учитывая, что это сцепленная с X-хромосомой мутация, носителем которой служат особи женского пола) обычно имеют нормальное содержание гормона щитовидной железы в «крови» в ходе анализа уровней гормона щитовидной железы в плазме или сыворотке крови. Иными словами, они могут иметь нормальную функцию щитовидной железы в соответствии с анализом крови, даже без приема каких-либо препаратов для повышения уровня гормона щитовидной железы, или они могут отображать панель щитовидной железы в крови, иллюстративную или соответствующую клинической картине гипертиреоза. Их щитовидная железа способна продуцировать гормон щитовидной железы, но вследствие генетической мутации нарушается транспортировка гормона щитовидной железы и у них наблюдается выраженный гипотиреоз в ЦНС, преимущественно в нейронах на внутриклеточном уровне. Таким образом, индивиды с AHDS имеют смешанную клиническую картину, при которой у таких лиц наблюдается гипертиреоз или эутиреоз в крови, но выраженный гипотиреоз в ЦНС.

MCT8 в значительной степени экспрессируется в ЦНС. В результате специфически T3 неправильно транспортируется в ЦНС (прежде всего относительно нейронов), что

приводит к глубокому внутриклеточному гипотиреозу в ткани головного мозга. Таким образом, человек с АНДС имеет глубокий гипотиреоз в головном мозге, но относительный гипертиреоз или эутиреоз в крови. В результате АНДС у данных индивидов возникают изнуряющие состояния. Они могут быть относительно нормальными при рождении, но в последующие месяцы могут появиться признаки гипотонии. Затем у индивидов наблюдается ухудшение состояния с тяжелой умственной отсталостью и изнуряющими двигательными расстройствами, включая дистонию и спастичность. В настоящее время не существует лечения для данных индивидов с АНДС. Лечение не существует. Оно также является относительно редким заболеванием, которое, по оценкам, поражает более 50000 человек во всем мире, в то время как в настоящее время известно менее 500 случаев. Таким образом, необходимы способы и композиции, которые могут лечить АНДС (дефицит МСТ8) и/или облегчать один или более его симптомов. Композиции и способы, раскрытые в данном документе, удовлетворяют данным и другим потребностям.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В соответствии с целями раскрытых материалов и способов, как это воплощено и широко описано в настоящем документе, раскрытый объект изобретения, в одном аспекте, относится к соединениям, композициям и способам получения и использования соединений и композиций. В конкретных аспектах раскрытый предмет относится к вариантам терапии для лечения дефицита МСТ8 (синдрома Аллана - Херндона - Дадли или АНДС) и/или облегчения одного или более его симптомов, а также лечения состояний, связанных с АНДС.

В конкретных примерах раскрытый предмет относится к способам и композициям для предупреждения и/или лечения людей, страдающих АНДС, от развития проблем, связанных с дефицитами фолатов. В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой способ введения фолата людям, страдающим АНДС.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой способ введения фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамин В12, витамин В6 или витамин В2 людям, страдающим АНДС, поскольку данные витамины играют сложные роли совместно с метаболизмом фолатов. В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет дополнительно представляет собой способ введения восстановленного фолата индивидам, страдающим АНДС. В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет дополнительно представляет собой способ введения одного или более из восстановленного фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 индивидам, страдающим АНДС. В еще одном варианте осуществления раскрытый предмет дополнительно представляет собой способ введения одного или более из фолиновой кислоты, витамин В12, витамин В6 или витамин В2 индивидам, страдающим АНДС. В еще одном варианте осуществления раскрытый предмет дополнительно представляет собой способ введения одного или более из 5-метилтетрагидрофолата, 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 индивидам, страдающим АНДС. Кроме того, в некоторых вариантах

осуществления введение фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, будет излечивать или предупреждать связанные дефициты в ЦНС, в частности относительно клеток в тканях головного мозга. В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет включает введение фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, и может быть связан с введением одного или более из других элементов и/или одного или более из других витаминов группы В. В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет включает введение фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В связи с лечением АНДС для преодоления сниженной способности к транспортировке гормона щитовидной железы в клетки ткани головного мозга в результате мутации, связанной с МСТ8, практикующие врачи прибегают к использованию различных аналогов гормона щитовидной железы, шаперонов гормона щитовидной железы, тиромиметиков гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы в качестве средств, транспортирующих Т3 в клетки ткани головного мозга. Тем не менее, как указано в данном документе, такие варианты терапии недостаточно устраняют связанный с фолатом дефицит или дефицит метаболитов, связанных с фолатом. Следующие варианты осуществления способствуют предупреждению и лечению таких дефицитов для индивидов, страдающих АНДС. Кроме того, в сочетании с лечением АНДС, для лечения гипертиреоза, возникающего в крови за пределами ЦНС, и для лечения гипотиреоза, который возникает в тканях головного мозга, практикующие врачи прибегают к использованию антитиреоидных препаратов и/или лекарственных средств на основе гормона щитовидной железы в качестве средств снижения уровней Т3 в крови за пределами ЦНС и усиления выработки гормона щитовидной железы в ткани головного мозга. Тем не менее, как указано в данном документе, такие варианты терапии недостаточно устраняют связанный с фолатом дефицит или дефицит метаболитов, связанных с фолатом. Следующие варианты осуществления также облегчают профилактику и лечение таких дефицитов у индивидов, страдающих АНДС.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой способ введения аналога гормона щитовидной железы с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой

способ введения шаперона гормона щитовидной железы с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой способ введения тиромиметика гормона щитовидной железы с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой способ введения генной терапии гормона щитовидной железы с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления в сочетании с лечением AHDS, раскрытый предмет представляет собой способ введения антитиреоидное лекарственное средство с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления в сочетании с лечением AHDS, раскрытый предмет представляет собой способ введения лекарственного средства на основе гормона

щитовидной железы с фармацевтической композицией или пищевой добавкой, содержащими одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к фармацевтической композиции или пищевой добавке, содержащим одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, введение может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой композицию аналога гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к одному или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, композиция может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой композицию шаперона гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к одному или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, композиция может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой композицию тиромиметика гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к одному или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, композиция может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В некоторых вариантах осуществления раскрытый предмет представляет собой композицию генной терапии гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. В других вариантах осуществления вместо одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, или в дополнение к одному или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, композиция может дополнительно включать один или более из других элементов и/или один или более из других витаминов группы В.

В другом варианте осуществления раскрытый предмет представляет собой композицию анти tireоидного лекарственного средства и одного или более из других элементов и/или одного или более из витаминов группы В.

В другом варианте осуществления раскрытый предмет представляет собой

композицию лекарственного средства на основе гормона щитовидной железы и одного или более из других элементов и/или одного или более из витаминов группы В.

В предпочтительном варианте осуществления способы и композиции для предупреждения и лечения состояний, связанных с AHDS, включают 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция для предупреждения и лечения состояний, связанных с AHDS, содержит 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат, либо отдельно, либо с одним из аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы. В другом предпочтительном варианте осуществления композиция 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата и одного из аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы, также содержит один или более других элементов и/или один или более других витаминов группы В.

Дополнительные преимущества будут изложены частично в последующем описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены на практике из аспектов, описанных ниже. Преимущества, описанные ниже, будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не являются ограничительными.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Материалы, соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть более легко поняты со ссылкой на следующее подробное описание конкретных аспектов раскрытого предмета изобретения и включенных в описание примеров.

Перед раскрытием и описанием данных материалов, соединений, композиций и способов следует обратить внимание, что аспекты, описанные ниже, не ограничиваются конкретными методами синтеза или конкретными реагентами, поэтому они могут, разумеется, варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения объема описания.

Кроме того, в данном описании могут быть приведены ссылки на публикацию(-и). Описание этих публикаций в полном объеме включено посредством ссылки в эту заявку, чтобы более полно описать уровень техники, к которому относится объект данного изобретения. Описанные ссылки также отдельно и конкретно включены в данное описание посредством ссылки на материал, содержащийся в них, который обсуждается в предложении, в котором приводится ссылка.

Общие определения

В этом описании и в последующих пунктах формулы изобретения будет приведена

ссылка на ряд терминов, которые должны быть определены как имеющие следующие значения.

Во всем описании и формуле изобретения слово «содержать, включать в себя» и другие формы слов, такие как «содержащий, включающий в себя» и «содержит, включает в себя», означает включение, но не ограничивается ими и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или этапов.

В контексте описания и приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит.

Несмотря на то, что численные диапазоны и параметры, изложенные в широком объеме данного описания, являются приблизительными, изложенные в конкретных примерах численные значения указаны настолько точно, насколько это возможно. Любое числовое значение, однако, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного при соответствующих экспериментальных измерениях. Кроме того, когда в данном документе указаны числовые диапазоны различной области действия, предполагается, что может быть использована любая комбинация этих значений, включая приведенные значения. Более того, диапазоны могут быть выражены в данном документе как «около» одного конкретного значения и/или «около» другого конкретного значения. Когда выражен такой диапазон, другой аспект включает в себя от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения. Аналогичным образом, когда значения выражаются в виде приближений с использованием предшествующего «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой аспект. Далее будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов значимы как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Если не указано иное, термин «около» означает в пределах 5% (например, в пределах 2% или 1%) от конкретного значения, измененного термином «около».

«Предотвращать» или другие формы этого слова, такие как «предотвращающий», или «предупреждающий» или «предупреждение», предназначены для обозначения остановки определенного явления или признака, для обозначения стабилизации или замедления развития или прогрессирования конкретного явления или признака или для обозначения сведения к минимуму вероятности того, что произойдет конкретное явление или возникнет конкретный признак. Предотвращение не требует сравнения с контролем, поскольку оно, как правило, более абсолютное, чем, например, уменьшение. В контексте данного документа, нечто может быть уменьшено, но не предотвращено, но нечто, что можно уменьшить, также может быть предотвращено. Аналогично, нечто может быть предотвращено, но не уменьшено, но нечто, что можно предотвратить, также может быть

уменьшено. Понятно, что там, где используется уменьшение или предотвращение, если специально не указано иное, также прямо предписано использование другого слова.

В контексте данного документа термин «лечение» относится к получению благоприятных или желаемых клинических результатов. Благоприятные или необходимые клинические результаты включают без ограничения любой один или более из следующих симптомов: облегчение одного или более симптомов (например, неврологического повреждения), уменьшение степени неврологического повреждения или стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния неврологического повреждения.

Термин «индивид» предпочтительно относится к человеку, нуждающемуся в лечении композицией, раскрытой в данном документе. Тем не менее, термин «индивид» также может относиться к животным, отличным от человека, предпочтительно млекопитающим, таким как собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы и отличные от человека приматы, помимо прочих, которые нуждаются в лечении композициями, раскрытыми в данном документе. В данном документе «индивид» применяют взаимозаменяемо с термином «пациент».

В контексте данного документа «фолат(-ы)» относится к группе птероилглутаминовых кислот, которые становятся структурно и функционально измененными при восстановлении, а также их восстановленные продукты. Таким образом, «фолат» относится к фолиевой кислоте, а также любым ее производной. Фолиевая кислота, (N-[4-(2-амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридинилметиламино)-бензоил]-L-глутаминовая кислота), также известная как витамин B9 или фолицин, а также N-птероил-L-глутаминовая кислота и N-птероил-L-глутамат, представляет собой невосстановленный фолат. У людей фолаты всасываются легче всего в виде наиболее активной формы 6(R,S)-5-метилтетрагидрофолата (при этом 6(S)-5-метилтетрагидрофолат является наиболее биологически активным) и она является основной циркулирующей формой фолата (упоминаемой в данном документе как «восстановленный фолат»). Неограничивающий список других восстановленных фолатов (также включенных в определение «восстановленные фолаты») включает 10-метилтетрагидрофолат, 10-формилтетрагидрофолиевую кислоту, 5-формилтетрагидрофолиевую кислоту, 5-форминотетрагидрофолиевую кислоту, 5,10-метенилтетрагидрофолиевую кислоту, 5,10-метилтетрагидрофолиевую кислоту, L-метилфолат, и 6(R,S)-5-формилтетрагидрофолат (фолиновую кислоту), и тетрагидрофолиевую кислоту/тетрагидрофолат. Термин «фолат» применяют в качестве рода, и в целом относится к любой из данных форм фолата: фолиевой кислоте и любой форме восстановленных фолатов, включая 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. Термин «фолат» также включает фармацевтические продукты изоворин (левофолиновая кислота и/или левофолинат), веллковорин, лейковирин, метафолин и кватрефолик.

Под «витаминами группы В» понимают любое одно или более из следующих соединений: витамин B1 (тиамин), витамин B2 (рибофлавин), витамин B3 (ниацин или ниацинамид), витамин B5 (пантотеновая кислота), витамин B6 (пиридоксин, пиридоксаль,

пиридоксол, пиридоксамин, пиридоксамина фосфат или пиридоксина гидрохлорид), витамин В7 (биотин), витамин В9 (фолиевая кислота), витамин В12.

Витамин В12, также называемый кобаламин, представляет собой растворимый в воде витамин. Витамин В12 относится к группе содержащих кобальт витаминные соединения, известные как кобаламины: они включают без ограничения цианокобаламин, гидроксокобаламин, и две естественные формы кофактора В12 в организме человека: δ'-дезоксиаденозилкобаламин (аденозилкобаламин- AdoB12), кофактор мутазы метилмалонила кофермента А (MUT), и метилкобаламин (MeB12), кофактор метилтрансферазы 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеина (MTR).

Под термином «другие элементы» подразумеваются одно или более из следующих соединений (в целях описания того, почему определенные соединения включены в данный список, в данном списке описаны несколько ферментов, к которым относятся соединения). Другие соединения, раскрытые в разделе материалов и способов, также включены в данный документ как «другие элементы»: кальций, аконитовые соединения, аланин, альфа-аминомасляная кислота, аргинин, медь, цистин, этаноламин, глутамат, глутаминовая кислота, глутамин, глутаровые соединения, глицин, гистидин, гомоцистеин, гидроксипролин, изолейцин, лактат, молочная кислота, лизин, магний, метионин, 1-метилгистидин, 3-метилгистидин, фенилаланин, s-аденозил-метионин, серин, треонин, триптофан, тирозин, валин, цинк, L-карнитин, железо, витамин D, флавиномононуклеотид, флавинадениндинуклеотид, пиридоксаль-5'-фосфат, s-аденозилметионин, n-ацетилцистеин, бетаин, глюкоза, магний, кобальт, кадмий и аденозинтрифосфат, триптофан 5-гидрокситриптофан, L-дофа, фенилаланингидроксилаза, тирозингидроксилаза, триптофангидроксилаза, ароматическая L-аминодекарбоксилаза, мелатонин, моноаминоксидаза, катехол-O-метилтрансфераза, 3-O-метилдофа, дофамин бета-гидроксилаза, медь, фенилэтанолламин, дигидроксифенилуксусная кислота, 3-метирамин, норметанефрин, метанефрин, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль, ванилинминдальная кислота, ваниломолочная кислота и в биосинтезе нейротрансмиттеров (включая серотонин, мелатонин, дофамин, норадреналин и адреналин), а также его влияние на синтазу оксида азота и ВНЗ и ВН2) (дигидробиптерин), тимидилатсинтаза, дезоксиуридинмонофосфат, дезокситимидинмонофосфат, холин, бетаин, диметилглицин, бетаин -гомоцистеин метилтрансфераза, метионин, s-аденозил-метионин (SAdMe), S-аденозилгомоцистеин гидролаза, S-аденозил-гомоцистеин, S-аденозилметионин, метионин-аденозилтрансфераза, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотид, аденозинтрифосфат (AICAR), формил-AICAR, гомоцистеин, цистатионин B-синтаза, цистатионин, цистатионин-лиаза, таурин, сульфат+H₂O, или связанные с распределителями или транспортерами или рецепторами фолатов или процессами, регулируемыми внутриклеточные концентрации фолатов или производные фолатов, включая без ограничения рецептор фолата-альфа, транспортер фолата с протонной связью (PCFT), носитель восстановленного фолата (RFC1) и RBC-1, FRB (также известный как FR-2 или FOLR-2), АТФ-зависимый FR1-опосредованный эндоцитоз с PCFT, фолилполи-у-глутаматкарбоксипептидаза,

полиглутамилтетрагидрофолат, моноглутамилтетрагидрофолат, фолилполиглутаматсинтетаза, фолилполиглутаматсинтаза, и *у*-глутаматгидролаза, представляющий лизосомальный фермент для расщепления фолилполиглутамата до моноглутамата витамина D, молибдоптерин, пирролохинон, хинон, семихинон, гидрохинон, топахинон, флавин-N(5)-оксид, пирофосфат, железо, триметилглицин, цистадан, тирамин, прамипексол, ропинирол, ротиготин, ингибиторы MAO (включая без ограничения транилципромин, селегилин и фенелзин), антихолинергические лекарственные средства (включая без ограничения тригексифенидил, бензтропин и бипериден), бензодиазепины (включая без ограничения клобазам и диазепам), клонидин. В дополнение к вышеизложенному, в отношении фолатов может иметь место блокирование аутоантител к FR1, или генетические дефекты в генах FOLR1, и другие антитела или генетические дефекты ко всем различным переносчикам, рецепторам, распределителям фолатов или процессам, регулирующим внутриклеточные концентрации фолатов. Дополнительные элементы, которые можно наблюдать или измерять в диагностических целях, или которые можно использовать в качестве лечения в соответствии со способами и композициями, изложенными в настоящей заявке, включают следующие: альфа-аминоадипиновый полуальдегид, глюкоза, лактат, молочная кислота, пируват, сиаловая кислота, сукциниладенозин, глутаровая кислота, кофермент Q10, карнитин, креатин, тимидин/дезоксимуридин, фермент тимидинфосфорилазы, глобулин, связывающий половые гормоны, холестерин, ADP, N-ацетилцистеин, клемастин, аммоний, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, цитратсинтаза, цикл лимонной кислоты, селен, селенопротеины, цистатин, цистатин C, глиальный фибриллярный кислотный белок, легкий белок нейрофиламента, формилглицинамирибонуклеотид, глицинамидрибонуклеотид, MTHFD1 (на утвержденное название HGNC), MTHFS (на утвержденное название HGNC), восстановленная форма глутатиона (GSH), окисленная форма глутатиона (GSSG), активные формы кислорода (ROS), глутатион, глутатионпероксидаза, глутатиондисульфид, глутатионредуктаза, глутамат, глутамин, глутаминсинтаза, митохондриальная глутаминаза, α -кетоглутарат, гамма-аминомасляная кислота (GABA), цинк, 3-P-глицерат, 3-фосфоглицератдегидрогеназа, 3-P-ОН-пируват, 3-фосфогидроксипируваттрансфераза, 3-P-серин и 3-фосфосеринфосфатаза.

Термин «дефицит цереброспинального фолата» (также называемый дефицитом цереброспинального фолата) связан со снижением уровня 5-метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости (CSF). В некоторых условиях сниженный уровень фолата в CSF также связан с нормальными уровнями фолата в плазме и эритроцитах. Появление симптомов, вызванных дефицитом фолатов в головном мозге, обычно начинается в течение первого года жизни, но в отношении примера № 2, упомянутого в примерах, содержащихся в данном документе, они проявляются при рождении или в ближайшие месяцы после него. За этим следует задержка развития с замедлением роста головы, гипотония и атаксия, за которыми во многих случаях следуют дискинезии (хореоатетоз, гемибаллизм), спастичность, речевые затруднения, а также многочисленные другие когнитивные,

социальные, поведенческие, психологические и физические состояния.

Термин «железо» применительно к пищевой терапии относится к любой форме железа, которая, как известно, используется в качестве пищевой добавки; например, соль железа(II), соль железа(III) или карбонильное железо.

Термин «анти tireоидное лекарственное средство» представляет собой лекарственное средство, средство или лекарственный препарат, направленные против щитовидной железы в целях снижения функции щитовидной железы. Анти tireоидное лекарственное средство включает без ограничения карбимазол, метимазол, перхлорат калия, йодид калия и пропилтиоурацил (PTU). Данные лекарственные средства используются для лечения гипертиреоза (гиперактивности щитовидной железы) или состояний, при которых наблюдается избыточная циркулирующая активность щитовидной железы, в первую очередь для снижения чрезмерной активности щитовидной железы перед операцией, а также для лечения и поддержания состояния пациентов, которым не требуется хирургическое вмешательство, а также для решения других проблем с избыточным уровнем гормона щитовидной железы в кровотоке.

Термин «лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы» представляет собой лекарственное средство, средство, лекарственный препарат или гормон, который действует в качестве замещения гормона, который в норме вырабатывается в щитовидной железе для регуляции энергии и обмена веществ в организме. Лекарственные средства на основе гормона щитовидной железы включают без ограничения следующие: левотироксин, левотироксин натрия, лиотиронин натрия, лиотрикс, тиреоглобулин, тиреоид (например, высушенный гормон щитовидной железы), тироксин и трийодтиронин, и может продаваться под торговыми названиями левоксил, синтроид, лево-Т, унитроид, левотроид, левоксин, леволет, новотирокс, триосат, цитомел и тиролар. Определение «лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы» также включает комбинации вышеперечисленных, такие как, например, смеси T4/T3, а также средства с медленным высвобождением, контролируемым высвобождением, отсроченным высвобождением или аналогичные версии вышеперечисленного.

Термин «аналог гормона щитовидной железы» относится к соединениям, которые подобны по молекулярной структуре относительно лекарственных средств на основе гормона щитовидной железы, обеспечивая таким образом наличие у аналога гормона щитовидной железы некоторой степени взаимодействия с молекулярными мишенями лекарственных средств на основе гормона щитовидной железы. Аналоги гормонов щитовидной железы включают без ограничения следующие: дийодтиропропионовую кислоту (DITPA), тетраiodтироуксусную кислоту (TETRAC) и триiodтироуксусную кислоту (TRIAC или тиратрикол или Teatrois). Клемастин можно применять в сочетании с аналогами гормона щитовидной железы.

Термин «шаперон гормон щитовидной железы» относится к классу низкомолекулярных химических шаперонов, функция которых заключается в усилении укладки и/или стабильности белков, и относительно применения в лечении AHDS

включают без ограничения следующие: фенилбутират, 4-фенилмасляная кислота и фенилбутират натрия.

Термин «генная терапия гормона щитовидной железы» относится к применению генной заместительной терапии для переноса генетического материала относительно МСТ8 в клетки, и включает без ограничения следующие: генная терапия на основе аденоассоциированного вируса 9 (AAV9).

Термин «тиромиметик гормона щитовидной железы» относится к соединению, который имитирует работу щитовидной железы или гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, и включают без ограничения следующие: эпротиром, собетиром и Sob-AM2.

Далее будет сделано подробное описание конкретных аспектов раскрытых материалов, соединений, композиций, и способов, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых примерах.

Материалы и способы

Заявитель обнаружил необходимость добавления одного или более фолатных витаминов В2, В6 или В12, а также всех других вариантов добавок или лечения, раскрытых в настоящем документе, в частности, включая все другие витамины группы В (и их производные, включая без ограничения 5-метилтетрагидрофолат, флавинмононуклеотид, флавинаденидинуклеотид, FADH₂, и пиридоксаль-5'-фосфат), серин, глицин, метионин, s-аденозилметионин, n-ацетилцистеин, бетаин, глюкозу, цинк, магний, медь, кобальт, кадмий и аденозинтрифосфат у индивидов, страдающих АНДС или состояниями, связанными с АНДС.

Ранее, например, в WO 2011/006147 A1, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки, раскрыты обстоятельства, при которых гипотиреоз возникает у беременной матери и ее мальчиков-близнецов. Мать и мальчики-близнецы страдали глубоким гипотиреозом, о чем свидетельствовало определение уровня гормона щитовидной железы в плазме или сыворотке организма, а не в ЦНС (то есть в «крови»), и о чем свидетельствовал зоб у близнецов внутриутробно, а также сразу после рождения. Что касается близнецов, то они сразу же после рождения были пролечены лекарственным средством на основе гормона щитовидной железы (Т4) и после лечения приобретали нормальную функцию щитовидной железы с химической точки зрения, о чем свидетельствует определение гормона щитовидной железы в плазме или сыворотке вне ЦНС (то есть в «крови»). Тем не менее, несмотря на приобретение нормальной функции щитовидной железы с химической точки зрения в «крови», в примере №2 в конечном итоге продемонстрировано снижение 5-метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости, неврологическое состояние (вне «крови»). В WO 2011/006147 A1 сделано заключение, что гипотиреоз, обнаруженный в «крови», вызывает снижение уровня фолата в спинномозговой жидкости, и, несмотря на надлежащее и стандартное лечение посредством введения гормона щитовидной железы, что обеспечивает у близнецов нормальную функцию щитовидной железы с химической точки зрения после рождения, снижает уровень фолата.

в цереброспинальной жидкости сохраняется даже спустя годы после надлежащего и стандартного лечения гормона щитовидной железы и приобретает нормальную функцию щитовидной железы в крови с химической точки зрения. В результате, WO 2011/006147 A1 касается неблагоприятного исхода гипотиреоза, но нормальной функцией щитовидной железы в крови с химической точки зрения, при сохранении дефицита фолата в спинномозговой жидкости, посредством использования лечения фолатами для уменьшения фолата в спинномозговой жидкости у лиц с гипотиреозом, которых лечили с использованием лекарственных препаратов для лечения щитовидной железы и, таким образом, приобретали нормальную функцию щитовидной железы с химической точки зрения.

Пациенты с AHDS отличаются от пациентов в WO 2011/006147 A1 тем, что они не являются индивидами с классическим гипотиреозом в крови, или индивидами с гипотиреозом в крови, которых классически лечат лекарственным средством на основе гормона щитовидной железы (например, T4) для приобретения ими нормальной функции щитовидной железы с химической точки зрения в крови. Скорее, индивиды, страдающие AHDS, имеют глубокий гипотиреоз в головном мозге с относительно нормальным статусом в крови или, во всяком случае, более гипертиреоидным профилем в крови, в то же время имея экстремальный гипотиреоз в головном мозге или ЦНС. Таким образом, заявитель утверждает, что фолат, предпочтительно восстановленный фолат, а также витамины B2, B6, и/или B12, а также другие метаболиты, раскрытые в настоящем документе, представляют собой средства для лечения индивидов, страдающих AHDS, поскольку индивиды, страдающие AHDS, могут страдать от состояний пониженного содержания фолата в головном мозге и связанных с ним дефицитов.

Кроме того, предложены композиции и способы лечения и диагностики лиц, не страдающих AHDS, но имеющих проблемы с распределением, транспортом или дейодированием гормонов щитовидной железы в ЦНС (как при дефектах OATP1C1), или проблемы с распределением, транспортом, преобразованием или хранением фолата (или любых других витаминов группы B) в ЦНС, особенно в клетках, указанных здесь, или дополнительные проблемы, связанные с хранением и метаболизмом фолата, включая витамин B6 или витамин B2 и все их производные и кофакторы, включая флавиномононуклеотид, флавин-аденидинуклеотид, FADH₂ и пиридоксаль-5'-фосфат (также известный как PLP), а также другие кофакторы или другие родственные метаболиты в соответствующем фолатном цикле/пути, метиониновом цикле/пути и цикле/пути транссульфурации, такие как серин, глицин, метионин, s-аденозилметионин, n-ацетилцистеин, бетаин, глюкоза, цинк, магний, медь, кобальт, кадмий и аденозинтрифосфат могут быть полезны при использовании способов и композиций заявителя, раскрытых в настоящем документе. У таких индивидов может быть гипотиреоз, и у них была выражена нормальная функция щитовидной железы с химической точки зрения в крови, но у них все еще есть гипотиреоз в ЦНС вследствие проблем с распределением, транспортировкой или дейодированием. В другой ситуации у индивида может не быть ни гипотиреоза в крови, ни

АНДС, но у него есть проблемы с распределением, транспортировкой или дейодированием гормона щитовидной железы, характерных только для ЦНС или головного мозга. Данные проблемы распределения, транспортировки или дейодирования во всех приведенных выше примерах, могут быть связаны с генетическими мутациями или полиморфизмами или однонуклеотидными полиморфизмами («SNP») в MCT8, а также с любым другим распределителем или транспортером, ферментом или белком, участвующими в распределении, транспортировке или дейодировании гормона щитовидной железы, включая без ограничения альбумин, транстиретин, глобулин сыворотки, связывающий тироксин, транспортеры монокарбоксилата (включая MCT8 и MCT10), полипептиды, транспортирующие органические анионы (включая OATP1C1), Транспортеры аминокислот I типа (включая LAT1 и LAT2), и ферменты дейодиназы (включая D1, D2 и D3). Кроме того, указанные выше индивиды, описанные в настоящем документе, могут иметь дефекты или генетические мутации, или полиморфизмы, или SNP, связанные с метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR) (например, C677T или A1298C), или дефициты или генетические мутации или полиморфизмы или SNP, связанные с флавинадениндинуклеотидом (при гипотиреозе происходит дефектное превращение рибофлавина в его кофермент флавинадениндинуклеотид, влияющий на MTHFR), во флавинмононуклеотиде (таким образом влияя на путь транссульфурации) (включая любые и все SNP, полиморфизмы, мутации или делеции, связанные с рибофлавинкиназой (также известной как флавокиназа) или FAD-синтазой или любыми другими ферментативными реакциями, протекающими между превращением рибофлавина во флавинмононуклеотид во флавинадениндинуклеотид) или относящиеся к циклу фолата (реметиличивания), или циклу метионина, или циклу транссульфурации, или относящиеся к любым метаболитам, веществам или ферментам, или другим процессам, относящимся к вышеуказанным циклам, включая без ограничения дигидрофолат, дигидрофолатредуктазу, тетрагидрофолат, метилентетрагидрофолатдегидрогеназу/метенилтетрагидрофолатциклогидролазу/формилтетрагидрофолатсинтазу, 5-формилтетрагидрофолат, 5-формиминотетрагидрофолат, 10-формилтетрагидрофолат, 5,10-метенилтетрагидрофолат, 5,10-метилентетрагидрофолат, 5-метилтетрагидрофолат, любые витамины группы В (включая кобаламин и метилкобаламин (B12), B1 (тиамин), B2 (рибофлавин), B3 (ниацин), B-5 (пантотеновую кислоту), B-6 (пиридоксин или пиридоксаль-5'-фосфат или пиридоксаминфосфат), B7 (биотин) и все формы фолата (B9)), все метаболиты, вещества, кофакторы и/или ферменты, участвующие в метаболизме витамина B2, в частности, рибофлавин во флавинмононуклеотид через рибофлавинкиназу и флавинмононуклеотид во флавинадениндинуклеотид через FAD-синтазу с кофакторами цинка, магния, кобальта, кадмия и аденозинтрифосфата или в обратном ферментативном порядке, в том числе через члена семейства эктонуклеотидов пирофосфата/фосфодиэстеразы 1 (с использованием кальция в качестве кофактора) и низкомолекулярного фосфотирозинпротеинфосфата), метионинсинтазу, метионинсинтазу редуктазу, серин, глицин, серин-гидроксиметилтрансферазу, синтез пуринов, птерины и их производные, гуанозин-5'-трифосфат, неоптерин, биоптерин (включая

тетрагидробиоптерин (BH₄) и связанную активность кофакторов, связанную с ферментами гидроксилазы ароматических аминокислот и использование в разложении и метаболизме фенилаланина, тирозина и триптофана 5-гидрокситриптофана, L-дофы, фенилаланингидроксилазы, тирозингидроксилазы, триптофангидроксилазы, ароматической L-аминодекарбоксилазы, мелатонина, моноаминоксидазы, катехол-O-метилтрансферазы, 3-O-метилдофы, дофамин-бета-гидроксилазы, меди, фенилэтанолamina, дигидроксифенилуксусной кислоты, 3-метирамина, норметанефрина, метанефрина, 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля, ванилинминдальной кислоты, ваниломолочной кислоты и в биосинтезе нейротрансмиттеров (включая серотонин, мелатонин, дофамин, норадреналин и адреналин), а также его влияние на синтазы оксида азота и BH₃ и BH₂) (дигидробиоптерин), тимидилатсинтазу, дезоксиуридинмонофосфат, дезокситимидинмонофосфат, холин, бетаин, диметилглицин, бетаин-гомоцистеинметилтрансферазу, метионин, s-аденозил-метионин (SAME), S-аденозилгомоцистеингидролазу, S-аденозил-гомоцистеин, S-аденозилметионин, метионин-аденозилтрансферазу, 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид, аденозинтрифосфат (AICAR), формил-AICAR, гомоцистеин, цистатионин B-синтаза, цистатионин, цистатионин у-лиазу, таурин, сульфат+H₂O, или связанные с фолатом распределители или транспортеры или рецепторы или процессы, регулирующие внутриклеточные концентрации фолатов или производные фолатов, включая без ограничения рецептор фолата-альфа, протонно-связанный транспортер фолата (PCFT), восстановленный транспортер фолата (RFC1) и RBC-1, FRB (также известный как FR-2 или FOLR-2), АТФ-зависимый FR1-опосредованный эндоцитоз с PCFT, фолилполи-у-глутаматкарбоксипептидазу, полиглутамилтетрагидрофолат, моноглутамилтетрагидрофолат, фолилполиглутаматсинтетазу, фолилполиглутаматсинтазу, и у-глутаматгидролазу, представляющую собой лизосомальный фермент для расщепления фолилполиглутамата до моноглутамата, витамина D, молибдоптерина, пирролохинона, хинона, семихинона, гидрохинона, топахинона, флавин-N(5)-оксида, пирофосфата, железа, триметилглицина, цистадона, тирамина, прамипексола, рофинорола, ротиготина, ингибиторов MAO (включая без ограничения транилципромин, селегилин и фенелзин), антихолинергических лекарственных средств (включая без ограничения тригексифенидил, бензтропин и бипериден), бензодиазепинов (включая без ограничения клобазам и диазепам) и клонидина. В дополнение к вышеизложенному, в отношении фолатов может иметь место блокирование аутоантител к FR1, или генетические дефекты в генах FOLR1, и другие антитела или генетические дефекты ко всем различным переносчикам, рецепторам, распределителям фолатов или процессам, регулирующим внутриклеточные концентрации фолатов. Дополнительные элементы, которые можно наблюдать или измерять в диагностических целях, или которые можно использовать в качестве лечения в соответствии со способами и композициями, изложенными в настоящей заявке, включают следующие: альфа-аминоадипиновый полуальдегид, глюкоза, лактат, молочная кислота, пируват, сиаловая

кислота, сукциниладенозин, глутаровая кислота, кофермент Q10, карнитин, креатин, тимидин/дезоксимуридин, фермент тимидинфосфорилазы, глобулин, связывающий половые гормоны, холестерин, ADP, N-ацетилцистеин, клемастин, аммоний, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, цитратсинтаза, цикл лимонной кислоты, селен, селенопротеины, цистатин, цистатин С, глиальный фибриллярный кислотный белок, легкий белок нейрофиламента, формилглицинамирибонуклеотид, глицинамирибонуклеотид, MTHFD1 (на утвержденное название HGNC), MTHFS (на утвержденное название HGNC), восстановленная форма глутатиона (GSH), окисленная форма глутатиона (GSSG), активные формы кислорода (ROS), глутатион, глутатионпероксидаза, глутатиондисульфид, глутатионредуктаза, глутамат, глутамин, глутаминсинтаза, митохондриальная глутаминаза, α -кетоглутарат, гамма-аминомасляная кислота (GABA), цинк, 3-Р-глицерат, 3-фосфоглицератдегидрогеназа, 3-Р-ОН-пируват, 3-фосфогидроксипируваттрансаминаза, 3-Р-серин и 3-фосфосеринфосфатаза.

Таким образом, все вышеперечисленное может вызвать дефицит фолата (и всех его производных) в головном мозге, в тканях головного мозга, в ЦНС, внутриклеточно в клетке и нарушать цикл фолата, путь транссульфурации и цикл метионина, и всех его вспомогательных метаболитов, веществ, ферментов и кофакторов, и когда это происходит в конкретных клетках, их результаты могут быть скрытыми и диагностика и лечения могут быть затруднены. Например, в отношении, в частности, фолата все это может происходить, даже если фолат в спинномозговой жидкости снижен или имеет нормальное значение. Учитывая, что дефицит фолата в ЦНС и ткани головного мозга может возникать совершенно отдельно от дефицита в спинномозговой жидкости, существует дополнительная потребность в раскрытых способах и композициях, примером которых служат индивиды, страдающие АНДС. Индивиды с АНДС служат примером, если уровень гормона щитовидной железы или функции щитовидной железы может быть нормальным в крови, но в ЦНС гипотиреоз, выделенный в головном мозге или ЦНС, может вызывать проблемы с фолатом. Это также означает, что индивиды, не страдающие АНДС, также могут иметь генетические мутации или полиморфизмы, или SNP, или антитела, или проблемы с рецепторами, или дефициты, связанные с метаболическим путем фолатов, которые специфичны для ЦНС или головного мозга, в то время как в противном случае они имеют нормальные результаты анализа крови, так что они нуждаются в лечении, способах диагностики, а также способах и композициях заявителя для лечения. Данные дефициты могут возникать в клетке и ткани головного мозга. Поскольку они могут возникать в тканях головного мозга, фолат может иметь нормальное значение в спинномозговой жидкости, но как только фолат покидает спинномозговую жидкость и попадает в ткани головного мозга, внутриклеточные проблемы могут нарушать цикл фолата, тем самым вызывая снижение уровня фолата в ЦНС вне спинномозговой жидкости. Таким образом, способы и композиции, раскрытые в настоящем документе, относятся к лечению клеток и тканей в головном мозге и ЦНС, включая без ограничения следующие: глиальные клетки, астроциты, глия Бергмана, олигодендроциты, клетки-предшественники олигодендроцитов,

эпендимальные клетки, танициты, микроглия, радиальная глия, нейроны, эпителиальные клетки, стволовые клетки, кровеносные сосуды, интернейроны, пирамидные клетки, клетки Беца, двигательные нейроны, клетки Пуркинье и тучные клетки, клетки Кахаля-Ретциуса и Шванна, включая без ограничения головной мозг, ствол мозга, мозжечок, кору головного мозга, неокортекс, аллокортекс, лобную долю, височную долю, теменную долю, затылочную долю, центральную долю, лимбическую долю, островковую долю, прецентральный изгиб, постцентральный изгиб, средний мозг, мост, продолговатый мозг, желудочковую систему, таламус, эпифиз, шишковидную железу, гипоталамус, гипофиз, субталамус, лимбические структуры, миндалевидное тело, гиппокамп, клауструм, базальные ганглии, стриатум, бледный шар, черную субстанцию, субталамическое ядро, скорлупу, базальные отделы переднего мозга, околожелудочковые органы, твердую мозговую оболочку, паутинную мозговую оболочку, мягкую мозговую оболочку, предельную глию, прилежащее ядро, базальное ядро, диагональную полосу Брока, безмянную субстанцию, ядро медицинской перегородки, намет мозжечка, верхние ножки мозжечка, средние маятники мозжечка, нижние маятники мозжечка, скат, большое затылочное отверстие, спинной мозг и сосудистое сплетение.

Ранее была неизвестна взаимосвязь между внутриклеточным уровнем фолата в ткани головного мозга индивидов, страдающих АНДС, и уровнем гормона щитовидной железы внутриклеточно в ткани головного мозга таких индивидов в результате изменения транспортировки гормона щитовидной железы, в частности ТЗ, в ЦНС. Индивиды, страдающие АНДС, имеют либо нормальную функцию щитовидной железы, либо гипертиреоз в крови вне ЦНС; тем не менее, у индивидов, страдающих АНДС, наблюдается выраженный гипотиреоз в клетках ткани головного мозга, в основном по отношению к нейронным клеткам. Несмотря на данный глубокий внутриклеточный гипотиреоз в тканях головного мозга, у индивидов с синдромом АНДС могут быть нормальные уровни фолатов в крови вне ЦНС и даже нормальные уровни фолатов в спинномозговой жидкости, особенно в более молодые годы развития. Такая клиническая картина нормальной функции щитовидной железы или гипертиреоза в крови в сочетании с нормальными уровнями фолатов в крови вне ЦНС, а также нормальными уровнями фолатов в спинномозговой жидкости запутывают клиническую картину, так как выраженный гипотиреоз на клеточном уровне в тканях головного мозга может остаться незамеченным или недиагностированным. В результате развивается дефицит фолата и связанные с ним неблагоприятные последствия, связанные с витаминами группы В, с каскадным воздействием на связанные пути, приводящие к изнуряющим исходам, наблюдаемым у индивидов, страдающих АНДС. Данное неожиданное открытие обеспечило настоящее изобретение. Вследствие избыточного потребления фолата на клеточном уровне в тканях головного мозга с течением времени в более позднем возрасте у индивидов, страдающих АНДС, могут наблюдаться признаки дефицита фолата в спинномозговой жидкости.

Предоставление индивидам, страдающим АНДС, фармацевтической композиции или пищевой композиции, содержащей один или более фолатов, витамин В12, витамин В6

или витамин B2, может оказать благотворное воздействие и облегчить неблагоприятные последствия, связанные с AHDS. Кроме того, некоторые другие элементы и другие витамины группы В, указанные в настоящем описании, также могут оказывать благотворное воздействие и облегчать неблагоприятные последствия, связанные с AHDS. Настоящее раскрытие также касается тех, кто в ходе лечения AHDS принимает аналог гормона щитовидной железы, шаперон гормона щитовидной железы, тиромиметик гормона щитовидной железы, генную терапию гормона щитовидной железы, антитиреоидное лекарственное средство или лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы. Дополнение одного или более из аналога фолата, витамина B12, витамина B6 или витамина B2 вместе с аналогом гормона щитовидной железы, шапероном гормона щитовидной железы, тиромиметиком гормона щитовидной железы, генной терапией гормона щитовидной железы, антитиреоидным лекарственным средством или лекарственным средством на основе гормона щитовидной железы может обеспечивать более эффективные средства предотвращения и/или лечения дефицита фолата и связанных с ним проблем. Кроме того, некоторые другие элементы и витамины группы В, указанные в настоящем документе, также могут оказывать благотворное воздействие и облегчать неблагоприятные последствия, связанные с AHDS, в сочетании с применением аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы, генной терапии гормона щитовидной железы, антитиреоидного лекарственного средства или лекарственного средства на основе гормона щитовидной железы.

Настоящее изобретение может помочь предотвратить и в дальнейшем помочь диагностировать причину дефицита фолата и связанного с ним дефицита у индивидов, страдающих AHDS, как утверждают ведущие исследователи в области дефицита фолата, а также дефицит MCT8 не сосредоточен на недостатках, отмеченных в данном документе, а скорее сосредоточен на аналоге гормона щитовидной железы, шапероне гормона щитовидной железы, тиромиметике гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы, которые не устраняют должным образом недостатки, отмеченные в данном документе, а также каскадные эффекты и результаты, создаваемые ими.

Очевидно, что необходимо установить взаимосвязь между AHDS и внутриклеточным дефицитом фолата и родственных метаболитов в тканях головного мозга для их предотвращения и лечения. Раскрытый предмет представляет собой способы и композиции для предупреждения и лечения состояний, связанных с AHDS, и метаболических дефицитов, вызванных ими. Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что при AHDS у индивидов в крови вне ЦНС может проявляться либо нормальная функция щитовидной железы, либо гипертиреоз, и в результате глубокий гипотиреоз, существующий внутриклеточно в ЦНС в ткани головного мозга, является неожиданным и остается незамеченным и не подлежит лечению. Кроме того, у данных индивидов не обнаруживаются отклонения в уровне фолата в крови вне ЦНС, и по меньшей

мере в некоторых случаях в более молодом возрасте дефицит фолата в спинномозговой жидкости также может казаться нормальным. Более того, даже если практикующие врачи знают, что человек страдает АНДС вследствие дефицита МСТ8, практикующие врачи все еще не знают или не уделяют внимания дефициту в ЦНС, связанному с фолатом. Скорее, данные практикующие врачи лечат АНДС с использованием аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы, которые не устраняют должным образом лежащий в основе фолат и связанные с ним дефициты.

Популяция пациентов

Пациентами являются те, кто страдает АНДС, также известным как дефицит МСТ8. В некоторых дополнительных вариантах осуществления у пациента может быть заболевание, связанное с распределением, транспортировкой и дейодированием гормонов щитовидной железы в центральной нервной системе («ЦНС»), в частности, включая без ограничения головной мозг и спинной мозг.

Беременные матери и плоды

Беременные индивиды и, вероятно, способные родить ребенка с дефицитом МСТ8 (поскольку матери могут быть носителями и идентифицированы как индивиды, несущие мутацию МСТ8), или уже были идентифицированы как носители плода с АНДС, также подходят в качестве пациентов, указанных в данном документе, поскольку лечение с использованием фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, и/или один или более из других элементов, раскрытых в данном документе, и/или другие витамины группы В, можно вводить матери и переносить к плоду через плацентарный барьер. Действительно, изнуряющие состояния, связанные с АНДС, могут начать развиваться внутриутробно, и получение лечения плодом с АНДС предпочтительно начать как можно раньше.

Плод

Вместо лечения матери для осуществления плацентарной передачи способов и композиций для лечения АНДС, раскрытых в настоящем документе, способы и композиции для лечения, раскрытые в настоящем документе, могут быть непосредственно введены плоду любым способом, известным в данной области, и, следовательно, плод с АНДС также является предметом настоящего изобретения. Таким образом, в раскрытых в данном документе способах пациентом может быть плод.

Способы предупреждения

Несмотря на то, что многие из вариантов применения фолата в целом хорошо известны, были обнаружены новые состояния в отношении АНДС, которые требуют использования фолатов или других метаболитов, как указано в настоящем документе, которые поддерживают метаболический путь фолата. Таким образом, предметом настоящего изобретения является раскрытие способов и композиций для введения фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, индивидам, страдающим АНДС, а

также некоторые другие элементы и/или другие витамины группы В.

Некоторые из первых симптомов, связанных с АНДС, связаны с гипотонией. По мере прогрессирования состояния появляются задержка развития, спастичность, дистония и тяжелая умственная отсталость. По мере ухудшения состояния физические функции резко ухудшаются. Это лишь некоторые из состояний, которые могут возникнуть в результате АНДС. Обсуждаемые в данном документе способы и композиции могут предотвращать, лечить или облегчать состояния, связанные с АНДС.

Введение фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, а также другие элементы и другие витамины группы В, можно осуществлять любым способом, уже известным в данной области для лечения АНДС. Один вариант осуществления заключается во введении фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 людям, страдающим АНДС. В предпочтительном варианте осуществления восстановленный фолат вводят индивидам, страдающим АНДС. Неограничивающий список примеров восстановленных фолатов включает следующие: 10-формилтетрагидрофолиевая кислота, 5-формилтетрагидрофолиевая кислота, 5-формиминотетрагидрофолиевая кислота, 5,10-метенилтетрагидрофолиевая кислота, 5,10-метилтетрагидрофолиевая кислота, 5-метилтетрагидрофолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолат.

Количество фолата, вводимого посредством способов и с использованием композиций по настоящему изобретению, будет зависеть от размера, возраста и тяжести состояния индивида. Как правило, от 30% до 5000% рекомендуемых Национальным институтом здравоохранения, Управлением пищевых добавок (НИН) рекомендаций по дозировке будет достаточно. Это также верно для введения витамина В12, витамина В6, или витамина В2, а также других витаминов группы В и других элементов. Количество витаминов группы В и других элементов составляет от 30% до 5000% рекомендуемой суточной нормы согласно USFDA.

В тяжелых случаях количество может быть увеличено. Дозы могут быть ниже общепринятых рекомендаций НИН в случае профилактических мер, или в случае, если индивид уже принимает добавки, содержащие вышеперечисленное, или в случае, если индивид является недоношенным младенцем или только что родившимся новорожденным.

В одном варианте осуществления количество фолата, вводимого с использованием способов и композиций, раскрытых в настоящем документе, может составлять от около 0,2 мг до около 15 мг фолата на кг веса (пациента) в сутки. В других случаях требуются более высокие дозы фолата от около 0,5 мг до около 3 мг/кг/сутки для нормализации и устранения уровней фолата в ЦНС. Тем не менее, в других случаях, когда принимаются превентивные меры, или когда индивид является плодом, недоношенным новорожденным или доношенным новорожденным, дозировка может быть ниже, чем указано выше.

В некоторых вариантах осуществления количество восстановленного фолата, вводимого с использованием способов и композиций, раскрытых в настоящем документе,

может составлять от около 0,1 мг до около 1,0 мг фолата на кг веса (индивидуума) в сутки. В предпочтительном варианте осуществления количество восстановленного фолата, вводимого с использованием способов и композиций, раскрытых в настоящем документе, может составлять от около 0,5 мг до около 0,1 мг фолата на кг веса (индивидуума) в сутки. В других случаях для нормализации уровня фолиевой кислоты в ЦНС требуются более высокие дозы фолиевой кислоты, от около 0,5 мг до 3 мг/кг/сутки. Тем не менее, в других случаях, когда принимаются превентивные меры, или когда индивид является плодом, недоношенным новорожденным или доношенным новорожденным, дозировка может быть ниже, чем указано выше.

Что касается 5-метилтетрагидрофолата или 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты, дозировка может быть в диапазоне от около 400 мкг до около 15 мг. В других случаях, при серьезном дефиците, дозировка может превышать 15 мг.

Следующие таблицы предоставлены NIH в качестве рекомендуемой нормы потребления фолата и других витаминов и минералов.

Таблица 1: Достаточное потребление фолата для младенцев

Возраст (месяцев)	Мужского пола и женского пола (мкг/сутки)
0-6	65
7-12	80

Таблица 2: Рекомендуемые пищевые нормы фолата для детей и взрослых

Возраст (лет)	Мужского пола и женского пола (мкг/сутки)	Беременные (мкг/сутки)	Кормящие (мкг/сутки)
1-3	150	Н/Д	Н/Д
4-8	200	Н/Д	Н/Д
9-13	300	Н/Д	Н/Д
14-18	400	600	500
19+	400	600	500

Таблица 3: Рекомендуемые диетические нормы (RDA) для витамина B12

Возраст	Мужского пола (мкг/сутки)	Женского пола (мкг/сутки)	Беременные (мкг/сутки)	Кормящие (мкг/сутки)
От рождения до 6 месяцев	0,4	0,4		
От 7 до 12 месяцев	0,5	0,5		
От 1 до 3 лет	0,9	0,9		
От 4 до 8 лет	1,2	1,2		

От 9 до 13 лет	1,8	1,8		
Старше 14 лет	2,4	2,4	2,6	2,8

Таблица 4: Рекомендуемые диетические нормы (RDA) для витамина B6

Возраст	Мужчины (мг/сутки)	Женщины (мг/сутки)	Беременные (мг/сутки)	Кормящие (мг/сутки)
От рождения до 6 месяцев	0,1	0,1		
7-12 месяцев	0,3	0,3		
1-3 лет	0,5	0,5		
4-8 лет	0,6	0,6		
9-13 лет	1,0	1,0		
14-18 лет	1,3	1,2	1,9	2,0
19-50 лет	1,3	1,3	1,9	2,0
Старше 51 года	1,7	1,5		

Таблица 5: Рекомендуемые диетические нормы (RDA) для рибофлавина (витамина B2)

Возраст	Мужчины (мг/сутки)	Женщины (мг/сутки)	Беременные (мг/сутки)	Кормящие (мг/сутки)
От рождения до 6 месяцев*	0,3	0,3		
7-12 месяцев*	0,4	0,4		
1-3 лет	0,5	0,5		
4-8 лет	0,6	0,6		
9-13 лет	0,9	0,9		
14-18 лет	1,3	1,0	1,4	1,6
19-50 лет	1,3	1,1	1,4	1,6
Старше 51 года	1,3	1,1		

Таблица 6: Рекомендуемое достаточное потребление для младенцев и рекомендуемые пищевые нормы железа для младенцев (от 7 до 12 месяцев), детей и взрослых

Возраст	Мужчины (мкг/сутки)	Самки (мкг/сутки)	Беременные (мкг/сутки)	Кормящие (мкг/сутки)
Младенцы	0,27	0,27		
От 7 до 12 месяцев	11	11		
От 1 до 3 лет	7	7		

От 4 до 8 лет	10	10		
От 9 до 13 лет	8	8		
От 14 до 18 лет	11	15	27	10
От 19 до 50 лет	8	18	27	9
Старше 51 года	8	8		

Таблица 7: Достаточное потребление (AI) для кальция

Возраст	Мужчины (мг/сутки)	Самки (мг/сутки)	Беременные (мг/сутки)	Кормящие (мг/сутки)
От рождения до 6 месяцев	210	210		
От 7 до 12 месяцев	270	270		
От 1 до 3 лет	500	500		
От 4 до 8 лет	800	800		
От 9 до 13 лет	1 300	1 300		
От 14 до 18 лет	1 300	1 300	1 300	1 300
От 19 до 50 лет	1 000	1 000	1 000	1 000
Старше 51 года	1 200	1 200		

Таблица 8: Достаточное потребление (AI) витамина D

Возраст	Мужчины (мкг/сутки)	Самки (мкг/сутки)	Беременные (мкг/сутки)	Кормящие (мкг/сутки)
От рождения до 13 лет	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)		
От 14 до 18 лет	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)
От 19 до 50 лет	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)	5 (200 Ед.)
От 51 до 70 лет	10 (400 Ед.)	10 (400 Ед.)		
Старше 71 года	15 (600 Ед.)	15 (600 Ед.)		

Рекомендуемое количество других элементов для введения составляет от около 30% до около 5000% рекомендуемой суточной нормы, например, от 100% до около 2500% или от около 150% до около 1000% рекомендуемой суточной нормы. Меньшие количества могут быть необходимы в профилактических случаях или в случаях недоношенных/новорожденных. Несмотря на то, что данные диапазоны можно использовать в качестве ориентира, наилучшей практикой для врача является определение количества в зависимости от возраста, веса и тяжести состояния.

Поскольку настоящее изобретение предназначено для лечения плода, недоношенного новорожденного или доношенного новорожденного, который также может получать достаточное пищевое дополнение из других источников, учитывая текущее

состояние здоровья такого индивида, следовые количества одного или более фолатов, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 может быть достаточно для лечения состояний, связанных с АНДС. Важным является определение общего количества данных витаминов из всего пищевого рациона матери и пищевого рациона новорожденного сразу после рождения при определении надлежащих количеств, которые должны быть введены в соответствии с данным вариантом осуществления настоящего изобретения.

Учитывая, что женщины являются носителями мутации МСТ8, беременная женщина может передать генетический дефект МСТ8 плоду. Один вариант осуществления раскрытого предмета заключается в введении фармацевтической композиции или пищевой добавки, содержащих одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 данным беременным женщинам для прохождения через плацентарный барьер к плоду. В другом варианте осуществления данное введение также может быть связано с введением одного или более из других элементов и/или одного или более из других витаминов группы В, которые можно вводить посредством любого способа, уже известного в данной области.

Учитывая, что у индивидов, страдающих АНДС, может наблюдаться гипертиреоз в крови вне ЦНС, можно применять введение анти тиреоидных лекарственных средств. Анти тиреоидное лекарственное средство представляет собой антагонист гормона, воздействующий на гормоны щитовидной железы. Примеры включают пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол, перхлорат калия и йодид калия. Поскольку люди, принимающие анти тиреоидное лекарственное средство, предрасположены к развитию состояний, связанных со снижением уровня фолата, в одном варианте осуществления настоящего изобретения предложена композиция, которая содержит анти тиреоидное лекарственное средство в сочетании с одним или более фолатов, витамином В12, витамином В6 или витамином В2. Введение данных питательных веществ вместе с лекарственным средством предотвратит возникновение дефицита фолата или устранит дефицит фолата. Пропилтиоурацил является распространенным анти тиреоидным препаратом. Пропилтиоурацил представляет собой тиамидный препарат, используемый для лечения гипертиреоза (включая болезнь Грейвса) посредством снижения количества гормона щитовидной железы, продуцируемого щитовидной железой. PTU ингибирует фермент тиреопероксидазу. Пропилтиоурацил относится к препаратам класса D при беременности. Класс D означает наличие положительных доказательств риска для человеческого плода. По состоянию на 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов выпустило предупреждение в отношении использования пропилтиоурацила вследствие неблагоприятного поражения печени, которое он вызывает. Польза для матери может перевешивать риск для плода в опасных для жизни ситуациях. Первичным эффектом трансплацентарного прохождения PTU на плод является развитие легкого гипотиреоза, когда препарат используется ближе к сроку. Обычно это проходит в течение нескольких дней без лечения. Гипотиреоидное состояние может наблюдаться как зоб у новорожденных и является следствием повышения уровня гипотропина плода. В одном варианте осуществления композиция пропилтиоурацила и

одного или более фолатов, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 предназначена для приема людьми, которым необходимо принимать антитиреоидное лекарственное средство. Метимазол представляет собой еще одно распространенное антитиреоидное лекарственное средство. В другом варианте осуществления композиция метимазола и одного или более фолатов, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 предназначена для приема людьми, которым необходимо принимать антитиреоидное лекарственное средство. Настоящее изобретение не ограничено конкретными упомянутыми антитиреоидными лекарственными средствами, скорее композиция любого антитиреоидного лекарственного средства может быть соединена с одним или более фолатами, витамином В12, витамином В6 или витамином В2. В другом варианте осуществления данное введение также может быть связано с введением одного или более из других элементов и/или одного или более из других витаминов группы В, которые можно вводить посредством любого способа, уже известного в данной области.

Способы лечения

Многие варианты осуществления настоящего изобретения требуют введения фолатов или восстановленных фолатов. Фолаты вводят для лечения дефицита фолата, вызванного АНДС. В одном варианте лечения фолиевая кислота представляет собой вводимый фолат. Фолиевая кислота не является биологически активной, но является эффективным средством лечения многих людей, обладающим способностью преобразовывать фолиевую кислоту в ее производные тетрагидрофолата.

В некоторых случаях лечение фолиевой кислотой не является достаточным, поскольку фолиевая кислота не является биологически активной формой фолата. У некоторых индивидов возникают трудности с восстановлением фолиевой кислоты в ее более биологически активную форму, поэтому необходимо предоставить данным индивидам восстановленный фолат. Предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является введение восстановленного фолата. Подсчитано, что введения восстановленного фолата достаточно для предотвращения и лечения большого процента людей, страдающих АНДС. Тем не менее, существенный процент индивидов должны по-прежнему получать 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат для адекватного предупреждения и/или лечения состояний, вызванных дефицитом фолата вследствие АНДС. Это наиболее предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Действительно, даже если уровень фолата в крови индивида и уровень в цереброспинальной жидкости в норме, все еще может существовать дефицит фолата на внутриклеточном уровне в тканях головного мозга, который требует наиболее биологически активной и проникаемой для клеток формы фолата, которой является 5-метилтетрагидрофолат. Кроме того, несмотря на то, что в некоторых случаях лечение фолатами может быть достаточным для лечения дефицита фолатов, в других случаях введение одного или более из витамина В12, витамина В6, витамина В2 и/или одного или более других элементов и/или одного или более других витаминов группы В является необходимым.

Композиции

Некоторые из раскрытых композиций содержат фолат в количестве, эффективном для лечения AHDS. Фолат является незаменимым водорастворимым витамином группы В, который естественным образом содержится в пище. В результате данных важных метаболических действий несколько пищевых производных фолата производятся в виде пищевых добавок. Несмотря на то, что большинство производных способны преобразовываться в метаболически активную форму (6S)5-метилтетрагидрофолат, ферментативная кинетика такого преобразования может резко различаться, а также скорость абсорбции, и именно данные различия важны для определения иерархии эффективности. Таким образом, L-фолат (5-метилтетрагидрофолат или 5-метилтетрагидрофолиевая кислота) и его производные могут быть предпочтительнее других восстановленных фолатов (включая фолиновую кислоту) благодаря его ферментативной кинетике и преимуществам преобразования.

Фолаты представляют собой группу птероглутаматных кислот, которые структурно и функционально изменяются при восстановлении (присоединение электронов) или окислении (удалении электронов). У людей фолаты легче всего всасываются в виде 5-метилтетрагидрофолата, и это основная форма фолата в кровотоке. Другие производные гидролизуются в тощей кишке и печени до активной формы с промежуточной стабильной формой (5,10-метилентетрагидрофолат). 5-Метилтетрагидрофолат является преобладающей формой фолата в кровотоке и является типом фолата, который может преодолевать гематоэнцефалический барьер и гематоэнцефалический барьер. Метаболизм 5-метилтетрагидрофолата на внутриклеточном уровне в тканях головного мозга играет важную роль во многих метаболических процессах, происходящих в клетке и определенных органеллах клетки, поэтому 5-метилтетрагидрофолат имеет решающее значение для развития головного мозга и нормального психического здоровья.

В раскрытых композициях фолат может присутствовать в количестве от около 200 мкг до около 15 мг, от около 200 мкг до около 400 мкг, от около 190 мкг до около 390 мкг, от около 210 мкг до около 410 мкг, от около 400 мкг до около 800 мкг, от около 390 мкг до около 790 мкг, от около 410 мкг до около 810 мкг, от около 1,2 мг до около 1,9 мг, от около 2,0 мг до около 2,9 мг, от около 3,0 мг до около 3,9 мг, от около 4,0 мг до около 4,9 мг, от около 5,0 мг до около 5,9 мг, от около 6,0 мг до около 6,9 мг, от около 7,0 мг до около 7,9 мг, от около 8,0 мг до около 8,9 мг, от около 9,0 мг до около 9,9 мг, от около 10,0 мг до около 10,9 мг, от около 11,0 мг до около 11,9 мг, от около 12,0 мг до около 12,9 мг, от около 13,0 мг до около 13,9 мг или от около 14,0 мг до около 15,0 мг. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 190 мкг, 200 мкг, 210 мкг, 390 мкг, 400 мкг, 410 мкг, 790 мкг, 800 мкг, 810 мкг, 990 мкг, 1 мг, 1,1 мг, 1,2 мг, 1,3 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,7 мг, 1,8 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 3,0 мг, 3,5 мг, 4,0 мг, 4,5 мг, 5,0 мг, 5,5 мг, 6,0 мг, 6,5 мг, 7,0 мг, 7,5 мг, 8,0 мг, 8,5 мг, 9,0 мг, 9,5 мг, 10,0 мг, 10,5 мг, 11,0 мг, 11,5 мг, 12,0 мг, 12,5 мг, 13,0 мг, 13,5 мг, 14,0 мг, 14,5 мг или 15,0 мг фолата, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона.

В раскрытых композициях витамин В12 может присутствовать в количестве от около 200 мкг до около 3 мг, от около 200 мкг до около 500 мкг, от около 190 мкг до около 490 мкг, от около 210 мкг до около 510 мкг, от около 500 мкг до около 1 мг, от около 490 мкг до около 990 мкг, от около 510 мкг до около 1,1 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 900 мкг до около 1,4 мг, от около 1,1 мг до около 1,6 мг, от около 1,5 мг до около 2,0 мг, от около 1,4 мг до около 1,9 мг, от около 1,6 мг до около 2,1 мг, от около 2,0 мг до около 2,5 мг, от около 1,9 мг до около 2,4 мг, от около 2,1 мг до около 2,6 мг, от около 2,5 мг до около 3,0 мг, от около 2,4 мг до около 2,9 мг или от около 2,6 мг до около 3,1 мг. Еще дополнительно раскрытые композиции могут содержать около 10 450 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 950 мкг, 1 мг, 1.1 мг, 1.4 мг, 1.5 мг, 1.6 мг, 1.9 мг, 2.0 мг, 2.1 мг, 2.4 мг, 2.5 мг, 2.6 мг, 2.9 мг, 3,0 мг или 3,1 мг витамин В12, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона.

В раскрытых композициях витамин В6 может присутствовать в количестве от около 100 мкг до около 3 мг, от около 200 мкг до около 500 мкг, от около 190 мкг до около 490 мкг, от около 210 мкг до около 510 мкг, от около 500 мкг до около 1 мг, от около 490 мкг до около 990 мкг, от около 510 мкг до около 1,1 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 900 мкг до около 1,4 мг, от около 1,1 мг до около 1,6 мг, от около 1,5 мг до около 2,0 мг, от около 1,4 мг до около 1,9 мг, от около 1,6 мг до около 2,1 мг, от около 2,0 мг до около 2,5 мг, от около 1,9 мг до около 2,4 мг, от около 2,1 мг до около 2,6 мг, от около 2,5 мг до около 3,0 мг, от около 2,4 мг до около 2,9 мг или от около 2,6 мг до около 3,1 мг. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 100 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 500 мкг, 550 мкг, 950 мкг, 1 мг, 1,1 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, или 3,1 мг витамина В6, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг или 65 мг витамина В6, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона. В раскрытых композициях витамин В6 может присутствовать в количестве от около 20 мг до около 62 мг. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 22 мг, 27 мг, 32 мг, 37 мг, 42 мг, 47 мг, 52 мг, 57 мг или 62 мг витамина В6, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона.

В раскрытых композициях витамин В2 может присутствовать в количестве от около 100 мкг до около 3 мг, от около 200 мкг до около 500 мкг, от около 190 мкг до около 490 мкг, от около 210 мкг до около 510 мкг, от около 500 мкг до около 1 мг, от около 490 мкг до около 990 мкг, от около 510 мкг до около 1,1 мг, от около 1 мг до около 1,5 мг, от около 900 мкг до около 1,4 мг, от около 1,1 мг до около 1,6 мг, от около 1,5 мг до около 2,0 мг, от около 1,4 мг до около 1,9 мг, от около 1,6 мг до около 2,1 мг, от около 2,0 мг до около 2,5 мг, от около 1,9 мг до около 2,4 мг, от около 2,1 мг до около 2,6 мг, от около 2,5 мг до около 3,0 мг, от около 2,4 мг до около 2,9 мг или от около 2,6 мг до около 3,1 мг. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 100 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 300 мкг, 500 мкг,

550 мкг, 950 мкг, 1 мг, 1,1 мг, 1,4 мг, 1,5 мг, 1,6 мг, 1,9 мг, 2,0 мг, 2,1 мг, 2,4 мг, 2,5 мг, 2,6 мг, 2,9 мг, 3,0 мг, или 3,1 мг витамина В2, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона. Кроме того, раскрытые композиции могут содержать около 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг или 65 мг витамина В6, причем любое из указанных значений может формировать верхнюю или нижнюю конечную точку диапазона.

Один вариант осуществления представляет собой композицию, содержащую аналог гормона щитовидной железы и одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. Аналог гормона щитовидной железы может представлять собой лекарственное средство, одобренное для лечения АНДС. Неограничивающий список включает дийодтиропропионовую кислоту (DITPA), тетраидтироуксусную кислоту (TETRAC) и трийодтироуксусную кислоту (TRIAC или тиратрикол или Teatrois). Клемастин можно применять в сочетании с аналогами гормона щитовидной железы. Количества аналога гормона щитовидной железы должны представлять собой количества, которые назначит врач, соответственно состоянию пациента. Количество фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В12 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В6 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В2 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Данную композицию можно вводить любым необходимым способом, известным в данной области. Комбинация аналога гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 может служить для обеспечения такими питательными веществами индивида, страдающего АНДС, и поддержки метаболических путей, связанных с дефицитом, связанным с ним. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции аналога гормона щитовидной железы должен представлять собой восстановленный фолат. Количество восстановленного фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленные фолаты более эффективны при лечении связанного с фолатами дефицита в тканях головного мозга в ЦНС. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции аналога гормона щитовидной железы будет представлять собой 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат.

Количество 5-тетраметилтетрагидрофолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы для фолиевой кислоты. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки в зависимости от таких факторов. В других вариантах осуществления настоящего изобретения один или более других элементов и/или один или более витаминов группы В можно использовать в композиции, как описано в настоящем документе. Например, композиция, содержащая одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, может быть представлена в комбинации с аналогом гормона щитовидной железы, и одним или более из других элементов и/или одним или более из витаминов группы В. В другом примере композиция может содержать аналог гормона щитовидной железы и только один или более из других элементов и/или один или более из витаминов группы В.

Один вариант осуществления представляет собой композицию, содержащую шаперон гормона щитовидной железы и одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. Шаперон гормона щитовидной железы может представлять собой лекарственное средство, одобренное для лечения AHDS. Неограничивающий список включает фенилбутират, 4-фенилмасляную кислоту и фенилбутират натрия. Количества шаперона гормона щитовидной железы должны представлять собой количества, которые назначит врач, соответственно состоянию пациента. Количество фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В12 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В6 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В2 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Данную композицию можно вводить любым необходимым способом, известным в данной области. Комбинация шаперона гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 может служить для обеспечения такими питательными веществами индивида, страдающего AHDS, и поддержки метаболических путей, связанных с дефицитом, связанным с ним. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции шаперона гормона щитовидной железы должен представлять собой восстановленный фолат. Количество восстановленного фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или

уменьшение дозировки. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленные фолаты более эффективны при лечении связанного с фолатами дефицита в тканях головного мозга в ЦНС. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции шаперона гормона щитовидной железы будет представлять собой 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат. Количество 5-тетраметилтетрагидрофолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы для фолиевой кислоты. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки в зависимости от таких факторов. В других вариантах осуществления настоящего изобретения можно применять один или более из других элементов или витаминов группы В. Например, композиция, содержащая одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, может быть представлена в комбинации с шапероном гормона щитовидной железы, и одним или более из других элементов и/или одним или более из витаминов группы В. В другом примере композиция может содержать шаперон гормона щитовидной железы и только один или более из других элементов и/или один или более из витаминов группы В.

Один вариант осуществления представляет собой композицию, содержащую тиромиметик гормона щитовидной железы и одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. Тиромиметик гормона щитовидной железы может представлять собой лекарственное средство, одобренное для лечения АНДС. Неограничивающий список включает эпротиром, собетиром и Sob-AM2. Количества тиромиметика гормона щитовидной железы должны представлять собой количества, которые назначит врач, соответственно состоянию пациента. Количество фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В12 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В6 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В2 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Данную композицию можно вводить любым необходимым способом, известным в данной области. Комбинация тиромиметика гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 может служить для обеспечения такими питательными веществами индивида, страдающего АНДС, и поддержки метаболических путей, связанных с дефицитом, связанным с ним. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции тиромиметика гормона щитовидной железы

должен представлять собой восстановленный фолат. Количество восстановленного фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленные фолаты более эффективны при лечении связанного с фолатами дефицита в тканях головного мозга в ЦНС. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции тиромиметика гормона щитовидной железы будет представлять собой 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат. Количество 5-тетраметилтетрагидрофолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой NIH нормы для фолиевой кислоты. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки в зависимости от таких факторов. В других вариантах осуществления настоящего изобретения можно применять один или более из других элементов или витаминов группы В. Например, композиция, содержащая одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, может быть представлена в комбинации с композицией тиромиметика гормона щитовидной железы, и одним или более из других элементов и/или одним или более из витаминов группы В. В другом примере композиция может содержать композицию тиромиметика гормона щитовидной железы и только один или более из других элементов и/или один или более из витаминов группы В.

Один вариант осуществления, раскрытый в данном документе, представляет собой композицию, содержащую генную терапию гормона щитовидной железы и одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2. Генная терапия гормона щитовидной железы может представлять собой любое лекарственное средство или способ, одобренные для лечения АНДС. Неограничивающий список включает генную терапию на основе аденоассоциированного вируса 9 (AAV9). Количества или способ доставки генной терапии гормона щитовидной железы могут представлять собой количества или способы, которые прописывает лечащий врач соответственно состоянию пациента. Количество фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В12 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В6 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В2 может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой нормы NIH, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Данную композицию можно вводить любым необходимым способом, известным в данной области. Комбинация генной

терапии гормона щитовидной железы и одного или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2 может служить для обеспечения такими питательными веществами индивида, страдающего АНДС, и поддержки метаболических путей, связанных с дефицитом, связанным с ним. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции генной терапии гормона щитовидной железы будет представлять собой восстановленный фолат. Количество восстановленного фолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой НИН нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. В зависимости от таких факторов может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленные фолаты более эффективны при лечении связанного с фолатами дефицита в тканях головного мозга в ЦНС. В более предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения фолат в композиции генной терапии гормона щитовидной железы будет представлять собой 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 5-метилтетрагидрофолат. Количество 5-тетраметилтетрагидрофолиевой кислоты или 5-метилтетрагидрофолата может составлять по меньшей мере 30% или более от обычно рекомендуемой НИН нормы для фолиевой кислоты. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может потребоваться увеличение или уменьшение дозировки в зависимости от таких факторов. В других вариантах осуществления настоящего изобретения можно применять один или более из других элементов или витаминов группы В. Например, композиция, содержащая одно или более из фолата, витамина В12, витамина В6 или витамина В2, может быть представлена в комбинации с генной терапией гормона щитовидной железы, и одним или более из других элементов и/или одним или более из витаминов группы В. В другом примере композиция может содержать генную терапию гормона щитовидной железы и только один или более из других элементов и/или один или более из витаминов группы В.

Один вариант осуществления, раскрытый в данном документе представляет собой композицию, содержащую анти tireоидное лекарственное средство и один или более из других элементов и/или один или более витаминов группы В. Анти tireоидное лекарственное средство может представлять собой любое лекарственное средство, которое было одобрено для лечения гиперактивности щитовидной железы или подавления функции щитовидной железы или снижения чрезмерного уровня гормонов щитовидной железы. Неограничивающий список включает пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол, перхлорат калия и йодид калия. Количества анти tireоидного лекарственного средства будут такими, какие врач назначит в зависимости от состояния пациента. Количество других элементов и/или витаминов группы В может быть достаточным для облегчения симптомов пациента, что может быть определено посредством увеличения дозировок до получения необходимого результата.

В другом варианте осуществления, раскрытом в данном документе, представлена композиция, содержащая лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы и

один или более других элементов и/или один или более витаминов группы В. Лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы может представлять собой любое лекарственное средство или гормон, одобренные для лечения недостаточной функции щитовидной железы, или которые являются естественной заместительной терапией щитовидной железы, такой как высушенный гормон щитовидной железы, и который в ином случае не является аналогом гормона щитовидной железы, шапероном гормона щитовидной железы, тиромиметиком гормона щитовидной железы или генной терапией гормона щитовидной железы. Неограничивающий список включает левотироксин, левотироксин натрия, лиотиронин натрия, лиотрикс, тироглобулин, гормон щитовидной железы (например, высушенный гормон щитовидной железы), тироксин, трийодтиронин, и они могут продаваться под торговыми названиями левоксил, синтроид, Лево-Т, унитроид, левотроид, левоксин, леволет, новотирокс, триостат, цитомел и тиролар. Определение «лекарственное средство на основе гормона щитовидной железы» также включает комбинации вышеперечисленных, такие как, например, смеси Т4/Т3, а также средства с медленным высвобождением, контролируемым высвобождением, отсроченным высвобождением или аналогичные версии вышеперечисленного. Количества лекарственного средства на основе гормона щитовидной железы должны представлять собой количества, которые назначит врач, соответственно состоянию пациента. Количество других элементов и/или витаминов группы В может быть достаточным для облегчения симптомов пациента, что может быть определено посредством увеличения дозировок до получения необходимого результата.

Способы доставки

Применение раскрытых композиций *in vivo* можно осуществлять любым подходящим способом и методикой, которые в настоящее время или в будущем известны специалистам в данной области. Например, раскрытые соединения могут быть получены в физиологически или фармацевтически приемлемой форме и их можно вводить любым подходящим способом, известным в данной области, включая, например, пероральный, назальный, ректальный, местный и парентеральный способы введения. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное и внутригрудное введение, например, путем инъекции.

Введение описанных соединений или композиций может представлять собой однократное введение или введение с непрерывными или отдельными интервалами, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Композиции, раскрытые в настоящем документе, также можно вводить с использованием липосомной технологии, капсул с контролируемым высвобождением, таблеток, пилюль и имплантатов, имплантируемых насосов и биоразлагаемых контейнеров. Эти способы доставки могут преимущественно обеспечивать постоянную дозировку в течение длительного периода времени. Существует необходимость в наличии композиции с контролируемым высвобождением при использовании фолата, витамина В12, витамина

В6 и/или витамина В2 у пациентов, принимающих лекарственное средство на основе гормонов щитовидной железы, чтобы фолат, витамин В2, В6 и/или В2 высвобождались через 4-6 часов после высвобождения препарата на основе гормона щитовидной железы. В комбинированной таблетке сначала высвобождается препарат на основе гормона щитовидной железы, соответствующий его нормальному профилю абсорбции, а затем через 4-6 часов после этого высвобождаются фолат, витамин В2, В6, и/или В2. Также существует необходимость в композиции с контролируемым высвобождением, содержащей один или более других элементов или один или более витаминов группы В.

Соединения также можно вводить в форме их производных солей или кристаллических форм.

Композиции, описанные в данном документе, могут быть составлены в соответствии с известными способами получения фармацевтически приемлемых композиций. Составы подробно описаны в ряде источников, которые хорошо известны и легко доступны специалистам в данной области. Например, в книге Remington's Pharmaceutical Science E.W. Martin (1995) описаны составы, которые можно использовать в связи с раскрытыми способами. В общем, описанные в данном документе соединения, могут быть приготовлены таким образом, чтобы эффективное количество соединения было объединено с подходящим носителем для облегчения эффективного введения соединения. Применяемые композиции также могут находиться в различных формах. К ним относятся, например, твердые, полутвердые и жидкие лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, порошки, жидкие растворы или суспензия, суппозитории, инъекционные и инфузионные растворы, и спреи. Предпочтительная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции также обычно включают обычные фармацевтически приемлемые носители и разбавители, которые известны специалистам в данной области. Примеры носителей или разбавителей для использования с соединениями включают этанол, диметилсульфоксид, глицерин, оксид алюминия, крахмал, физиологический раствор и эквивалентные носители и разбавители. Для обеспечения введения таких доз для необходимого терапевтического лечения описанные в данном документе композиции могут преимущественно содержать от около 0,1% до 99%, а особенно от 1 до 15% по массе от общего количества одного или более из рассматриваемых соединений в расчете на массу всей композиции, включая носитель или разбавитель.

Препараты, подходящие для введения, включают, например, водные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают композицию изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Препараты могут быть представлены в виде контейнеров с однократной дозой или многократной дозой, например запечатанных ампул и флаконов, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, которое перед применением требует только добавления

стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций. Растворы для инъекций и суспензии для немедленного приема можно получать из стерильного порошка, гранул, таблеток и т. д. Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции, раскрытые в настоящем документе, могут включать другие средства, общепринятые в данной области, с учетом типа рассматриваемого состава. Терапевтическое применение раскрытых композиций можно осуществлять посредством любого подходящего способа и методики лечения, известными в настоящее время или в будущем специалистам в данной области. Кроме того, композиции, раскрытые в настоящем документе, используют в качестве исходных материалов или промежуточных продуктов для получения других полезных соединений и композиций.

Композиции, раскрытые в настоящем документе, можно вводить наружно в одно или более анатомических мест, инъектировать или наносить наружно, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель. Композиции, описанные в данном документе, могут вводиться системно, например внутривенно или перорально, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель, или усваиваемый съедобный носитель для пероральной доставки. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу рациона пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель, аэрозольных аэрозолей и тому подобного.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной дозированной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того,

активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Композиции, описанные в данном документе, включая фармацевтически приемлемые соли, гидраты или их аналоги, можно вводить внутривенно, внутримышечно или внутривнутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы действующего вещества или его солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицериловые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Необязательно предотвращение действия микроорганизмов может быть вызвано различными другими антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобными. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъекционных композиций может быть вызвано включением средств, которые замедляют абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения и/или средства, описанного в данном документе, в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрацией. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый компонент, присутствующий в заранее стерильно отфильтрованных растворах. Для местного введения соединения и средства, описанные в данном документе, могут применяться в виде жидкости или твердого вещества. Однако, как правило, желательно вводить их местно в кожу в виде

композиций в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким. Соединения, средства и композиции, описанные в данном документе, могут наноситься местно на кожу субъекта для уменьшения размера (что может включать полное удаление) злокачественных или доброкачественных опухолей, или для лечения участка инфекции. Соединения и средства, описанные в данном документе, могут быть нанесены непосредственно на участок роста или участок инфекции. Предпочтительно соединения и средства наносят на участок роста или инфекции в препарате, таком как мазь, крем, лосьон, раствор, настойка или тому подобное. Также могут применяться системы доставки лекарств для доставки фармакологических веществ в кожные новообразования, например, описанные в патенте США № 5,167,649.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные antimicrobные средства, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наноситься с помощью впитывающих салфеток, применяться для пропитки бинтов и других повязок, или, например, распыляться на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут использоваться с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыл и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя. Примеры подходящих дерматологических композиций, которые могут применяться для доставки соединения в кожу, описаны в патенте США № 4,608,392; в патенте США № 4,992,478; в патенте США № 4,559,157; в патенте США № 4,820,508. Подходящие дозировки соединений и средств и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, могут быть определены путем сравнения их *in vitro* активности и *in vivo* активности на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4,938,949.

Также описаны фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в данном документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Предпочтительным аспектом являются фармацевтические композиции, приспособленные для перорального, местного или парентерального введения, содержащие некоторое количество составляющего соединения. Доза, вводимая пациенту, особенно человеку, должна быть достаточной для достижения терапевтического ответа у пациента в разумные сроки без летальной токсичности и предпочтительно не вызывать побочные эффекты или осложнения более приемлемого уровня. Специалист в данной области техники поймет, что

дозировка будет зависеть от множества факторов, включая состояние (состояние здоровья) субъекта, массу тела субъекта, вид параллельного лечения, если таковые имеются, частоту лечения, терапевтический индекс, а также от тяжести и стадии патологического состояния.

Частота дозирования

Частота дозирования раскрытых композиций включает без ограничения по меньшей мере около одного раза каждые 7 дней, одного раза каждые 6 дней, одного раза каждые 5 дней, одного раза каждые 4 дня, одного раза каждые 3 дня, одного раза каждые 2 дня или ежедневно. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждым введением составляет менее недели, например, менее около любого из 6, 5, 4, 3, 2 дней или 1 дня. В некоторых вариантах осуществления частота дозирования раскрытых композиций включает без ограничения по меньшей мере один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждым введением составляет менее около 48 часов, 36 часов, 24 часов, 22 часов, 20 часов, 18 часов, 16 часов, 14 часов, 12 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов или 5 часов. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждым введением составляет менее около 24 часов, 22 часов, 20 часов, 18 часов, 16 часов, 14 часов, 12 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, или 5 часов. В некоторых вариантах осуществления интервал между каждым введением является постоянным. Введение также может быть непрерывным и регулироваться для поддержания уровня соединения в любом необходимом и указанном диапазоне.

Введение раскрытой композиции может быть продлено на длительный период времени, например, от около месяца или менее до около трех лет или более. Например, режим дозирования может быть расширен в течение периода около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев. В некоторых вариантах осуществления в графике дозирования перерыв отсутствует. В некоторых вариантах осуществления интервал между курсом введения составляет не более недели.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют медицинские состояния, представленные у индивидов, страдающих AHDS, и смешанный характер результатов их лабораторных и диагностических исследований. Как указано в Tonduti D, Vanderver A, Berardinelli A, et al. MCT8 Deficiency: Extraparadidmal Symptoms and Delayed Myelination as Prominent Features. *J. Child Neurol.* 2013;28(6): 795-800, которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте, был описан анализ клинического случая пациента 3, страдающего AHDS («анализ клинического случая №3»). В результате наличия AHDS, анализ клинического случая №3 на основании AHDS имел глубокий гипотиреоз внутриутробно в его ЦНС в ткани мозга, однако его анализы функции щитовидной железы в крови (за пределами ЦНС) показали нормальный уровень свободного Т3, относительно низкий уровень свободного Т4 (3,4 пмоль/л, нормальные значения 5,9-11,6 пмоль/л) и нормальный уровень ТТГ. Действительно, анализ клинического случая №3 представлен классическими признаками AHDS, с клинической картиной относительно нормальной

функции щитовидной железы в крови вне ЦНС, но (по незнанию практикующих врачей) выраженным гипотиреозом в ЦНС в ткани его головного мозга. Иногда при AHDS у индивидов обнаруживается даже клиническая картина гипертиреоза в крови (вне ЦНС) при одновременном наличии глубокого гипотиреоза в ЦНС в тканях головного мозга (см. истории болезни пациента 1 и пациента 2 в статье Tonduti, у каждого из которых был высокий уровень свободного Т3 в крови, свидетельствующий о более выраженной клинической картине гипертиреоза, при одновременном наличии глубокого гипотиреоза в ЦНС в ткани головного мозга).

Анализ клинического случая № 3 проявился в возрасте 3 месяцев с повышенным тонусом и задержкой развития. Заявитель отмечает в более ранней заявке заявителя, WO 2011/006147 A1, что у пациента в примере №2, упомянутом в нем, также наблюдались проявления проблем с тонусом и задержки развития примерно в том же возрасте, после перенесенного глубокого гипотиреоза в утробе матери, а также аналогичные таковым в анализе клинического случая №3, однако гипотиреоз в примере №2 исходил из крови (вне ЦНС), а не из ЦНС, как в случае анализа клинического случая №3. Глубокий гипотиреоз у пациента из примера №2 был вызван внутриутробно вследствие того, что мать пациента из примера №2 принимала чрезмерное количество антигипотиреоидного лекарственного средства. Глубокий гипотиреоз у пациента из примера №2 продолжался сразу после рождения до тех пор, пока у пациента из примера №2 не была достигнута нормальная функция щитовидной железы с химической точки зрения благодаря введению левотироксина. У пациента из анализа клинического случая №3 прогрессивно развивалась клиническая картина, характеризующаяся спастической дистонией, мимическими гримасами, стойкими неонатальными рефлексам, задержкой когнитивных функций. Подобным образом, у пациента из примера №2 наблюдались те же клинические проявления и прогрессирование, несмотря на то, что у пациента из примера №2 отображалась нормальная функция щитовидной железы с химической точки зрения и отсутствовала клиническая картина гипотиреоза в крови, и в силу этого также отсутствовала клиническая картина гипотиреоза в ЦНС. Тем не менее, как отмечено в WO 2011/006147 A1, у пациента из примера №2 в конечном итоге был диагностирован дефицит цереброспинального фолата в возрасте 5,25 лет, поскольку остаточный дефицит фолата, вызванный более ранним гипотиреозом в спинномозговой жидкости пациента из примера № 2, все еще оставался. После выявления дефицита цереброспинального фолата и получения пациентом из примера № 2 восстановленного фолата, пациент из примера № 2 быстро отреагировал, в конечном итоге с устранением у пациента из примера № 2 тонуса, задержки развития, спастической дистонии, мимических гримас, проблем с рефлексам и задержкой когнитивных функций.

Несмотря на то, что в статье Tonduti не указывается точное время, когда анализ клинического случая № 3 подвергался анализу спинномозговой жидкости, в статье Tonduti указывается, что испытание проводили в возрасте 4 лет или младше. В то же время для пациента из анализа клинического случая №3 было выполнено множество анализов спинномозговой жидкости, в том числе в отношении фолата в спинномозговой жидкости.

Тем не менее, анализ спинномозговой жидкости пациента из анализа клинического случая №3, включающий фолат, был нормальным. Данные результаты еще больше запутывают клиническую картину индивида, страдающего AHDS. Что касается анализа клинического случая №3, пациент из анализа клинического случая №3 показал относительно нормальную функцию щитовидной железы в крови, что не позволяет практикующему врачу ожидать глубокого гипотиреоза в ЦНС в ткани головного мозга. Кроме того, даже когда анализ спинномозговой жидкости проводили для выявления аномалий в спинномозговой жидкости, результаты данных анализов оставались нормальными.

Тем не менее, заявитель идентифицировал индивидов, страдающих AHDS, в подростковом возрасте, у которых действительно наблюдается дефицит фолата в спинномозговой жидкости. Это связано с тем, что в более молодом возрасте у индивидов, страдающих AHDS, дефицит фолатов, развивающийся внутриклеточно в ЦНС в ткани головного мозга, не достигает точки отражения в спинномозговой жидкости. Но по мере взросления индивида, страдающего AHDS, и по мере того, как потребности клеток мозговой ткани во внутриклеточном фолате достигают стадии избыточного потребления фолата, может возникнуть дефицит фолата в спинномозговой жидкости. К сожалению, с точки зрения диагностики и лабораторных исследований, это действительно может быть слишком поздно, учитывая, что вследствие изнуряющего характера AHDS в очень молодом возрасте большинство диагностических и лабораторных исследований и вмешательств проводятся в раннем возрасте, при этом дефицит фолата в спинномозговой жидкости может не проявляться. Если результаты анализов спинномозговой жидкости будут получены с нормальными значениями для фолата, практикующий врач исключит данный дефицит и перейдет к другим диагностическим и лабораторным подходам и вмешательствам; таким образом, существует потребность в способах и композициях, описанных заявителем.

Пациент из примера 2 демонстрировал многие из тех же проявлений и прогрессирование симптомов, что и у индивидов, страдающих AHDS. При классическом дефиците церебрального фолата у многих таких индивидов проявляются многие из тех же проявлений и прогрессирования симптомов, что и у индивидов, страдающих AHDS. В случае пациента из примера №2 и в случае индивидов с классическим дефицитом церебрального фолата дефицит фолата в спинномозговой жидкости очевиден. Лечение восстановленным фолатом обеспечивало устранение симптомов у пациента из примера №2. При классическом дефиците церебрального фолата восстановленный фолат устраняет или существенно облегчает симптомы, от которых страдают данные индивиды. Учитывая дефицит фолата в ЦНС в мозговой ткани индивидов, страдающих AHDS, они также нуждаются в способах и композициях, описанных заявителем в данном документе.

КОНКРЕТНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем документе в определенном варианте осуществления раскрыт способ лечения индивида с дефицитом переносчика монокарбоксилата 8 (MCT8) (синдром Аллана-Херндона-Дадли), включающий введение индивиду композиции, содержащей 5-метилтетрагидрофолат или 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. Введенная композиция

может представлять собой фармацевтическую композицию или пищевую добавку. Кроме того, способ может включать введение витамина B6, например, витамин B6 может быть выбран из группы, включающей пиридоксаль, пиридоксол, пиридоксин, пиридоксамин, пиридоксаминфосфат и пиридоксина гидрохлорид. В конкретных примерах витамин B6 представляет собой пиридоксаль-5'-фосфат. В дополнительных примерах способ может дополнительно включать введение витамина B2, например, при этом витамин B2 выбран из группы, включающей рибофлавин, флавиномононуклеотид (FMN), флавинадениндинуклеотид (FAD) и дигидро-флавинадениндинуклеотид (FADH₂).

В следующих примерах способ может дополнительно включать введение аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы.

В следующих примерах способ может дополнительно включать введение аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы, причем аналог гормона щитовидной железы, шаперон гормона щитовидной железы, тиромиметик гормона щитовидной железы или генная терапия гормона щитовидной железы выбраны из группы, включающей дийодтиропропионовая кислота (DITPA), тетраидтироуксусная кислота (TETRAC), трийодтироуксусная кислота (TRIAC или тиратрикол или Teatrois), фенилбутират, 4-фенилмасляную кислоту, фенилбутират натрия, генная терапия на основе аденоассоциированного вируса 9 (AAV9), эпротиром, собетиром или Sob-AM2.

В других вариантах осуществления раскрыта композиция, содержащая (a) аналог гормона щитовидной железы и (b) 5-метилтетрагидрофолат или 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту. В конкретных примерах аналог гормона щитовидной железы может представлять собой дийодтиропропионовую кислоту (DITPA) или трийодтироуксусную кислоту (TRIAC или триатрикол или Teatrois).

В других примерах композиция может дополнительно содержать витамин B6, например, при этом витамин B6 выбран из группы, включающей пиридоксаль, пиридоксол и пиридоксин, более конкретно, витамин B6 представляет собой пиридоксал-5'-фосфат.

В других примерах композиция может дополнительно содержать витамин B2, например, при этом витамин B2 выбран из группы, включающей рибофлавин, флавиномононуклеотид (FMN), флавинадениндинуклеотид (FAD) и дигидрофлавинадениндинуклеотид (FADH₂).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивида с дефицитом переносчика монокарбоксилата 8 (МСТ8) (синдром Аллана - Херндона - Дадли), включающий введение индивиду композиции, содержащей 5-метилтетрагидрофолат или 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий введение витамина В6.

3. Способ по п. 2, в котором витамин В6 выбран из группы, состоящей из пиридоксаль, пиридоксола, пиридоксина, пиридоксамина, пиридоксамина фосфата и пиридоксина гидрохлорида.

4. Способ по п. 2, в котором витамин В6 представляет собой пиридоксаль 5'-фосфат.

5. Способ по любому из пп. 1-4, дополнительно включающий введение витамина В2.

6. Способ по п. 5, в котором витамин В2 выбран из группы, состоящей из рибофлавина, флаavinмоноклеотида (FMN), флавинадениндинуклеотида (FAD), дигидрофлавинадениндинуклеотида (FADH₂).

7. Способ по любому из пп. 1-6, дополнительно включающий введение аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы.

8. Способ по любому из пп. 1-7, дополнительно включающий введение аналога гормона щитовидной железы, шаперона гормона щитовидной железы, тиромиметика гормона щитовидной железы или генной терапии гормона щитовидной железы, причем аналог гормона щитовидной железы, шаперон гормона щитовидной железы, тиромиметик гормона щитовидной железы или генная терапия гормона щитовидной железы выбраны из группы, состоящей из дийодтиропропионовой кислоты (DITPA), тетраидтироуксусной кислоты (TETRAC), трийодтироуксусной кислоты (TRIAC или тиратрикол, или Teatrois), фенилбутирата, 4-фенилмасляной кислоты, фенилбутирата натрия, генной терапии на основе аденоассоциированного вируса 9 (AAV9), эпротирома, собетирома или Sob-AM2.

9. Композиция, содержащая (a) аналог гормона щитовидной железы и (b) 5-метилтетрагидрофолат или 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту.

10. Композиция по п. 9, в которой аналог гормона щитовидной железы представляет собой дийодтиропропионовую кислоту (DITPA) или трийодтироуксусную кислоту (TRIAC или тиратрикол, или Teatrois).

11. Композиция по любому из пп. 9-10, дополнительно содержащая витамин В6.

12. Композиция по п. 11, в которой витамин В6 выбран из группы, состоящей из пиридоксаль, пиридоксола и пиридоксина.

13. Композиция по п. 11, в которой витамин В6 представляет собой пиридоксаль 5'-фосфат.

14. Композиция по любому из пп. 9-13, дополнительно содержащая витамин В2.

15. Композиция по п. 14, в которой витамин В2 выбран из группы, состоящей из рибофлавина, флаavinмоноклеотида (FMN), флавинадениндинуклеотида (FAD), дигидрофлавинадениндинуклеотида (FADH₂).

По доверенности