

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042209**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.01.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/4375* (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(21) Номер заявки
201791977

(22) Дата подачи заявки
2016.03.07

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ НЕПРОИЗВОЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ**

(31) **62/129,616; 62/175,112; 62/180,012**

(32) **2015.03.06; 2015.06.12; 2015.06.15**

(33) **US**

(43) **2018.01.31**

(86) **PCT/US2016/021238**

(87) **WO 2016/144901 2016.09.15**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОСПЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Стэмлер Дэвид, Хуан Майкл Фанчин
(US)**

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

(56) **WO-A2-2011153157
WO-A2-2010044981
GB-A-2410947**

(57) В изобретении раскрыты новые схемы приема для дейтерийзамещенных бензохинолиновых соединений и способы лечения патологической мышечной активности, двигательных расстройств и связанных с этим состояний.

B1

042209

042209

B1

В данном документе раскрыты новые схемы дозирования дейтерийзамещенных бензохинолиновых соединений для лечения патологических непроизвольных движений, патологической мышечной активности, двигательных расстройств и связанных с этим состояний, в частности для лечения хорей, связанной с болезнью Хантингтона.

Двигательные расстройства - это неврологические состояния, которые влияют на скорость, плавность, качество и легкость движения. Двигательные расстройства можно разделить на две основные категории: те, которые характеризуются неупорядоченным или чрезмерным движением (называются "дискинезия" и "гиперкинезия" или "гиперкинетические двигательные расстройства", соответственно), и те, которые характеризуются медленностью или отсутствием движения (называются "гипокинезия", "брадикинезия" или "акинезия"). Примером "гиперкинетического" двигательного расстройства является хорея, например, связанная с болезнью Хантингтона (HD), в то время как болезнь Паркинсона (PD) можно классифицировать как "гипокинетическую", потому что она часто характеризуется медленными, размеренными движениями или даже застытием на месте. Как гиперкинетические, так и гипокинетические двигательные расстройства могут серьезно влиять на качество жизни объекта, что затрудняет повседневную деятельность. Кроме того, двигательные расстройства могут вызывать физическую боль и увеличивать вероятность несчастных случаев.

Например, хорея - аномальное, непроизвольное, внезапное движение, которое может влиять на все группы мышц и случайным образом перемещаться из одной области тела в другую; как и многие патологические непроизвольные движения, ее часто альтернативно называют двигательным расстройством. Хорея является отличительной чертой болезни Хантингтона. В Соединенных Штатах примерно 30000 человек страдают болезнью Хантингтона. До 90% пациентов с HD испытывают хорею и она является умеренно-тяжелой примерно у 70% таких пациентов. Клиницисты считают, что это серьезное заболевание, учитывая его значительное вмешательство в повседневную деятельность и повышенный риск травмирования пациента. На ранних стадиях хорея может способствовать нарушениям речи, письма и активности в повседневной жизни, таких как питание, одевание и купание. На более поздних стадиях хорея может вызывать нестабильность походки и плохой постуральный контроль, с повышенным риском серьезной травмы из-за падения или из-за собственных мешающих движений. Было показано, что серьезность хорей и паркинсонизма независимо связана с падениями пациентов с поздней стадией с HD. Дисфагия является компонентом HD и может привести к рецидивирующей аспирационной пневмонии, потере массы и поведенческим проблемам.

В руководстве Американской академии неврологии указывается, что "болезнь Хантингтона остается разрушительным нейродегенеративным заболеванием, нуждающимся в нейропротекторных и симптоматических методах лечения" и что "лечение хорей является важной частью управления ходом болезнями Хантингтона". Опрос 52 международных экспертов показал, что они будут лечить хорею по следующим причинам: 88% физическая травма, 81% потеря равновесия, 77% социальная изоляция и 77% препятствие работе. Несмотря на это руководство, пациенты с HD, которые страдают от хорей, часто не лечатся.

Единственной одобренной FDA терапией в Соединенных Штатах для лечения хорей, связанной с HD, является тетрабеназин (XENAZINE®), ингибитор VMAT2. Тетрабеназин снижает пресинаптические концентрации моноаминов, таких как допамин, в нейронах, которые регулируют движения тела. Хотя примерно 30000 человек в Соединенных Штатах страдают от HD и примерно 200000 человек могут нести ген и могут быть подвержены риску развития HD, согласно презентации Лундбека в ноябре 2013 года только примерно 4000 пациентов получали эту терапию. Подавляющее большинство пациентов с HD-хореей не получают лечение тетрабеназином. Кроме того, на основании опросов врачей в 2011 году, по оценкам, применение тетрабеназина при гиперкинетических нарушениях движения, отличных от хорей HD, может составлять до половины его применения, что указывает на то, что всего 2000 пациентов с HD получают тетрабеназин. Кроме того, в докладе Медицинского колледжа Бейлора было указано, что только 78 из 349 пациентов с гиперкинетическим расстройством, получавших тетрабеназин в период с 2006 по 2009 г., были пациентами с хореей. Очевидно, что существует значительная потребность в эффективном лечении двигательных расстройств, и их частично удовлетворяют имеющиеся способы лечения.

В дополнение к хорее, нарушение общих симптомов двигательного аппарата серьезно нарушает повседневную работу. Национальные институты неврологических расстройств и инсульта рассматривают оценку моторной функции по унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS) в шкале оценки общей двигательной активности (TMS) основным результатом при оценке HD. В настоящее время все рекрутирующие крупные клинические испытания фазы 2b/3 у пациентов с HD в США используют UHDRS-TMS в качестве основного конечного показателя. Значительные корреляции между UHDRS-TMS и функциональными критериями для сна, отдыха, питания, работы, отдыха и времяпрепровождения, передвижения, мобильности, ухода за телом и движения тела, социального взаимодействия, общения, физических и психосоциальных параметров были показаны у пациентов с HD. Более высокие показатели UHDRS-TMS связаны со статистически значимой меньшей вероятностью выполнения работы, управления финансами, безопасного вождения, наблюдений за детьми и добровольного труда. Каждое ухудшение на 1 пункт по TMS было связано с 5%-10%-ным снижением вероятности выполнения этих

конкретных задач. UHDRS-TMS является независимым предиктором функциональной инвалидности на основании шкалы, включающей 36-позиционное исследование состояния здоровья (SF-36).

Кроме того, по оценкам в Соединенных Штатах 500000 пациентов страдают поздней дискинезией двигательного расстройства и испытывают аномальную мышечную активность. Поздняя дискинезия представляет собой гиперкинетическое расстройство, которое обычно проявляется в виде быстрых, повторяющихся стереотипных движений, которые могут быть вызваны определенными лекарственными средствами, такими как нейролептики, например блокирующие рецепторы допаминовых рецепторов, которые используются для лечения психиатрических состояний, и такими лекарственными средствами, как, например, метоклопрамид, которые используются для лечения различных желудочно-кишечных расстройств. Этим пациентам оказывали помощь в основном психиатры и неврологи двигательного расстройства, и нет никаких одобренных FDA способов лечения поздней дискинезии.

Также в Соединенных Штатах примерно 100000 детей имеют тики (патологические произвольные движения или вокализации), связанные с синдромом Туретта, причем, по оценкам, 27% относятся к категории умеренных и тяжелых. Пиковая тяжесть расстройства приходится на возраст примерно 12 лет, при этом, по оценкам, от 13 до 22% затронутых детей продолжают принимать лекарственные средства для тиков, став взрослыми. В течение более чем 30 лет несколько новых препаратов были введены для лечения тика, связанного с синдромом Туретта; неадекватности могут быть идентифицированы в случае двух утвержденных нейролептиков и одним недавно одобренным антагонисте допамина. Например, эти способы лечения включают, помимо других нежелательных явлений, риск возникновения постоянных неврологических дефицитов, таких как поздняя дискинезия.

Соответственно остается потребность в улучшенных схемах дозирования для лечения патологической мышечной активности, патологической произвольной двигательной активности и других связанных с этим расстройств, в частности для лечения хореи, связанной с болезнью Хантингтона.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 демонстрирует изменение среднего показателя хореи, наблюдаемой у пациентов, принимающих либо деутетрабеназин, либо плацебо из исследования First-HD.

Фиг. 2 представляет среднее изменение от исходного уровня при нарушениях глотания относительно времени для деутетрабеназина и плацебо (как определено в опроснике), что демонстрирует значительное улучшение глотания при лечении деутетрабеназином.

Фиг. 3 представляет среднее изменение от исходного уровня в массе тела (кг) с течением времени для деутетрабеназина и плацебо из исследования First-HD.

Фиг. 4 демонстрирует средний показатель общего поведения (А), тревоги (В) и компульсивного поведения (С) для объектов, подвергнутых лечению деутетрабеназином, по сравнению с группой плацебо, из исследования First-HD.

Фиг. 5 демонстрирует изменение среднего показателя хореи, наблюдаемое у пациентов, переведенных с тетрабеназина на деутетрабеназин, и средней суточной дозы тетрабеназина или деутетрабеназина, соответствующей оценке хореи, из исследования ARC-HD. На фигуре звездочка (*) на 8-й неделе указывает $p=0,0252$.

Фиг. 6 демонстрирует изменение среднего общего показателя двигательной активности, наблюдаемой у пациентов, переведенных с тетрабеназина на деутетрабеназин из исследования ARC-HD.

Фиг. 7 представляет среднее изменение от исходного уровня при нарушении глотания с течением времени у пациентов, переведенных с тетрабеназина на деутетрабеназин (как определено опросником) из исследования ARC-HD, демонстрируя тенденцию к улучшению глотания при лечении деутетрабеназином.

Фиг. 8 демонстрирует немаскированные долгосрочные данные у пациентов с поздней дискинезией как процент от объектов, подвергнутых лечению, у которых улучшилось состояние или очень сильно улучшилось состояние по семибалльной шкале Ликерта оценки пациентом общего впечатления о динамике собственного состояния (PGIC) и общего клинического впечатления (CGIC).

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способу перевода человека с тетрабеназина на деутетрабеназин для лечения хореи, связанной с болезнью Хантингтона, где способ включает:

- а) отмену суточного количества тетрабеназина;
- б) на следующий день введение человеку начального суточного количества деутетрабеназина, где суточное количество тетрабеназина составляет 12,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6 мг;
 - суточное количество тетрабеназина составляет 25 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 12 мг;
 - суточное количество тетрабеназина составляет 37,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 18 мг;
 - суточное количество тетрабеназина составляет 50 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 24 мг;
 - суточное количество тетрабеназина составляет 62,5 мг, а начальное общее суточное количество де-

утетрабеназина составляет 30 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 75 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 36 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 87,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 42 мг или

суточное количество тетрабеназина составляет 100 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 48 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения в результате перехода степень контроля хорей улучшается, что показано снижением по меньшей мере на 0,5 пункта по шкале оценки общей максимальной хорей (ТМС). При этом улучшение измеряют от исходного уровня до уровня поддерживающей терапии.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения переход приводит к уменьшению хорей по меньшей мере на 15%.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения (i) переход приводит к уменьшению хорей не менее чем на 10%, и указанный способ также обеспечивает выполнение одного или нескольких из следующих условий:

моторная функция улучшается по меньшей мере на 10%;

физическое функционирование объекта улучшается;

улучшается глотание;

равновесие не ухудшается;

лечение не вызывает значительного увеличения бессонницы, депрессии, тревоги, возбуждения, суицидального мышления, акатизии, раздражительности, усталости, паркинсонизма или дисфагии и максимальное увеличение QTcF составляет менее чем 5 мс;

либо:

(ii) моторная функция улучшается по меньшей мере на 10%, и указанный способ также обеспечивает выполнение одного или нескольких из следующих условий:

хорея снижается по меньшей мере на 10%;

физическое функционирование объекта улучшается;

улучшается глотание;

равновесие не ухудшается;

лечение не вызывает значительного увеличения бессонницы, депрессии, тревоги, возбуждения, суицидального мышления, акатизии, раздражительности, усталости, паркинсонизма или дисфагии и максимальное увеличение QTcF составляет менее чем 5 мс.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения начальная суточная доза составляет 12, 18, 24, 30, 36, 42 или 48 мг и начальную суточную дозу вводят двумя дозами.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения

первая доза составляет 6 мг, а вторая доза составляет 6 мг; первая доза составляет 9 мг, а вторая доза составляет 9 мг; первая доза составляет 12 мг, а вторая доза составляет 12 мг;

первая доза составляет 15 мг, а вторая доза составляет 15 мг; первая доза составляет 18 мг и вторая доза составляет 18 мг;

первая доза составляет 21 мг, а вторая доза составляет 21 мг или первая доза составляет 24 мг, а вторая доза составляет 24 мг.

В предпочтительном варианте воплощения настоящего изобретения способ дополнительно включает:

с) примерно через одну неделю определение степени контроля над аномальными произвольными движениями, достигаемой с помощью начальной суточной дозы деутетрабеназина, и переносимости начальной суточной дозы деутетрабеназина; и

д) увеличение суточной дозы деутетрабеназина на 6 мг/сутки до последующей суточной дозы деутетрабеназина, если переход не приводит, по крайней мере, к поддержанию контроля над хорей и начальная суточная доза является переносимой.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения способ дополнительно включает:

е) примерно через одну неделю повторение стадий с) и d) у тех людей, у которых аномальные произвольные движения снижены и суточное количество деутетрабеназина хорошо является переносимым.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения способ заключается в снижении количества деутетрабеназина на 6 мг/сутки до последующего суточного количества у тех людей, у которых любое последующее суточное количество является непереносимым. Причем способ дополнительно включает повторение этапа е) до тех пор, пока степень контроля аномальных произвольных движений не станет адекватной, а суточное количество деутетрабеназина переносимым.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальная суточная доза составляет 6 мг и вводится одной дозой.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное суточное количество деутетрабена-

зина составляет 6, 12, 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий:

с) примерно через одну неделю определение степени контроля над аномальными произвольными движениями, достигаемой с помощью начальной суточной дозы деутетрабеназина, и переносимости начальной суточной дозы деутетрабеназина; и

д) увеличение суточной дозы деутетрабеназина на 6 мг/сутки до последующей суточной дозы у тех людей, у которых переход не приводит, по крайней мере, к поддержанию контроля над хореей и начальная ежедневная сумма терпимая.

Причем последующее суточное количество составляет 12, 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий:

е) примерно через одну неделю повторение шагов с) и д) у тех пациентов, у которых уменьшились аномальные произвольные движения и суточная доза деутетрабеназина терпимая.

При этом предпочтительно, когда суточная доза составляет 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий повторение этапа е) до тех пор, пока степень контроля над аномальными произвольными движениями не станет адекватной, а суточная доза деутетрабеназина переносимой. Причем общая максимальная суточная доза составляет 48 мг или общая максимальная суточная доза составляет 36 мг.

При этом предпочтительно, когда человек одновременно получает сильный ингибитор CYP2D6. В частности, сильным ингибитором CYP2D6 является флуоксетин, пароксетин, бупропион, хинидин, цинакалцет или ритонавир, наиболее предпочтительно сильный ингибитор CYP2D6 представляет собой пароксетин, флуоксетин или бупропион.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 12,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 25 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 12 мг.

При этом начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 6 мг, а вторая доза составляет 6 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 37,5 мг, а начальное общее суточное количество увеличивается на 6 мг/день до последующего суточного количества деутетрабеназина, равного 18 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 9 мг, а вторая доза составляет 9 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 50 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 24 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 12 мг, а вторая доза составляет 12 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 62,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 30 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 15 мг, а вторая доза составляет 1,5 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 75 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 36 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 18 мг, а вторая доза составляет 18 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 87,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 42 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 21 мг, а вторая доза составляет 21 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения суточное количество тетрабеназина составляет 100 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 48 мг.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 24 мг, а вторая доза составляет 24 мг.

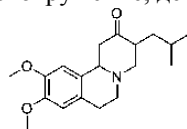
В некоторых воплощениях настоящего изобретения переход приводит, по меньшей мере, к сохранению контроля над хореей у человека.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6, 12, 18, 24, 30 или 36 мг. При этом предпочтительно, когда человек одновременно получает сильный ингибитор CYP2D6, который предпочтительно представляет собой флуоксетин, пароксетин, бупропион, хинидин, цинакалцет или ритонавир, наиболее предпочтительно пароксетин, флуоксетин или бупропион.

Соединения

Тетрабеназин (Nitoman, Xenazine, Ro 1-9569), 1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-диметокси-3-(2-метилпропил)-2Н-бензо[а]хинолин, представляет собой ингибитор везикулярного моноаминного переносчика 2 (VMAT2). Тетрабеназин обычно назначают для лечения болезни Хантингтона (Savani et al., Neurology 2007, 68 (10), 797, Kenney et al., Expert Review of Neurotherapeutics 2006, 6(1), 7-17). Тетрабена-

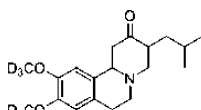
зин подвержен обширному окислительному метаболизму, включая О-деметилирование метоксигрупп, и гидроксильное изобутильной группы (Schwartz et al., Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 645-655). Побочные эффекты, связанные с введением тетрабеназина, включают нейролептический злокачественный синдром, сонливость, усталость, нервозность, тревогу, бессонницу, возбуждение, спутанность сознания, ортостатическую гипотензию, тошноту, головокружение, депрессию и паркинсонизм.



Тетрабеназин

Аналоги дейтерийобогащенного тетрабеназина

d6-Тетрабеназин (эквивалент, деутетрабеназин, SD-809 или DTBZ) представляет собой дейтерированный аналог тетрабеназина, который в настоящее время находится в стадии клинической разработки. US 8524733, US 20100130480 и US 20120003330.

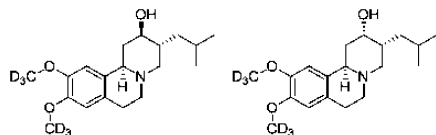


d6-Тетрабеназин

(RR,SS)-1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди(метокси-d3)-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[а]хинолизин-2-он

Во всех описанных в данном документе способах и композициях с использованием деутетрабеназина, деутетрабеназин можно вводить или включать в состав как часть фармацевтической композиции, где композиция имеет обогащение дейтерием по меньшей мере на 90% в каждом из положений, обозначенных D. В некоторых воплощениях композиция имеет обогащение дейтерием по меньшей мере на 95% в каждом из положений, обозначенных D. В некоторых воплощениях композиция имеет обогащение дейтерием не менее 98% в каждом из положений, обозначенных D.

У людей, как показано ниже, d6-тетрабеназин быстро и экстенсивно преобразуется в печени (подобно не обогащенному изотопно тетрабеназину) в основные активные метаболиты дигидротетрабеназина (HTBZ), называемые d6-α-HTBZ и d6-β-HTBZ (в виде смеси + и - изомеров), которые имеют структуры, представленные ниже (+ изомеры). Считается, что эти метаболиты задают клиническую эффективность.



d6-α-HTBZ

d6-β-HTBZ

Кинетический изотопный эффект дейтерия

Дейтерий (D) является естественным, нерадиоактивным, стабильным изотопом водорода (H), который содержит как протон, так и нейтрон в ядре. Присутствие нейтрона удваивает массу D по сравнению с H, что, в свою очередь, увеличивает частоту колебаний ковалентной связи CD по сравнению с ковалентной связью CH. Увеличение частоты колебаний ковалентной связи приводит к увеличению энергии активации, необходимой для разрушения этой связи, и, как следствие, к увеличению прочности связи. Эта повышенная сила ковалентной связи может в некоторых случаях изменять кинетику расщепления ковалентной связи, что приводит к так называемому кинетическому изотопному эффекту (КИЕ). При определенных специфических условиях, которые связаны с различными квантовомеханическими аспектами расщепления ковалентной связи, замена ковалентной связи CH на ковалентную связь CD может привести к значимому КИЕ дейтерия. Большой КИЕ дейтерия для лекарственного средства, который является субстратом CYP450, может в некоторых случаях приводить к улучшению фармакокинетических параметров этого препарата, что может потенциально привести к дифференциации дейтерированных и недейтерированных лекарственных средств. Ковалентные связи CD в деутетрабеназине удовлетворяют ряду химических и биологических критериев, которые работают совместно, чтобы обеспечить КИЕ дейтерия, который достаточно велик, чтобы замедлить О-деметилирование активных метаболитов деутетрабеназина по сравнению с тетрабеназином. Важно отметить, что величину этого КИЕ дейтерия нельзя предвидеть априори, и, следовательно, невозможно заранее знать, приведет ли замена ковалентной связи CH в тетрабеназине на ковалентную связь CD к заметным и/или улучшенным биологическим различиям.

Деутетрабеназин или d6-тетрабеназин является ингибитором VMAT2.

В d6-тетрабеназине шесть атомов водорода заменяются атомами дейтерия, как показано на вышеприведенной фигуре. Имеются существенные доказательства того, что d6-тетрабеназин образует стабильные ковалентные связи и что его тридейтерометильная группа (-CD₃) представляет собой ковалентно связанный стабильный фрагмент без каких-либо различий или квалификаций этой связи по сравне-

нию с метильной группой (-CH₃).

Во-первых, ковалентную природу связи C-D можно установить с помощью спектроскопических методов, таких как инфракрасная (ИК) спектроскопия. Характерное ИК-поглощение валентных колебаний C-D примерно в интервале 2000-2300 см⁻¹ (Miller and Corcelli, 2009), которое часто используется исследователями в качестве сайт-специфических и непертурбативных зондов для исследований белка (Miller and Corcelli, 2009; Zimmermann et al., 2011). d6-Тетрабенезин имеет отчетливые ИК-поглощения при 2060-2250 см⁻¹, которые относятся к валентным колебаниям C-D. Эти полосы поглощения отсутствуют в ИК-спектре недеутерированной формы тетрабенезина.

Во-вторых, d6-тетрабенезин не является солевой формой тетрабенезина. Масс-спектр деутетрабенезина демонстрирует протонированный молекулярный ион при m/z 324,18 [M+1]. Это согласуется с предсказанным массовым числом d6-тетрабенезина в виде неповрежденной молекулы.

В-третьих, атомы дейтерия в d6-тетрабенезине не обмениваются с водородом в нормальных физиологических условиях. pKa неконъюгированных алифатических СН-связей находится в диапазоне 45-50, что означает, что при равновесии отношение диссоциированных к недиссоциированным видам составляет менее чем 10-45. Для сравнения, СН-связи метоксигрупп тетрабенезина и, следовательно, CD-связи метоксигрупп d6-тетрабенезина еще менее кислые, причем значение pKa приближается к 50. Это означает, что необходимо увеличить pH водного раствора до более чем 45, прежде чем любой из атомов дейтерия в деутетрабенезине может начать обмен с атомами водорода.

Наконец, d6-тетрабенезин или деутетрабенезин вводили людям в клинических исследованиях и подвергали различным инкубациям *in vitro* с несколькими ферментативными процессами. Известные активные метаболиты, и последующие нижележащие метаболиты отслеживаются по инкубатам *in vitro* и/или в плазме человека методами LC/MS/MS. Эти метаболиты синтезировали и подтверждали содержание ожидаемых тридейтерометильных групп (-CD₃), подтверждающие, что ковалентные связи C-D в деутетрабенезине являются стабильными и переносятся в нижестоящие метаболиты деутетрабенезина. Деутетрабенезин имеет дифференцированный профиль фармакокинетики по сравнению с d0-тетрабенезином.

Из-за кинетического изотопного эффекта дейтерия (KIE) замена H на D в ковалентной связи СН в препарате с небольшой молекулой имеет потенциал для ослабления метаболизма препарата (Baillie, 1981), поскольку требует большей энергии для расщепления ферментами, такими как, например, изоферменты цитохрома P450 (CYP450). Величина KIE дейтерия варьирует в зависимости от природы разрушаемой связи C-H и того, является ли расщепление этой связи стадией, лимитирующей скорость окислительного метаболизма лекарственного средства изоферментом CYP.

Таким образом, путем ослабления метаболизма период полувыведения (t_{1/2}), экспозиция (AUC [площадь под кривой уровня в плазме от времени]) и пиковая концентрация в плазме (C_{max}) могут быть изменены относительно недеутерированной формы лекарственного средства (Kushner et al., 1999; Baillie, 1981). Замещение D на H в определенных положениях в лекарственном средстве также имеет потенциал для ослабления распада дейтерий-содержащих метаболитов дейтерированного исходного лекарственного средства. Многие дейтериевые замены ключевых окислительных метаболических сайтов не приводят к каким-либо эффектам; таким образом, эмпирические данные необходимы для определения того, имеет ли дейтерирование потенциально релевантные результаты *in vivo*. Тетрабенезин содержит многочисленные C-H-ковалентные связи, которые подвержены окислительному метаболизму ферментами CYP450. По всем вышеперечисленным причинам лекарство с более длительным периодом полужизни может привести к большей эффективности, лучшей безопасности и переносимости, улучшению качества жизни и потенциальной экономии средств в долгосрочной перспективе. Различные профили дейтерирования могут использоваться для (a) уменьшения или устранения нежелательных метаболитов, (b) увеличения периода полужизни родительского лекарственного средства, (c) уменьшения количества доз, необходимых для достижения искомого эффекта, (d) уменьшения количества доз, необходимых для достижения искомого эффекта, (e) увеличения образования активных метаболитов, если они образуются, (f) уменьшения образования вредных метаболитов в определенных тканях и/или (g) создания более эффективного лекарственного средства и/или более безопасного лекарственного средства для полифармации, независимо от того, является ли полифармация намеренной или нет. Подход дейтерирования продемонстрировал способность замедлять метаболизм тетрабенезина и уменьшать изменчивость между пациентами.

Сокращения и определения

Для облегчения понимания раскрытия, ряд терминов и сокращений, используемых в данном документе, определен ниже:

Все публикации и ссылки, приведенные в данном документе, явно включены в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме. Однако в отношении любых аналогичных или идентичных терминов, найденных как во включенных публикациях или источниках, и в явном виде, изложенных или определенных в этом документе, определения терминов или значения, явно изложенные в этом документе, будут контролироваться во всех отношениях.

Когда раскрываются диапазоны значений и используются обозначения "от n1... до n2" или "n1-n2", где n1 и n2 являются числами, тогда, если не указано иное, это обозначение предназначено для включе-

ния самих чисел и диапазонов между ними. Этот диапазон может быть интегральным или непрерывным между конечными значениями и включать их.

Термин "и/или" при использовании в списке из двух или более элементов означает, что любой из перечисленных элементов может использоваться сам по себе или в комбинации с любым одним или несколькими перечисленными элементами. Например, выражение "А и/или В" предназначено для обозначения одного или обоих из числа А и В, то есть только А, только В или А и В в комбинации. Выражение "А, В и/или С" предназначено для обозначения только А, только В, только С, А и В в комбинации, А и С в комбинации, В и С в комбинации или А, В и С в комбинации.

Термин "примерно", используемый в данном документе, когда он относится к измеряемой величине, такой как количество соединения, доза, время, температура и т.п., предназначен для охвата вариаций 20, 10, 5, 1, 0,5% или даже 0,1% от указанного количества.

Используемый в данном документе термин "патологический" относится к активности или признаку, которые отличаются от нормальной активности или признака.

Используемый в данном документе термин "патологическая мышечная активность" относится к мышечной активности, которая отличается от мышечной активности у здорового объекта. Патологическая активность может быть уменьшенной или увеличенной по сравнению с нормальной активностью. Увеличение мышечной активности может привести к чрезмерным патологическим движениям, чрезмерным нормальным движениям или их комбинации.

Термин "нежелательное явление" ("АЕ") означает любое нежелательное медицинское явление у пациента, которому вводили лекарственное средство, независимо от того, имеет ли оно причинную связь с этим лечением. Таким образом, нежелательное явление может быть любым нежелательным и непреднамеренным физическим признаком, симптомом или лабораторным параметром, который развивается или ухудшается по тяжести в ходе данного исследования, или значительным ухудшением исследуемого заболевания или любого сопутствующего заболевания, независимо от того, считаются ли они связанными с исследуемым лекарственным средством. Новое состояние или ухудшение ранее существующего состояния будут считаться нежелательным явлением. Стабильные хронические состояния (такие как артрит), которые имели место перед включением в исследование и не ухудшались во время этого исследования, не будут считаться нежелательными явлениями. Слабые АЕ - это те, которые не ограничивают деятельность объекта; умеренные АЕ - это те, которые вызывают некоторое ограничение обычной деятельности; и тяжелые АЕ это те, которые делают объект неспособным выполнять обычные действия.

"Связанное с лечением нежелательное явление" является нежелательным явлением, которое по мнению врача или клинициста связано с назначенным лекарственным средством. Такое определение следует понимать как часто не сводящееся к вопросу "да/нет", но может лежать на континууме, в котором более или менее вероятно, что АЕ связано с лечением, включая близость проявления события к введению дозы, исчезновение АЕ при прекращении приема или уменьшении дозы лекарственного средства и несостоятельности других факторов (например, ранее существовавших условий, факторов окружающей среды и т.д.), для объяснения АЕ.

Термин "ингибитор СYP2D6" относится к лекарственному средству, которое ингибирует СYP2D6, поэтому делает его недоступным для метаболизма других субстратных соединений; совместное введение лекарственного средства, метаболизируемого СYP2D6, вместе с ингибитором СYP2D6, должно проводиться с осторожностью и часто при уменьшенной дозировке, так как концентрация в плазме лекарственного средства часто будет присутствовать. Ингибиторы СYP2D6 включают амиодарон, целекоксиб, хлорохин, хлорпромазин, циметидин, циталопрам, кломипрамин, кодеин, деиавирдин, дезипрамин, декстропропаксифен, дилтиазем, доксорубин, энтакапон (высокая доза), флуоксетин, флуфеназин, флуваксамин, галоперидол, лабеталол, лобилин, ломустин, метадон, мибефрадил, моклобемид, нортулокселин, пароксетин, перфеназин, пропафенон, хинакрин, хинидин, ранитидин, рисперидон, ритонавир, сериндол, сертралин, тиоридазин, вальпроевую кислоту, венлафаксин, винбластин, винкристин, винорелбин и йохимбин. Сильные ингибиторы СYP2D6 включают флуоксетин, ароксетин, бупропион, хинидин, цинакальцет и ритонавир.

Термин "степень", используемый в данном документе в отношении контроля патологической мышечной активности или патологических произвольных движений (например, хорея), является синонимом "уровня".

Используемый в данном документе термин "расстройство", как правило, является синонимичным и взаимозаменяемым с терминами "заболевание", "синдром" и "состояние" (как в медицинском состоянии), поскольку все они отражают патологическое состояние организма человека или животного или одной из его частей, которая ухудшает нормальное функционирование, обычно проявляемое путем различия признаков и симптомов.

Термины "лечить" и "лечение" подразумевают облегчение или устранение расстройства или один или несколько симптомов, связанных с расстройством; или облегчение или устранение причины (причин) самого расстройства. При использовании в данном документе ссылка на "лечение" расстройства включает предотвращение.

Термины "предотвращать" и "предотвращение" относятся к способу задержки или исключения воз-

никновения расстройства; и/или его сопутствующих симптомов, препятствующему объекту приобретать расстройство или уменьшать риск приобретения расстройства.

Термины "переносимый" и "переносимость" относятся к количеству дейтерийзамещенного тетрабеназина (например, деутетрабеназина) или другого лекарственного средства (например, замещенного дейтерием ингибитора VMAT или валбаназина), которое приводит к низкой частоте нежелательных явлений, таких как сонливость, раздражительность, усталость, рвота и тошнота у пациентов, и когда нежелательные явления не приводят к уменьшению дозы дейтерийзамещенного тетрабеназина или другого лекарственного средства, в временной приостановке приема дейтерийзамещенного тетрабеназина или другого лекарственного средства или к отмене дейтерийзамещенного тетрабеназина или другого лекарственного средства. Дейтерий-замещенный тетрабеназин также считается переносимым, если какие-либо основные симптомы, такие как депрессия, тревога, суицидальность, паркинсонизм у пациентов с заболеваниями или состояниями, такими как болезнь Хантингтона, поздняя дискинезия или синдром Туретта, не ухудшаются. Переносимый и переносимость также должны относиться к такому количеству деутетрабеназина (или другого лекарственного средства, если это применимо), которое не требует нисходящей коррективки в обычной (например, ежедневной) дозе или к приостановке приема дозы, например, из-за нежелательных явлений. Переносимое количество может варьировать между объектами и также в пределах объекта в течение болезни или курса лечения.

Термин "адекватный", используемый в данном документе в отношении контроля патологической мышечной активности или патологических произвольных движений (например, хореи) у объекта, относится к уровню контроля, который является наблюдаемым и удовлетворительным для объекта. Клиницист, исследователь, в консультации с объектом определит, когда был достигнут адекватный уровень контроля патологической мышечной активности или патологических произвольных движений (например, хореи). Как правило, адекватность уровня контроля патологической мышечной активности или патологических произвольных движений, обеспечиваемого количеством лекарственного средства, будет зависеть от переносимости этого количества и часто будет максимальной переносимой величиной, которая дает наблюдаемое увеличение контроля ("оптимальное" количество). Количество деутетрабеназина может увеличиваться еженедельно при адекватном контроле хореи, при этом объект испытывает протокол, определяющий "клинически значимое" нежелательное явление (определенное как связанное с исследуемым лекарственным средством) как либо а) умеренное, либо тяжелое по интенсивности, или б) соответствующее критериям серьезного неблагоприятного события (SAE), либо достигается максимальная допустимая доза. Адекватный уровень может варьировать между объектами, и также в пределах объекта течение болезни или курса лечения.

Фразы "улучшать", "улучшенный", "уменьшать", "уменьшенный" и т.д., используются в отношении уровня, степени или количества, с помощью которого некоторое качество уменьшается, улучшается и т.д. у объекта или объектов путем лечения соединением, по сравнению с объектом или объектами без лечения. В ином случае, если это явно указано, эти фразы могут быть по сравнению с объектом или объектами, получавшими стандартное лечение. Такие меры могут быть сделаны посредством ссылки на соответствующую шкалу или оценку, известную в данной области (см., например, примеры, приведенные в данном документе, для шкал конечной точки расстройство-контроль и/или расстройство-устранение, и шкал Ликерта).

Термин "патологическое произвольное движение", при использовании в данном документе, включает произвольные движения, связанные с двигательными расстройствами.

Термин "объект" относится к животному, включая, без ограничения указанным, примата (например, человека, обезьян, шимпанзе, горилл и т.п.), грызунов (например, крыс, мышей, песчанок, хомячков, хорьков и т.п.), зайцеобразных, свиней (например, свиней, миниатюрных свиней), лошадь, собаку, кошку и т.п. Термины "объект" и "пациент" используются взаимозаменяемо в данном отношении относительно, например, объекта млекопитающего, такого как пациент-человек.

GTS-QOL состоит из двух частей. Первая часть - это, как правило, двадцать семь вопросов оценки различных аспектов того, как тики влияют на жизнь объекта, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале: нет проблемы, небольшая проблема, умеренная проблема, отчетливая проблема или серьезная проблема. Субшкалы, сочетающие некоторые из этих аспектов, могут быть сфокусированы, например, на субшкале физической активности/активности повседневной жизни (ADL). Вторая часть - это простой рейтинг удовлетворенности жизни объекта, где 100 чрезвычайно удовлетворен и 0 крайне неудовлетворен.

Шкала оценки физического функционирования SF-36. SF-36 представляет собой краткое исследование в области здравоохранения с 36 вопросами, используемыми для оценки качества жизни, связанного со здоровьем (Ware, 1996). SF-36 была полезна для сравнения конкретных популяций и сравнения относительного бремени различных заболеваний. Оценка SF-36, которую проводили у HD-пациентов, показала, что обладает надежной достоверностью конструкции и надежностью теста-повторения, и способно отличать контроли, связанные с возрастом, и нормативные данные по шкале физического функционирования из 10 пунктов (Ho, 2004). В ходе исследования была проведена полная оценка SF-36, шкалу физического функционирования (также известную как PF-10) анализировали в качестве вторичной конеч-

ной точки. Шкала физического функционирования представляет собой подмножество из 10 пунктов SF-36, в которых рассматриваются воспринимаемые объектом связанные с здоровьем ограничения в физической активности. Оценка физического функционирования SF-36 - это шкала из 10 пунктов, с помощью которой объекты оценивают свою способность осуществлять обычную физическую активность, такую как ходьба, подъем по лестнице, купание или одевание. Учитывая, что хорея может помешать основным двигательным навыкам, походке и ходьбе, не является неожиданным, что объекты с более ослабленной функцией получают большую пользу от этого показателя.

Общее клиническое впечатление пациента с синдромом Туретта о тяжести заболевания (TS-PGIS) представляет собой новую пятибалльную шкалу, в которой 1 указывает на отсутствие тиков, 2 указывает на слабые тики (не тревожные, заметные или мешающие повседневной жизни), 3 указывает на умеренные тики (могут быть тревожными, заметными и иногда вмешивающимися в повседневную жизнь), 4 указывает на заметные тики (очень тревожные, заметные и вмешивающиеся в повседневную жизнь), а 5 указывает на тяжелые тики (крайне тревожные, всегда заметные и мешающие большинству повседневных занятий).

Интервал без тиков - это пятибалльная шкала, в которой 1 указывает на интервал по меньшей мере один день после последнего тика, 2 указывает на интервал от 6 ч до менее чем одного дня с момента последнего тика, 3 указывает на интервал между 1 ч и менее чем 6 ч после последнего тика, 4 указывает на интервал между 5 мин до менее чем 1 ч после последнего тика, а 5 означает менее 5 мин после последнего тика.

TS-CGI - это семибалльная шкала, оцениваемая врачом, в которой 1 указывает на нормальные или отсутствующие тики, 2 указывает на то, что тики могут присутствовать или не присутствовать, 3 указывает на умеренные, наблюдаемые моторные и/или фонические тики, которые могут быть заметными или не заметными, не будут привлекать внимание к индивидууму и не связаны с расстройством или ухудшением, 4 указывает на умеренные наблюдаемые моторные и/или фонические тики, которые всегда будут заметны, привлекают внимание к человеку и могут быть связаны с некоторым расстройством или ухудшением, 5 указывает на заметные, чрезмерные моторные и/или фонические тики, которые являются деструктивными, всегда привлекают внимание к индивидууму и всегда связаны со значительным расстройством или ухудшением, 6 указывает на тяжелые, крайне чрезмерные моторные и/или фонические тики, которые являются деструктивными, всегда привлекают внимание к индивидууму и связаны с травмой или невозможностью выполнять повседневные функции, а 7 - экстремальные, инвалидизирующие тики.

YGTSS представляет собой комплексную оценку различных аспектов и серьезности моторных и фонических тиков. В одном аспекте каждая из пяти категорий - число, частота, интенсивность, сложность и интерференция - оценивается от 0 до 5 как для моторных, так и для фонических тиков, создавая шкалу степени тяжести тиков от 0 до 25 для каждой из шкалы тяжести фонических тиков (VTSS) и шкалы тяжести моторных тиков (MTSS). В совокупности они включают шкалу оценки общей тяжести тиков (TTS). Отдельно ухудшение жизни пациента оценивается по шкале от 0 до 50, при этом 0 указывает на отсутствие ухудшения, 10 является минимальным, 20 - умеренным, 30 - умеренным, 40 - отмеченным и 50 - тяжелым ухудшением, что дает шкалу ухудшения. Когда к шкале TTS добавляется шкала ухудшения, это составляет полную шкалу глобальной тяжести состояния (GSS) из YGTSS.

Общая оценка динамики состояния пациента синдромом Туретта (TS-PGIC) представляет собой семибалльную шкалу, в которой -3 указывает на очень плохое, -2 указывает на достаточно плохое, -1 указывает на минимально плохое, 0 указывает на отсутствие изменений, 1 указывает на минимально улучшенное, 2 указывает на значительное улучшенное, и 3 указывает на сильное улучшение.

GTS-QOL состоит из двух частей. Первая часть - это, как правило, двадцать семь вопросов оценки различных аспектов того, как тики влияют на жизнь объекта, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале: отсутствие проблем, небольшая проблема, умеренная проблема, заметная проблема или серьезная проблема. Вторая часть - это простой рейтинг удовлетворенности жизни объекта, где 100 чрезвычайно удовлетворен и 0 крайне неудовлетворен.

Интервал без тиков - это пятибалльная шкала, в которой 1 указывает на интервал по меньшей мере один день после последнего тика, 2 указывает на интервал от 6 ч до менее чем одного дня с момента последнего тика, 3 указывает на интервал между 1 ч и менее чем 6 ч после последнего тика, 4 указывает на интервал между 5 мин до менее чем одного часа после последнего тика, а 5 означает менее 5 мин после последнего тика.

Термин "VMAT2" относится к везикулярному переносчику 2 моноаминов, интегральному мембранному белку, который действует для переноса моноаминов, в частности нейромедиаторов, таких как допамин, норадреналин, серотонин и гистамин, из клеточного цитозоля в синаптические везикулы.

Термин "VMAT2-опосредованное расстройство" относится к расстройству, которое характеризуется патологической активностью VMAT2. VMAT2-опосредованное расстройство может быть полностью или частично опосредовано путем модуляции VMAT2. В частности, VMAT2-опосредованное расстройство представляет собой такое, при котором ингибирование VMAT2 приводит к некоторому влиянию на основное расстройство, например, введение ингибитора VMAT2 приводит к некоторому улучшению по меньшей мере у некоторых из пациентов, которых подвергают лечению.

Термин "ингибитор VMAT2", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" относится к способности описанного в данном документе соединения изменять функцию VMAT2. Ингибитор VMAT2 может блокировать или уменьшать активность VMAT2 путем образования обратимой или необратимой ковалентной связи между ингибитором и VMAT2 или путем образования нековалентно связанного комплекса. Такое ингибирование может проявляться только в конкретных типах клеток или может зависеть от конкретного биологического события. Термин "ингибитор VMAT2", "ингибировать VMAT2" или "ингибирование VMAT2" также относится к изменению функции VMAT2 за счет уменьшения вероятности того, что образуется комплекс между VMAT2 и природным субстратом.

Соединения, раскрытые в данном документе, могут существовать в виде терапевтически приемлемых солей. Используемый в данном документе термин "терапевтически приемлемая соль" представляет собой формы соли или циттерийонные формы раскрытых в данном документе соединений, которые являются терапевтически приемлемыми, как определено в данном документе. Соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или отдельно путем взаимодействия соответствующего соединения с подходящей кислотой или основанием. Терапевтически приемлемые соли включают кислоты и основные аддитивные соли.

Подходящие кислоты для применения при получении фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения указанным, уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, борную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламиную кислоту, циклогексансульфаминовую кислоту, додецилсерную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентициновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксо-глутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромоводородную кислоту, хлороводородную кислоту, иодоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (\pm)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (\pm)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфокилоту, нафталин-1,5-дисульфокилоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротиновую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, перхлорную кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, сахариную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфокилоту, ундециленовую кислоту и валериановую кислоту.

Подходящие основания для применения при получении фармацевтически приемлемых солей, включая, без ограничения указанным, неорганические основания, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид цинка или гидроксид натрия; и органические основания, такие как первичные, вторичные, третичные и четвертичные, алифатические и ароматические амины, включая L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, деанол, диэтанолламин, этиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этаноламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, пиридин, хинуклидин, хинолин, изохинолин, вторичные амины, триэтанолламин, триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиэтил)-1,3-пропандиол и трометамин.

Хотя возможно, что соединения по настоящему изобретению можно вводить в качестве исходного химического соединения, также можно предоставить их в виде фармацевтической композиции. Соответственно, в данном документе представлены фармацевтические композиции, которые включают одно или несколько определенных соединений, описанных в данном документе, или одну или несколько фармацевтически приемлемых солей, пролекарств или их сольватов вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно одним или несколькими другими терапевтическими ингредиентами. Правильный состав зависит от выбранного пути введения. Могут быть использованы любые из известных методов, носителей и вспомогательных веществ в виде подходящих и подразумеваемых в данной области техники; например, в Remington's Pharmaceutical Sciences. Раскрытые в данном документе фармацевтические композиции могут быть изготовлены любым способом, известным в данной области, например, с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или прессования. Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, включая замедленное, продолжительное, продленное, пролонгированное, длительное, контролируемое, ускоренное и быстрого, целевого, запрограммированного высвобождения и лекарственной формы, удерживаемой в желудке. Эти лекарственные формы могут быть получены в со-

ответствии с обычными способами и методами, известными специалистам в данной области (Композиции включают подходящие для перорального, парентерального (в том числе подкожного, внутрикожного, внутримышечного, внутривенного, внутрисуставного и интрамедуллярного), внутрибрюшинного, трансмукозального, трансдермального, ректального и местного (включая дермальное, буккальное, подъязычное и внутриглазное) введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Композиции могут быть удобно представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Как правило, эти способы включают стадию объединения соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически соли, пролекарства или сольвата ("активный ингредиент") с носителем, который включает один или несколько вспомогательных ингредиентов. В общем, композиции получают путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или и теми и другими, с последующим, при необходимости, формованием продукта в искомый состав.

Составы соединений, описанных в данном документе, подходящих для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии типа масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болуса, электуария или пасты.

Фармацевтические составы, которые могут быть использованы перорально, включают таблетки, твердые капсулы из желатина, и мягкие герметичные капсулы из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Таблетки могут быть изготовлены путем прессования или формования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента в свободно текучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими агентами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. Таблетки могут быть необязательно покрыты или изготовлены с линией разлома и могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение активного ингредиента из них. Все составы для перорального введения должны быть в дозах, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы. Ядра драже могут быть предоставлены с подходящими покрытиями. Для этой цели могут быть использованы концентрированные растворы сахара, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбопол гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаки и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям для таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

Соединения могут быть приготовлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем введения болуса или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать формообразующие агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в виде порошка или в лиофилизированном состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевой или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Разовые инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Составы для парентерального введения включают водные и неводные (маслянистые) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические и растворенные вещества, которые делают препарат изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло или синтетические эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, сорбит или декстран. Необязательно, суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или агенты, которые увеличивают растворимость соединений, чтобы обеспечить получение высококонцентрированных раство-

ров.

В дополнение к составам, описанным ранее, соединения также могут быть приготовлены в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия могут вводиться путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения могут быть составлены с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде малорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

Для трансбуккального или подъязычного введения композиции могут принимать форму таблеток, лепешек, пастилок или гелей, приготовленных обычным способом. Такие композиции могут включать активный ингредиент на ароматизированной основе, такой как сахароза и аравийская камедь или трагакант.

Соединения могут также быть составлены в виде ректальных композиций, таких как суппозитории или микроклизмы с удержанием, например, содержащие обычные основы для суппозитория, такие как масло какао, полиэтиленгликоль или другие глицериды.

Определенные соединения, раскрытые в данном документе, могут вводиться местно, то есть путем несистемного введения. Это включает применение соединения, раскрытого в данном документе, снаружи эпидермиса или щечной полости, и инстилляции такого соединения в ухо, глаз и нос, так чтобы соединение существенно не проникало в кровоток. Напротив, системное введение относится к пероральному, внутривенному, внутривенному, внутривенному и внутримышечному введению.

Составы, подходящие для местного введения, включают жидкие или полужидкие препараты, подходящие для проникновения через кожу в место воспаления, такие как гели, линименты, лосьоны, кремы, мази или пасты и капли, подходящие для введения в глаз, ухо или нос.

Для введения путем ингаляции соединения могут быть доставлены с помощью инсуффлятора, распылительных упаковок под давлением или других удобных способов доставки спрея-аэрозоля. Упаковки под давлением могут содержать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением дозированная единица может быть определена с помощью клапана для доставки отмеренного количества. В ином случае, для введения путем ингаляции или инсуффляции соединения по изобретению могут принимать форму сухой порошковой композиции, например, порошковой смеси соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. Порошковая композиция может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в капсулах, картриджах, желатиновых или блистерных упаковках, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или инсуффлятора.

Предпочтительными стандартными лекарственными препаратами являются композиции, содержащие эффективную дозу, как указано ниже, или ее соответствующую фракцию активного ингредиента.

Соединения могут вводиться перорально или путем инъекций в дозе от 0,1 до 500 мг/кг в сутки. Диапазон доз для взрослых людей обычно составляет от 5 мг до 2 г/сутки. Таблетки или другие формы предоставления, которые обеспечивают в дискретных единицах, могут удобным образом содержать количество одного или нескольких соединений, которое является эффективным при такой дозировке или является кратным ей, например, единицы, содержащие от 5 до 500 мг, обычно примерно 10, 200 мг.

Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с материалами-носителями для получения однократной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, который подлежит лечению, и конкретного способа введения.

В некоторых воплощениях раскрытые в настоящем документе соединения могут быть составлены или введены с использованием любых составов и способов, раскрытых в заявке на патент США № 14/030322, поданной 18 сентября 2013 г., которая включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

Соединения могут быть введены с помощью различных способов, например перорально, местно или путем инъекций. За точное количество соединения, вводимого пациенту, будет отвечать лечащий врач. Конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диеты, время введения, способ введения, скорость экскреции, лекарственную комбинацию, точное расстройство, которое подвергается лечению, и его тяжесть. Кроме того, способ введения может варьироваться в зависимости от расстройства и его тяжести.

В случае, когда состояние пациента не улучшается, то по усмотрению врача введение соединений может проводиться хронически, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всего срока жизни пациента, чтобы улучшить или иным образом контролировать или ограничить симптомы расстройства пациента.

В случае, когда состояние пациента улучшается, по усмотрению врача введение соединений может осуществляться непрерывно или может временно приостанавливаться на определенный период времени (то есть "лекарственные каникулы").

После улучшения состояния пациента в случае необходимости вводится поддерживающая доза.

Впоследствии дозировка или частота введения, или и то и другое, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором улучшенное состояние сохраняется. Однако пациентам может требоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом повторении симптомов.

В настоящем документе раскрыты способы лечения VMAT2-опосредованного расстройства, включающие введение объекту, имеющему или предположительно имеющему такое расстройство, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарственного средства.

VMAT2-опосредованные расстройства включают, но не ограничиваются этим, хронические гиперкинетические двигательного расстройства, болезнь Хантингтона, гемибаллизм, старческую хорею, тиковые расстройства, позднюю дискинезию, дистонию, синдром Туретта, депрессию, злокачественное новообразование, ревматоидный артрит, психоз, рассеянный склероз, астму, и/или любое расстройство, которое может уменьшаться, ослабляться или предотвращаться путем введения ингибитора VMAT2.

Также в настоящем документе раскрыты способы лечения патологической мышечной активности, патологических произвольных движений или двигательных расстройств, включающие введение объекту, имеющему или предположительно имеющему такое расстройство, терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, или пролекарственного средства.

Двигательные расстройства включают акаизию, акинезию, атаксию, атетоз, баллизм, брадикинезию, церебральный паралич, хорею, кортикобазальную дегенерацию, дискинезию (например, пароксизмальную), дистонию (общую, сегментальную, очаговую), включая блефароспазм, графоспазм (лимбическую дистонию), гортанную дистонию (спазматическая дисфония) и оромандибулярную дистонию, эссенциальный тремор, гениоспазм, наследственную спастическую параплегию, болезнь Хантингтона, множественную системную атрофию (синдром Шая Дрейджера), миоклонус, болезнь Паркинсона, леводопа-индуцированную дискинезию болезни Паркинсона, паркинсонизм, прогрессирующий супрануклеарный паралич, синдром беспокойных ног, синдром Ретта, спастическую кривошею (цервикальная дистония), постинсультную спастичность, церебральный паралич, рассеянный склероз, повреждение спинного мозга или головного мозга, расстройство стереотипического движения, стереотипию, хорею Сиденхама, синкинез, позднюю дискинезию, тики, синдром Туретта и болезнь Вильсона.

Уровни в плазме соединения, описанного в настоящем документе, или его метаболитов, могут быть измерены с использованием способов, описанных Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950; Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1989, 493(2), 392-7; Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* 1966, 15(5), 645-55; Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* 1987, 15(2), 250-5; Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1981, 226(1), 175-82; и в любых публикациях, упомянутых там или с использованием любых модификаций, сделанных на их основе.

Примеры изоформ цитохрома P450 у объекта млекопитающего включают, но не ограничиваются ими, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 и CYP51.

Примеры изомеров моноаминоксидазы у объекта млекопитающего включают, но не ограничиваются ими, MAOA и MAOB.

Ингибирование изоформы цитохрома P450 измеряют по методу Ko et al. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 49, 343-351). Ингибирование изоформы MAOA измеряют по методу Weyler et al. (*J. Biol. Chem.* 1985, 260, 13199-13207). Ингибирование изоформы MAOB измеряют по методу Uebelhack et al. (*Pharmacopsychiatry*, 1998, 31, 187-192).

Примеры полиморфно-экспрессированных изоформ цитохрома P450 у объекта млекопитающего включают, но не ограничиваются ими, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6.

Метаболические активности микросом печени, изоформ цитохрома P450 и изоформ моноаминоксидазы измеряют способами, описанными в настоящем документе.

Примеры улучшенных результатов по контролю расстройства и/или по устранению расстройства или улучшенные клинические эффекты включают, но не ограничиваются ими:

- b) улучшенные показатели унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS);
- c) улучшенные показатели шкалы оценки общей максимальной хорей (TMC) UHDRS;
- d) улучшенные показатели шкалы оценки общей двигательной активности (TMS) UHDRS;
- e) улучшенные показатели шкалы оценки общего впечатления пациента о динамике состояния (PGIC);
- f) улучшенные показатели шкалы оценки клинического общего впечатления о динамике состояния (CGIC);
- g) улучшенные показатели унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона, включая оценку дизартрии;

- h) улучшенные показатели шкалы патологического произвольного движения (AIMS);
- i) улучшенные показатели шкалы Гоеца (Goetz) оценки дискинезии;
- j) улучшенные показатели унифицированной шкалы оценки дискинезии;
- k) улучшенные показатели вопросника PDQ-39 о болезни Паркинсона;
- l) улучшенные показатели шкалы оценки общей дискинезии приматов;
- m) улучшенные показатели шкалы оценки равновесия Берга;
- n) улучшенные показатели шкалы SF-36 оценки физического функционирования;
- o) пониженные показатели госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии (HADS);
- p) пониженные показатели колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C-SSRS);
- q) улучшенные показатели вопросника о нарушении глотания (SDQ);
- r) улучшенные (пониженные) показатели шкалы Барнса оценки акатии (BARS);
- s) пониженные показатели шкалы оценки сонливости Эпворта (ESS);
- t) улучшенный показатель модифицированной шкалы оценки краниальной и сервикальной дистонии 24 (CDQ-24);
- u) Монреальская когнитивная оценка (МОК);
- v) улучшенные показатели Йельской глобальной шкалы оценки тяжести тиков (YGTSS), включая оценку тяжести моторных тиков, тяжести вокальных тиков, ухудшение тяжести общих тиков (TTS) и оценку общей тяжести (GSS);
- w) улучшенный (пониженный) показатель тяжести совокупных тиков (TTS);
- x) улучшенные показатели оценки общего клинического впечатления о синдроме Туретта (TS-CGI);
- y) улучшенные показатели оценки общего впечатления пациента о тяжести синдрома Туретта (TS-PGIS);
- z) Опросник 2 оценки детской депрессии (CDI-2, версии для родителей и самоотчеты);
- aa) Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений среди детей (C-SSRS);
- bb) Шкала Йеля-Брауна оценка детских обсессивно-компульсивных расстройств (CY-BOCS);
- cc) Синдром Жюль де ла Туретта - качество жизни (GTS-QOL), включая оценку субшкалы ежедневных физических/активностей, общий показатель удовлетворенности жизнью, измеряемый визуальной аналоговой шкалой (VAS), субшкала психологической оценки, субшкала обсессивно-компульсивной оценки и/или оценка ее когнитивной субшкалы.

Примеры диагностических конечных точек гепатобилиарной функции включают, но не ограничиваются ими, аланинаминотрансферазу ("ALT"), сывороточную глутамат-пируваттрансаминазу ("SGPT"), аспартатаминотрансферазу ("AST" или "SGOT"), отношения ALT/AST, ("ALP"), уровни аммиака, билирубин, гамма-глутамилтранспептидаза ("GGTP", " γ -GTP" или "GGT"), лейцин-аминопептидаза ("LAP"), биопсию печени, ультрасонографию печени, ядерное сканирование печени, 5'-нуклеотидаза и белок крови. Гепатобилиарные конечные точки сравниваются с указанными нормальными уровнями, как указано в "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4th edition, Mosby, 1999. Эти анализы проводятся аккредитованными лабораториями в соответствии со стандартным протоколом.

Помимо того, что они полезны для лечения человека, некоторые соединения и составы, описанные в настоящем документе, также могут быть полезны для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных, включая млекопитающих, грызунов и тому подобных. Более предпочтительные животные включают лошадей, собак и кошек.

Общие синтетические методы получения соединений

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены способами, известными специалисту в данной области и его рутинными модификациями, и/или следующими процедурами, аналогичными описанным в US 20100130480 (пункты [0012]-[0121]), US 20120003330 (пункты [0010]-[0062]), WO 2005077946; WO 2008/058261; EP 1716145; Lee et al., J. Med. Chem., 1996, (39), 191-196; Kilbourn et al., Chirality, 1997, (9), 59-62; Boldt et al., Synth. Commun., 2009, (39), 3574-3585; Rishel et al., J. Org. Chem., 2009, (74), 4001-4004; DaSilva et al., Appl. Radiat. Isot., 1993, 44 (4), 673-676; Popp et al., J. Pharm. Sci., 1978, 67 (6), 871-873; Ivanov et al., Heterocycles 2001, 55 (8), 1569-1572; US 2830993; US 3045021; WO 2007130365; WO 2008058261, которые полностью включены в настоящий документ, и ссылки, приведенные там, и их обычные модификации.

Изотопный водород может быть введен в соединение, как описано в настоящем документе, синтетическими методами, в которых используются дейтерированные реагенты, посредством чего степень включения заранее определена; и/или методами обмена, где степень включения определяется условиями равновесия и может сильно варьироваться в зависимости от условий реакции. Синтетические методы, в которых тритий или дейтерий непосредственно и конкретно вставлены с помощью тритийированных или дейтерированных реагентов с известным изотопным содержанием, могут давать высокую представленность трития или дейтерия, но могут быть ограничены требуемой химией. С другой стороны, методы обмена могут приводить к более низкому включению трития или дейтерия, часто с распределением изотопа на многих участках молекулы.

В некоторых воплощениях конкретные примеры соединений по настоящему изобретению включают соединение, выбранное из перечня, описанного в параграфе [0122] US 20100130480 и в параграфе

[0163] US 20120003330, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Изменения в метаболических свойствах *in vitro* некоторых из соединений, описанных в настоящем документе, по сравнению с их не обогащенными изотопно аналогами и способами определения таких изменений, описаны в параграфе [0125] US 20100130480 и параграфах [0165]-[0185] - US 20120003330, которые включены в настоящий документ путем ссылки.

Составы

Соединения могут быть включены в состав для применения в схемах дозирования и способах, раскрытых в настоящем документе, с помощью способов, известных в данной области, например, как описано в US 2014/336386. Примеры этих составов приведены ниже.

15 мг d6-тетрабензазин гастроэрозивный с замедленным высвобождением (малая таблетка) (Состав А). В табл. 1 ниже раскрыты элементы для 350 мг общей массы гастроэрозивного гранулированного состава таблетки, содержащей 15 мг (RR, SS) 1,3,4,6,7,11b-гексагидро-9,10-ди (метокси-d3)-3-(2-метилпропил)-2H-бензо[a]хинолизин-2-он.

Таблица 1

материал	мг/таб	%
d ₆ -тетрабензазин (измельченный)	15,0	4,3
Порошок маннита	185,4	53,0
Микрокристаллическая целлюлоза	61,8	17,7
PVP K29/32	14,0	4,0
Tween 80 (Полисорбат 80)	3,8	1,1
Manngem® EZ (маннит, высушенный распылительной сушкой)	31,5	9,0
POLYOX® N60K	35,0	10,0
Стеарат магния	3,5	1,0
Итоговые:	350,0	100,0

d6-тетрабензазин (измельченный) объединяли вместе с порошком Маннита, микрокристаллической целлюлозой, PVP K29/32 и Tween 80 (Полисорбат 80) в грануляторе с большим усилием сдвига и изначально смешивали в сухом виде с высокой скоростью лопастной мешалки и измельчителя в течение 5 минут. При смешивании с высокой скоростью лопастной мешалки и низкой скоростью измельчителя, добавляли очищенную воду к перемешивающимся порошкам для гранулирования материала. Дополнительное смешивание и добавление воды с высокой скоростью лопастной мешалки и высокой скоростью измельчителя продолжали до тех пор, пока не будет достигнута желаемый результат грануляции. Полученный гранулят просеивали во влажном состоянии, чтобы разрушить любые крупные агломераты, и этот материал добавляли в сушилку с псевдооживленным слоем и сушили при температуре 60°C до достижения желаемого значения LOD (потери при высушивании). Высушенный материал просеивали через сито с сеткой #20 меш, а крупный материал измельчали до размера частиц менее 20 меш. Высушенный и отобранный по размеру материал объединяли с распыленным маннитом и POLYOX® N60K в диффузионном миксере (V-Blender), где он смешивался в течение 15 минут. Стеарат магния затем пропускали через сито 30 меш и добавляли к смешанному материалу в V-Blender. Содержимое затем пластифицировали в течение 3 минут и выгружали для компрессии таблетки. Используя роторный таблеточный пресс, снабженный пуансонами и матрицами желаемой формы и размера, пластифицированную смесь прессовали в таблетки с теоретической массой 350 мг.

7,5 мг d6-тетрабензазина гастроэрозивный с замедленным высвобождением (малая таблетка) (Состав А). В табл. 2 ниже раскрыты элементы таблетки для гастро-эрозивного гранулированного состава общей массой 350 мг, содержащей 7,5 мг d6-тетрабензазина. Тот же процесс, что описан в примере 1.

Таблица 2

материал	мг/таб	%
d ₆ -тетрабензазин (измельченный)	7,5	2,1
Порошок маннита	191,0	54,6
Микрокристаллическая целлюлоза	63,7	18,2
PVP K29/32	14,0	4,0
Tween 80 (Полисорбат 80)	3,8	1,1
Manngem EZ (маннит, высушенный распылительной сушкой)	31,5	9,0
POLYOX® N60K	35,0	10,0
Стеарат магния	3,5	1,0
Итоговые:	350,0	100,0

15 мг d6-тетрабензазин гастроретентивный с замедленным высвобождением (большая таблетка) (Состав В). В табл. 3 ниже раскрыты элементы таблетки гастроретентивного состава общей массы 700 мг, содержащей 15 мг d6-тетрабензазина. Гастроретентивная таблетка представляет собой удлиненную капсулу, имеющую размеры приблизительно 0,7087 дюйма по длине на 0,3071 дюйма по ширине, с округлыми концами с глубиной чашки 0,0540 дюйма на каждой противоположной стороне.

Таблица 3

Материал	мг/таб	%
d ₆ -тетрабензазин (измельченный)	15,0	2,1
Порошок маннита	357,5	51,1
Микрокристаллическая целлюлоза	119,0	17,0
PVP K29/32	26,0	3,7
Tween 80 (Полисорбат 80)	7,5	1,1
Manngem EZ (маннит, высушенный распылительной сушкой)	45,5	6,5
POLYOH® N60K	122,5	17,5
Стеарат магния	7,0	1,0
Итоговые:	700,0	100,0

7,5 мг d₆-тетрабензазин гастроретентивный состав с замедленным высвобождением (большая таблетка) (Состав В). В табл. 4 ниже раскрыты элементы таблетки гастроретентивного состава общей массы 700 мг, содержащей 7,5 мг d₆-тетрабензазина. Гастроретентивная таблетка представляет собой удлиненную капсулу, имеющую размеры примерно 0,7087 дюйма по длине на 0,3071 дюйма по ширине, с закругленными концами с глубиной чашки 0,0540 дюйма, на каждой противоположной стороне. Тот же процесс, что описан в примере 1. Но теоретическая масса сжатия составляет 700 мг.

Таблица 4

Материал	мг/таб	%
d ₆ -тетрабензазин (измельченный)	7,5	1,1
Порошок маннита	363,0	51,9
Микрокристаллическая целлюлоза	121,0	17,3
PVP K29/32	26,0	3,7
Tween 80 (Полисорбат 80)	7,5	1,1
Manngem® EZ (маннит, высушенный распылительной сушкой)	45,5	6,5
POLYOH® N60K	122,5	17,5
Стеарат магния	7,0	1,0
Итоговые:	700,0	100,0

6 мг Таблетка d₆-тетрабензазина немедленного высвобождения. В табл. 5 ниже раскрыты элементы таблетки немедленного высвобождения общей массы 125 мг, содержащей 6 мг d₆-тетрабензазина.

Таблица 5

Материал	мг/таб	%
d ₆ -тетрабензазин (измельченный)	6,0	4,8
Порошок маннита	75,0	60,0
Микрокристаллическая целлюлоза	25,0	20,0
Гликолят натрия крахмала	2,5	2,0
PVP K29/32	6,0	4,8
Tween 80 (Полисорбат 80)	1,0	0,8
Manngem® EZ (маннит, высушенный распылительной сушкой)	5,8	4,6
Гликолят натрия крахмала	2,5	2,0
Стеарат магния	1,2	1,0
Итоговые:	125,0	100,0

d₆-тетрабензазин (измельченный) объединяли вместе с порошком маннита, микрокристаллической целлюлозой, натрия крахмалгликолятом, PVP K29/32 и Tween 80 (Полисорбат 80) в грануляторе с высоким усилием сдвига и исходно смешивали в сухом виде с высокой скоростью лопастной мешалки и высокой скоростью измельчителя в течение 5 мин. При смешивании с высокой скоростью лопастной мешалки и низкой скоростью измельчения, очищенную воду добавляли к перемешивающимся порошкам для гранулирования материала. Дополнительное смешивание и добавление воды с высокой скоростью лопастной мешалки и высокой скоростью измельчителя продолжали до тех пор, пока не будет достигнута желаемый результат грануляции. Полученный гранулят просеивали во влажном виде, чтобы разрушить любые крупные агломераты, и этот материал добавляли в сушилку с псевдооживленным слоем и сушили при температуре 60°C до достижения желаемой LOD (потери при высушивании). Высушенный материал просеивали через сито с сеткой #20 меш, а крупный материал измельчали до размера частиц менее 20 меш. Высушенный и отобраный по размеру материал объединяли с высушенным распылением маннитом и натрийкрахмалгликолятом.

Во всех описанных в данном документе способах и композициях с использованием деутетрабензазина деутетрабензазин можно вводить или включать в состав в виде части фармацевтической композиции, как описано в табл. 1-5 выше.

Клинические испытания и результаты

First-HD

First-HD представляло собой рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное групповое исследование, предназначенное для оценки эффективности, безопасности и переносимости деутетрабензазина у пациентов с хореей, связанной с HD. Это испытание было проведено в Соединенных Штатах и Канаде в сотрудничестве с Исследовательской группой Хантингтона.

План исследования

Объектов в First-HD подвергали лечению деутетрабензазином или плацебо, начиная с 6 мг один раз

в день и титруя еженедельно до доз 24 мг два раза в день (общая суточная доза 48 мг в сутки). В общей сложности 90 объектов (по 45 в каждой группе) были включены в оценку в течение 13 недель. Объекты индивидуально титровали дозы до оптимальной дозы в течение периода до восьми недель, получали поддерживающую терапию в оптимальной дозе в течение четырех недель и были сняты с исследуемого препарата на последней неделе испытания.

Распределение объектов и демографические и исходные характеристики

Из 90 рандомизированных объектов 87 завершили исследование. Исследуемая популяция была типичной для объектов с хореей, связанной с HD. На начальном этапе средний возраст объектов составлял 53,7 года. Большинство объектов были белыми (92,2%) и мужчинами (55,6%). Средняя длина повтора CAG среди объектов популяции составляла 43,9. На исходном уровне средний показатель по шкале TMC составлял 12,7 во всей популяции (диапазон 8-19,5).

Конечные точки исследования и измерения

Первичной конечной точкой эффективности исследования было изменение относительно исходного уровня до поддерживающей терапии (среднее значений Недели 9 и Недели 12) по шкале оценки максимальной хореей UHDRS. Шкала общей максимальной оценки, или TMC, представляет собой основанную на данных клиницистов количественную оценку хореей в семи областях тела: лицо, рот/язык, туловище и четыре конечности, с более высокими показателями, представляющими более тяжелую хореей. Это та же конечная точка, которая была принята FDA, когда она рассмотрела и одобрила тетрабенезин в 2008 г. (NDA 21894).

Шкала оценки общей двигательной активности (TMS) UHDRS была определена в качестве дополнительной конечной точки эффективности в First-HD. TMS оценивает все моторные особенности HD, включая признаки, относящиеся к характерным моторным аномалиям, отличным от хореей, таким как дистония, походка, паркинсонизм и постуральная нестабильность.

Клиническую значимость изменения в показателе TMC оценивали с помощью четырех предварительно определенных вторичных конечных точек, которые оценивали изменения относительно исходного уровня до конца лечения (Неделя 12). Эти вторичные конечные точки были протестированы иерархически:

1. Эффективность лечения, основанная на общем впечатлении пациента о динамике состояния (PGIC);
2. Эффективность лечения, основанная на клиническом общем впечатлении о динамике состояния (CGIC);
3. Шкала физического функционирования SF-36 и
4. Равновесие, оцененное с помощью теста равновесия Берга (BBT).

PGIC и CGIC представляют собой вопросники с одним пунктом, в которых просят объект и исследователя, соответственно, оценить общие симптомы HD объекта в определенные визиты после начала терапии. В обеих оценках используется шкала Ликерта из 7 пунктов, с оценкой ответа от очень сильного ухудшения (-3) до очень сильного улучшения (+3) для оценки общего ответа на терапию. Пациентов и клиницистов спрашивали: "Что касается ваших (или объекта) общих симптомов болезни Хантингтона, как бы вы описали себя (или объекта) по сравнению с моментом непосредственно перед началом исследования лекарственного средства". Эффективность лечения в соответствии с этими шкалами определяли как оценку сильного улучшения или очень сильного улучшения на неделе 12. Субъекты, которые не имели ответа на Неделе 12, считались неудачами лечения.

Также наблюдали нежелательные явления (АЕ) и их потенциальная связь с лечением. Категории АЕ особого внимания включали те, которые, как известно, связаны с использованием тетрабенезина:

Психиатрические расстройства: бессонница, депрессия/возбужденная депрессия, нарушение сна, возбуждение, беспокойство, суицидальные мысли, компульсии, импульсивное поведение и расстройства сна;

Расстройства нервной системы: сонливость, головокружение, акатизия/беспокойство, когнитивные расстройства, слюнотечение, дискинезия, мигрень, головная боль, потеря сознания и синкопе (обморок);

Общие расстройства: раздражительность, усталость, нарушение походки, боль в груди и похмелье;

и

Желудочно-кишечные расстройства: диарея, сухость во рту, запоры, тошнота, боль в животе, диспепсия, частые нарушения кишечника, желудочно-кишечные боли, рвота, дисфагия, метеоризм и гиперсекреция слюны.

В дополнение к отчетам АЕ, оценочные шкалы использовали для мониторинга потенциальной субклинической токсичности из-за чрезмерного истощения моноаминов. Такие шкалы оценки безопасности использовали в программе разработки тетрабенезина. Эти шкалы, примененные в First-HD, включали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), колумбийскую шкалу оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS), опросник нарушения глотания (SDQ), унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона (пункт дизартрии) (UPDRS [дизартрия]), шкала акатизии Барнса (BARS) и шкала сонливости Эпворта (ESS). Кроме того, при ключевых визитах проводили UHDRS, которое включает в себя когнитивные, поведенческие и функциональные показатели.

Вопросник по нарушению глотания (SDQ) использовался проспективно для оценки нарушения глотания во время исследования, поскольку дисфагия является общей проблемой у пациентов с HD. Эта оценка из 15 пунктов была подтверждена у пациентов с болезнью Паркинсона и, как было показано, является чувствительным и точным инструментом для выявления пациентов с нарушениями глотания, возникающими из-за разных этиологии. SDQ рекомендован элементами общих данных Национального института неврологических расстройств и инсульта для оценки нарушения глотания при болезни Паркинсона, и, следовательно, он также имеет отношение к пациентам с HD, поскольку они могут иметь брадикинезию и другие симптомы паркинсонизма как часть их болезни.

Во время исследования наблюдали незначительные колебания жизненно важных признаков (артериальное давление, сердечный ритм, частота дыхания и температура).

Результаты

Средняя доза в конце периода лечения составляла 39,7 мг (SD 9,3 мг, диапазон 12-48 мг) в группе деутетрабеназина и 43,3 мг (7,6 мг, диапазон 12-48 мг) в группе плацебо. Средняя доза для 10 объектов группы деутетрабеназина с нарушенной функцией CYP2D6 (плохие метаболизаторы или сильные лекарственные средства, ингибирующие CYP2D6) составляла 34,8 мг (3,8 мг, диапазон 30-42 мг). Общий уровень соблюдения составил 94,1 и 95,1% для групп плацебо и деутетрабеназина соответственно.

Лечение деутетрабеназином приводило к улучшению всех конечных точек и уменьшению частоты нежелательных явлений. В приведенных ниже результатах DTBZ=Деутетрабеназин, CI=доверительный интервал (на основе t-распределения); SD=стандартное отклонение; метод наименьших квадратов и р-величина были получены из двухстороннего теста эффекта лечения и анализа ковариационной модели со сроком лечения и базовым показателем в виде ковариата.

Шкала общей максимальной оценки хореи (TMC). Лечение деутетрабеназином приводило к устойчивому улучшению максимального показателя хореи. Показатель TMC в данный момент времени определяется из пункта 12 UHDRS. Изменение TMC представляет собой разницу между значениями исходного уровня и поддерживающей терапии. Исходное значение - это среднее значений скрининга и дня 0, а значение поддерживающей терапии - среднее значение недели 9 и недели 12. Для первичной конечной точки объекты, получавшие деутетрабеназин, достигали значительного снижения на 2,5 единицы по показателю TMS относительно исходного уровня до поддерживающей терапии по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Это снижение максимальной хореи представляло собой снижение на 21 процентных пунктов по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Деутетрабеназин (DTBZ) вводили в количестве, составляющем приблизительно половину суточной дозы тетрабеназина. Таким образом, эффективность деутетрабеназина достигали примерно при половине суточной дозы тетрабеназина.

Таблица 6. Шкала оценки общей максимальной хореи - изменение от исходного уровня до поддерживающей терапии

Статистика	Изменение общего максимального		Разность между средними
	показателя хореи		
	DTBZ (N=45)	Плацебо (N=45)	(DTBZ - плацебо и 95% CI)
Абсолютное изменение общего максимального показателя хореи (конечная точка первичной эффективности)			
Среднее значение	-4,4 (3,0)	-1,9 (2,7)	-2,5 (-3,7, -1,3)
наименьших квадратов (SD)			
р-значение	--	--	<0,0001
Процентное изменение общего максимального показателя хореи (дополнительная конечная точка эффективности) (%)			
Среднее значение	-37 (25,7)	-16 (19,6)	-21 (-30,5, -11,1)
наименьших квадратов (SD)			
р-значение	--	--	<0,0001

Шкала оценки общей двигательной активности (TMS)

Кроме того, наблюдали статистически значимое улучшение TMS, составляющее 4 единицы, по сравнению с плацебо. Тот факт, что улучшение TMS было больше по величине, чем улучшение оценки по шкале TMS (-2,5 единицы), свидетельствует о пользе лечения деутетрабеназином других моторных симптомов HD в дополнение к снижению хореи. Большая часть этого улучшения была вызвана улучшением хореи, но оценка общей максимальной дистонии также этому способствовала, при использовании деутетрабеназина на 0,9 (SE 0,24) пунктов по сравнению с плацебо 0,1 (SE 0,32) пункта ($p = 0,02$). От исходного уровня до поддерживающей терапии TMC улучшилось на 37% в группах деутетрабеназина против 16% улучшения в группе плацебо ($p < 0,0001$). Изменения в других моторных компонентах UHDRS существенно не различались между группами лечения, включая отсутствие существенной разницы в изменениях в субшкале оценки паркинсонизма (оценки пальцевого тэппинг-теста, пронации/супинации, ригидности, брадикинезии, походки, тандемной ходьбы и теста на устойчивость при толкании) между группами деутетрабеназина и плацебо.

Таблица 7. Оценка общей двигательной активности - изменение от исходного уровня до поддерживающей терапии

статистика	DTBZ	Плацебо	Разность между
	(N=45)	(N=45)	средними (DTBZ - плацебо) и 95% CI
Среднее значение наименьших квадратов (SD)	-7,4 (6,3)	-3,4 (5,5)	-4,0 (-6,5, -1,5)
p-значение	--	--	0,0023

Оценка общей двигательной активности: сравнение с тетрабеназином.

Напротив, в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что тетрабеназин улучшает оценку по шкале TMC UHDRS, но лечение тетрабеназином не показало статистически значимого улучшения по шкале TMS (Huntington Study Group, 2006). Эти результаты предполагают, что тетрабеназин контролирует хорею, связанную с HD, но пациенты могут испытывать возможное снижение моторной функции, что компенсирует наблюдаемую пользу в отношении хорей.

Заключение. Следовательно, деутетрабеназин может представлять собой превосходный выбор для лечения двигательных расстройств в целом. Следует отметить, что деутетрабеназин достигал эффективности примерно при половине суточной дозы тетрабеназина.

Общее впечатление пациентов о динамике состояния (PGIC) и клиническое общее впечатление о динамике состояния (CGIC). В конце терапии 51% (23 из 45) пациентов, подвергшихся лечению деутетрабеназином, почувствовали сильное улучшение или очень сильное улучшение на основе PGIC, по сравнению с 20% (9 из 45) пациентов в группе плацебо ($p=0,002$). Аналогичные результаты были обнаружены лечащими врачами, где 42% (19 из 45) пациентов, подвергнутых лечению деутетрабеназином, оценивали как достигшие эффекта лечения на основе CGIC по сравнению с 13% (6 из 45) пациентов в группе плацебо ($p=0,0022$). Эти результаты указывают на то, что объекты, подвергнутые лечению деутетрабеназином, испытали клинически значимую пользу для своих общих симптомов HD, и их лечащие врачи также имели возможность наблюдать эту пользу.

Улучшение этих оценок врачей и пациентов демонстрирует, что улучшение, измеренное с помощью TMC и TMS, транслируется в улучшение симптомов HD и, кроме того, подтверждает клиническую пользу деутетрабеназина.

Таблица 8. Эффект лечения в конце терапии, определенный с помощью PGIC и CGIC

	DTBZ (N=45) (%)	Плацебо (N=45) (%)	Разница в процентах эффекта лечения (DTBZ - плацебо) и 95% CI (%)
общее впечатление пациента о динамике состояния: эффект лечения в конце терапии ^b	51	20	31 (12,4, 49,8)
p-значение с	--	--	0,0020
общее клиническое впечатление о динамике состояния: эффект лечения в конце терапии ^b	42	13	29 (11,4, 46,4)
p-значение с	--	--	0,0022

Шкала SF-36 оценки физического функционирования

Шкала SF-36 оценки физического функционирования была выбрана в качестве ключевой вторичной конечной точки, поскольку она является средством отчета пациента, которое использовалось во многих болезненных состояниях и оценивает физическую активность, относящуюся к пациентам, живущим с HD. Оценка физического функционирования из 10 пунктов запрашивает информацию у пациентов в отношении самообслуживания, такого как купание, одевание, подъем или перенос продуктов, подъем на один или несколько лестничных пролетов, наклонение, положение на коленях, ходьба 100 ярдов и более и умеренная и энергичная активность. Было показано, что шкала SF-36 оценки физического функционирования измеряет нарушения, которые испытывают люди, живущие с HD.

Среднее изменение от исходного уровня до недели 12 по шкале SF-36 оценки физического функционирования приведено ниже, где объекты, получавшие деутетрабеназин, продемонстрировали среднее улучшение 0,74 у пациентов, подвергнутых лечению, по сравнению с исходным уровнем, по сравнению с ухудшением на 3,61 единиц в группе плацебо (разница 4,3 единицы). У пациентов с более тяжелой хореей на исходном уровне (TMC > медианы популяции, или TMC > 12; $n=49$) польза от деутетрабеназина в отношении физического функционирования была более выраженной, при среднем улучшении на 7,1 единицы по сравнению с плацебо ($p=0,0075$).

Изменение относительно исходного уровня к неделе 12 по шкале SF-36 оценки физического функционирования показало, что у объектов, подвергнутых лечению с использованием SD-809, улучшалось физическое функционирование по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p=0,03$). Анализ SF-36 по исходной тяжести хорей показал, что SD-809 приносит больше пользы объектам с более тяжелой хореей ($p=0,0075$). Учитывая, что хорей может мешать основным двигательным навыкам, походке и

ходьбе, не является неожиданным, что объекты с более ослабленной функцией получают большую пользу от этой меры.

Учитывая значительное отрицательное влияние хореи на качество жизни и физическое функционирование пациента, статистически значимое улучшение оценки объектами их способности выполнять повседневную деятельность способствует клинической пользе деутетрабеназина.

Таблица 9. Шкала SF-36 оценки физического функционирования - изменение от исходного уровня до недели 12

статистика	Изменение показателя SF-36 от исходного уровня до недели 12		
	DTBZ (N=45)	Плацебо (N=45)	Разность между средними (DTBZ - плацебо) и 95% CI
N	45	43	
Среднее значение наименьших квадратов (SD)	0,74 (9,773)	-3,61 (9,669)	4,34 (0,41, 8,27)
p-значение	--	--	0,0308

Тест равновесия Берга

ВВТ представляет собой оценку равновесия из 14 пунктов, которую использовали для оценки того, повлияло ли снижение хореи на равновесие, поскольку многие лекарственные средства, используемые в настоящее время для лечения хореи, могут ухудшить равновесие. ВВТ оценивали как показатель безопасности и конечную точку эффективности. Как обобщено ниже, деутетрабеназин не ухудшал равновесие в конце лечения и на самом деле данные численно благоприятствовали деутетрабеназину, хотя улучшение не было статистически значимым ($p=0,1415$). Кроме того, не было статистически значимой разницы между деутетрабеназином и плацебо на ВВТ, наблюдаемой в ходе исследования.

Таблица 10. Изменение по шкале оценки равновесия Берга от исходного уровня до недели 12

статистика	Изменение показателя ВВТ от исходного уровня до недели 12		
	DTBZ (N=45)	Плацебо (N=45)	Разность между средними (DTBZ - плацебо) и 95% CI
Среднее значение наименьших квадратов (SD)	2,2 (3,47)	1,3 (4,04)	1,0 (-0,3, 2,3)
p-значение	--	--	0,1415

Нежелательные явления

Деутетрабеназин обычно хорошо переносим. Общие показатели нежелательных явлений (АЕ) были одинаковыми между группами деутетрабеназина и плацебо, причем (60%) объектов в каждой группе испытывали по меньшей мере одно АЕ. В исследовании не было смертей. Был один объект с двумя серьезными АЕ (холестит и возбужденная депрессия) в группе деутетрабеназина, и один объект с одним серьезным АЕ (обострение хронической обструктивной болезни легких или COPD) в группе плацебо. Тот же самый объект, испытывающий серьезные АЕ в группе деутетрабеназина, также сообщил о суицидальных идеях, которые не считались серьезными АЕ, и впоследствии вышел из исследования из-за АЕ в виде возбуждения. В группе плацебо один объект сообщил о суицидальных идеях в колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений, и один объект отказался от исследования из-за АЕ в виде мерцательной аритмии. Доказательства хорошей переносимости дополнительно выявлены такими же показателями АЕ, которые приводят к снижению дозы, приостановке приема дозы и к прекращению приема. Наконец, генетический статус CYP2D6 не влиял на дозирование в данном исследовании или на показатели АЕ. Как и ожидалось, "медленные" метаболизаторы, либо с помощью генетики, либо сопутствующих лекарственных средств, дозировали на несколько более низком уровне и без дополнительных АЕ, поддерживая представление о том, что дозирование деутетрабеназина может регулироваться клинически, не полагаясь на дорогостоящее генотипирование.

Таблица 11. Обзор нежелательных явлений, возникающих при лечении

Тип события	DTBZ (N=45)	Плацебо (N=45)
	n (%)	n (%)
Любые возникающие при лечении АЕ (ТЕАЕ)	27 (60,0)	27 (60,0)
Любые психические расстройства ТЕАЕ	8 (17,8)	8 (17,8)
Любые нарушения нервной системы ТЕАЕ	8 (17,8)	10 (22,2)
Любые серьезные ТЕАЕ	1 (2,2)	1 (2,2)
Любые ТЕАЕ, возникающие при уменьшении дозы	3 (6,7)	3 (6,7)
Любые ТЕАЕ, возникающие при приостановке приема дозы	1 (2,2)	1 (2,2)
Любые ТЕАЕ, которые привели к выводу из исследования	1 (2,2)	1 (2,2)

Аналогичные показатели АЕ наблюдали также среди систем психических и нервных систем орга-

низма, которые являются особенно важными для пациентов с HD. Число объектов, сообщающих об АЕ в некоторых группах, связанных с психикой органов нервной системы, о желудочно-кишечных и других общих расстройствах, приведено в табл. 12 ниже. Эти системы организма выделяются, потому что они включают в себя многие из основных симптомов, наблюдаемых у пациентов с HD, а также там наблюдаются частые АЕ при использовании тетрабеназина. Объекты, подвергнутые лечению деутетрабеназином, имели низкие показатели бессонницы, депрессии, беспокойства, возбуждения, суицидальных мыслей, акатизии, раздражительности и усталости, и эти показатели были похожи или слабее, чем в случаях, наблюдаемых у объектов, получавших плацебо. Важно отметить, что в группе деутетрабеназина не сообщалось о паркинсонизме или дисфагии. Наиболее распространенным АЕ, наблюдавшимся в группе деутетрабеназина, была сонливость, которая наблюдалась у 11,1% пациентов в сравнении с 4,4% в группе плацебо или с разницей между препаратом и плацебо 6,7%.

Таблица 12. Нежелательные явления, возникшие в результате лечения

Класс системы органов	Предпочтительный термин	DTBZ (N=45) n (%)	Плацебо (N=45) n (%)	
ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Бессонница	1 (2,2)	0	
	Депрессия/ажитированная депрессия	1 (2,2)	0	
	Необычные сновидения	0	3 (6,7)	
	Ажитация	0	1 (2,2)	
	Тревожность	0	1 (2,2)	
	Суицидальная идея	3 (6,7)	6 (13,3)	
	Компульсии	3 (6,7)	2 (4,4)	
	Импульсивное поведение	1 (2,2)	0	
	Расстройство сна	1 (2,2)	0	
	ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Сонливость	1 (2,2)	0
		Головокружение	4 (8,9)	0
		Акатизия/Возбужденное состояние	4 (8,9)	3 (6,7)
		Когнитивные расстройства	2 (4,4)	1 (2,2)
Слюнотечение		1 (2,2)	2 (4,4)	
дискинезия		1 (2,2)	0	
мигрень		1 (2,2)	0	
Головная боль		1 (2,2)	0	
Потеря сознания		1 (2,2)	0	
Синкопе		0	3 (6,7)	
ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА	Раздражительность	0	1 (2,2)	
	Усталость	0	1 (2,2)	
	Нарушение походки	0	1 (2,2)	
	Боль в груди	1 (2,2)	0	
	Похмелье	1 (2,2)	0	
ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Понос	0	3 (6,7)	
	Сухость во рту	0	1 (2,2)	
	Запор	0	1 (2,2)	
	Тошнота	3 (6,7)	6 (13,3)	
	Боль в верхней части живота	3 (6,7)	2 (4,4)	
	Диспепсия	1 (2,2)	0	
	Частые движения кишечника	1 (2,2)	0	
	Желудочно-кишечная боль	1 (2,2)	0	
	рвота	4 (8,9)	0	
	Дисфагия	4 (8,9)	3 (6,7)	
	Метеоризм	2 (4,4)	1 (2,2)	
Гиперсекреция слюны	1 (2,2)	2 (4,4)		

Безопасность

В дополнение к отчетам об АЕ оценочные шкалы использовали для мониторинга потенциальной субклинической токсичности из-за чрезмерного истощения моноаминов. Такие шкалы безопасности использовали в программе разработки тетрабеназина. Эти шкалы, примененные в First-HD, включали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), колумбийскую шкалу оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS), опросник нарушения глотания (SDQ), унифицированную шкалу оценки болезни Паркинсона (пункт дизартрии) (UPDRS [дизартрия]), шкалу акатизии Барнса (BARS) и шкалу сонливости Эпворта (ESS). Кроме того, при ключевых визитах проводили UHDRS, которое включает в себя когнитивные, поведенческие и функциональные показатели.

Эти шкалы безопасности показали, что деутетрабеназин не вызывал депрессии, тревоги, суицидальности, акатизии, сонливости или затруднений речи, поскольку разница между группами согласно шкалам была небольшой и клинически не значимой. На самом деле функция глотания, которая является важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с HD, была значительно улучшена у пациентов, получавших деутетрабеназин, по сравнению с плацебо, и это согласовывалось с улучшением, наблюдаемым для двигательной функции. Клиническая значимость этого улучшения описана ниже.

Нарушение глотания

Вопросник по нарушению глотания (SDQ) использовался проспективно для оценки нарушения глотания во время исследования, поскольку дисфагия является общей проблемой у пациентов с HD. Эта оценка из 15 пунктов была подтверждена у пациентов с болезнью Паркинсона и, как было показано, является чувствительным и точным инструментом для выявления пациентов с нарушениями глотания, возникающими из-за разных этиологий. SDQ рекомендован элементами общих данных Национального института неврологических расстройств и инсульта для оценки нарушения глотания при болезни Паркинсона, и, следовательно, он также имеет отношение к пациентам с HD, поскольку они могут иметь брадикинезию и другие симптомы паркинсонизма как часть их болезни. На фиг. 2 представлено среднее изменение от исходного уровня в SDQ со временем, демонстрируя значительное улучшение глотания при лечении деутетрабеназином по сравнению с плацебо.

Дополнительные оценки UHDRS

С помощью оценочной шкалы UHDRS проводили оценку на протяжении всего исследования First-HD для мониторинга безопасности. Оценка субшкалы паркинсонизма шкалы оценки двигательной активности UHDRS (часть I) не выявила признаков паркинсонизма у объектов, подвергнутых лечению деутетрабеназином или плацебо, что согласуется с отсутствием АЕ в виде экстрапирамидальных симптомов. Эти результаты в дальнейшем подтверждали отсутствием значимых изменений в обеих группах лечения, касающихся дизартрии UPDRS.

Результаты когнитивной оценки UHDRS (часть II) также не продемонстрировали значимых изменений от исходного уровня или согласованных тенденций между группами лечения, что свидетельствует об отсутствии снижения когнитивной функции при лечении.

Поведенческая оценка UHDRS (часть III) продемонстрировала улучшение среднего общего поведенческого показателя для объектов, подвергнутых лечению деутетрабеназином по сравнению с группой плацебо, однако разница не достигала статистической значимости. Важно отметить, что не было ухудшения депрессивного настроения, апатии, самооценки, раздражительности, агрессивного поведения, суицидальных мыслей, галлюцинаций или бредовых идей. Улучшение общей оценки было обусловлено различиями в тревоге и компульсивном поведении (фиг. 4 AC).

Шкалы функциональной оценки UHDRS (часть IV), шкалы оценки независимости (часть V) и шкала оценки общей функциональной способности (часть VI), которые были оценены на исходном уровне и снова на неделе 12, не показали клинически значимых изменений от исходного уровня в любой группе лечения или различий между группами лечения.

Во время исследования наблюдали незначительные колебания жизненно важных признаков (артериальное давление, сердечный ритм, частота дыхания и температура); эти изменения, как правило, были сходными в группах лечения деутетрабеназином и плацебо и не оценивались как клинически значимые. Не наблюдали согласованности между групповыми различиями. Кроме того, не было доказательств того, что гипотензия, головокружение или ортостаз были связаны с лечением деутетрабеназином.

Масса тела

По сравнению с группой плацебо лечение деутетрабеназином приводило к среднему увеличению массы примерно на 2,1 кг по сравнению с плацебо (на неделе 12 среднее (SD) изменение массы тела +1,8 (3,4) кг для деутетрабеназина против -0,30 (2,5) кг в группе плацебо (эффект лечения +2,1 кг). Прибавка массы коррелирует с улучшенными результатами лечения и здоровья у пациентов с хореей и может приводить к частичному снижению хореей (при этом улучшенное глотание может привести к лучшему потреблению пищи, которое в сочетании с меньшей потребляемой энергией калорий, что происходит из-за уменьшения патологических произвольных движений, может привести к прибавке массы), в дополнение к улучшенной функции или поведенческим симптомам, таких как тревога, которые могут подавлять аппетит.

Нежелательные явления и безопасность: сравнение с тетрабеназином

Вариабельная фармакокинетика тетрабеназина может влиять на его переносимость и ограничивать его клиническое применение. Период полужизни циркулирующих активных метаболитов, α - и β -дигидротетрабеназина, является коротким. Эти короткие периоды полужизни требуют частого дозирования и приводят к большим колебаниям концентраций в плазме. Высокие пиковые концентрации и вариабельность уровней в плазме, связанных с тетрабеназином, могут способствовать плохой переносимости, которая часто наблюдается.

Соответственно, указания по применению тетрабеназина содержит несколько предупреждений о побочных эффектах и потенциальных проблемах безопасности:

Выделенное предупреждение указывает на то, что тетрабеназин увеличивает риск депрессии и суицидальных мыслей и поведения (суицидальность) у пациентов с HD.

Высокие показатели нежелательных явлений, возникающих при лечении, наблюдались у пациентов, получавших тетрабеназин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, включая сонливость/седативный эффект, бессонницу, депрессию, акатизию, тревогу и усталость (см. табл. # ниже Ошибка ! Ссылка на источник не обнаружена.).

Эскалация дозы прекращалась или дозировка исследуемого лекарственного средства снижалась из-

за нежелательных явлений у 52% (28 из 54) пациентов, рандомизированных для приема тетрабенезина.

В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании тетрабенезина нежелательные явления, указывающие на паркинсонизм (например, паркинсонизм, брадикинезия, гипертония, ригидность), наблюдали у 15% пациентов, использующих тетрабенезин, по сравнению с 0% пациентов с плацебо.

Предупреждение и профилактика приводят к риску дисфагии, лежащему в основе симптома HD и известному побочному эффекту уменьшенной допаминергической нейротрансмиссии. Хотя в 12-недельном исследовании сообщалось о низкой степени дисфагии, в открытых исследованиях дисфагия наблюдалась у 8-10% пациентов, подвергнутых лечению тетрабенезином, включая некоторые случаи, связанные с аспирационной пневмонией. Неясно, связаны ли эти случаи с лечением, однако FDA выразила обеспокоенность тем, что явления дисфагии, которые могут иметь разрушительные клинические последствия, могут быть значительно недооценены в NDA тетрабенезина. Следует отметить, что в ретроспективном исследовании 98 пациентов, подвергнутых лечению тетрабенезином для расстройств гиперкинетического движения, дисфагия наблюдалась у 19% пациентов.

При 50 мг тетрабенезин вызывал среднее увеличение интервала QTc приблизительно на 8 мс (90% двусторонний доверительный интервал [CI]: 5, 10,4 мс).

Профиль безопасности тетрабенезина, наблюдаемый в 12-недельном контролируемом исследовании, отражен в инструкции о применении, как изложено ниже.

Таблица 13. Возникновение в результате лечения нежелательной реакции у пациентов, подвергнутых лечению тетрабенезином, проявлялось с большей частотой, чем при использовании плацебо, в 12-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом испытании тетрабенезина

СИСТЕМА ОРГАНИЗМА	Предпочтительный термин	Тетрабенезин (N=54) n (%)	Плацебо (N=30) n (%)
ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА	Седация/сонливость	17 (31)	1 (3)
	Бессонница	12 (22)	0
	Депрессия	10 (19)	0
	Тревога/усиленное беспокойство	8 (15)	1 (3)
	Раздражительность	5 (9)	1 (3)
	Снижение аппетита	2 (4)	0
	Навязчивая реакция	2 (4)	0
ЦЕНТРАЛЬНАЯ И ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА	Акатизия	10 (19)	0
	Проблемы удержания равновесия	5 (9)	0
	Паркинсонизм/брадикинезия	5 (9)	0
	Головокружение	2 (4)	0
	Дизартрия	2 (4)	0
	Неустойчивая походка	2 (4)	0
	Головная боль	2 (4)	1 (3)
РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ	Тошнота	7 (13)	2 (7)
	Рвота	3 (6)	1 (3)
ОРГАНИЗМ В ЦЕЛОМ	Усталость	12 (22)	4 (13)
	Падение	8 (15)	4 (13)
ОБЩИЕ	Скальпированная рана (головы)	3 (6)	0
	экхимоз	3 (6)	0
ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	Инфекция верхних дыхательных путей	6 (11)	2 (7)
	Сбивчивое дыхание	2 (4)	0
	Бронхит	2 (4)	0
РАССТРОЙСТВА МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	расстройство мочеиспускания	2 (4)	0

По сравнению с деутетрабенезином, тетрабенезин, как представляется, вызывает больше побочных эффектов.

ARC-HD

Во втором клиническом испытании был применен метод перехода пациентов с адекватным контролем хореи с применением тетрабенезина на лечение деутетрабенезином. Альтернативой для снижения хореи в болезни Хантингтона (ARC-HD) было открытое, несравнительное исследование, в котором объекты с явной HD, которые получали одобренные FDA дозы тетрабенезина для лечения хореи или успешно завершили First-HD, были приглашены к участию.

Таким образом, исследование состояло из двух когорт. Дополнительная когорта (75 объектов) успешно завершила исследование First-HD, описанное выше, в том числе однедельное вымывание; Когорта переключения (37 объектов) переключалась в течение ночи со стабильного дозирования (≥ 8 недель) тетрабенезина на Деутетрабенезин по методу перехода, разработанному для достижения сравнительного системного воздействия суммарных метаболитов α и β . Другие ключевые критерии включения исследования включали: диагностирование явной HD, о чем свидетельствуют характерные особенности

моторики при обследовании; документально подтвержденный расширенный повтор цитозин аденин гуанин (CAG) (≥ 37) и оценка по шкале общей функциональной способности (TFC) ≥ 5 во время или до скрининга; возможность передвигаться без посторонней помощи по меньшей мере на 20 ярдов (допускаются вспомогательные устройства, такие как ходунки или трости); и у объекта есть надежный опекун, который взаимодействует с объектом каждый день, контролирует введение исследуемого лекарственного средства, обеспечивает присутствие на визитах исследования и участвует в оценках, по мере необходимости. Ключевые критерии исключения включали тяжелые не подвергавшиеся лечению или перенесенные психиатрические заболевания (например, депрессия) при скрининге или на исходном уровне; прием сопутствующих антагонистов рецептора допамина, агонистов допамина, леводопы, резерпина, антагонистов рецептора N-метил-D-аспартата или ингибиторов моноаминоксидазы в течение 30 дней после скрининга или исходного уровня; и оценка ≥ 11 по субшкале депрессии госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS), оценка ≥ 11 в вопроснике о нарушении глотания (SDQ) или по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (UPDRS) оценка дизартрии ≥ 3 при скрининге или на исходном уровне.

Участниками были 58% мужчин, 95% белых и имели средний возраст 54 года. Средняя оценка (SD) по шкале TMC на исходном уровне составила 12,2 (4,6), а средняя (SD) длина повтора CAG составила 44 (3,7)

План исследования

Руководство для исследователей по переходу объектов от стабильных доз тетрабеназина на Деутетрабеназин в исследовании Switch ARC-HD было разработано с целью минимизации риска того, что переход дозы приведет к потере эффективности или увеличению нежелательных явлений. Применяемый метод перехода основывался на моделировании и симуляции фармакокинетических данных Фазы 1 для деутетрабеназина и тетрабеназина. Цель фармакокинетического анализа заключалась в том, чтобы идентифицировать начальный режим дозирования деутетрабеназина, который, как прогнозируется, обеспечивает воздействие при установившемся состоянии активных α и β -метаболитов, и которое меньше или равно прогнозируемой AUC при установившемся состоянии активных альфа- и бета-метаболитов тетрабеназина, но с более низкой C_{max}.

В одноцентровом открытом перекрестном клиническом исследовании фазы 1 каждый из 24 объектов - здоровых добровольцев, получал однократные дозы 25 мг тетрабеназина и 15 мг деутетрабеназина. Одной из целей клинического испытания было оценить и сравнить безопасность деутетрабеназина относительно тетрабеназина.

Объекты в когорте переключения завершили полную оценку скрининга. Объекты, которые имели право на участие в исследовании, впоследствии были переведены со схемы приема дозы тетрабеназина на схему приема деутетрабеназина, которая по прогнозам была сопоставима с существующей схемой приема тетрабеназина. Объекты принимали тетрабеназин по существующей схеме в течение ночи дня 0 и переключались на назначенную им схему деутетрабеназина на следующее утро (День 1 исследования). Начальная доза была основана на методе перехода, определяемом фармакокинетическим сравнением фазы 1 деутетрабеназина и тетрабеназина, предполагая, что начальная доза деутетрабеназина составляет приблизительно 50% от существующей дозы тетрабеназина (табл. 15). После первой недели лечения дозу деутетрабеназина разрешалось скорректировать вверх или вниз один раз в неделю с шагом 6 мг/сутки до тех пор, пока не идентифицировали дозу, которая адекватно контролирует хорею, у объекта был установлен протокол, определяющий "клинически значимое" нежелательное явление или максимальную допустимую дозу. Исследователь на консультации с объектом и опекуном определял, когда был достигнут адекватный уровень контроля хорей. Если у объекта наблюдалось "клинически значимое" нежелательное явление, связанное с деутетрабеназином, то исследователь определял, требуется ли снижение дозы или прекращение приема.

Таблица 15. Метод перехода пациентов с терапии тетрабеназина на терапию деутетрабеназином

Входящая общая суточная доза тетрабеназина	Начальная общая суточная доза деутетрабеназина	Начальный общий суточный режим приема деутетрабеназина		Последующий режим приема деутетрабеназина
		Утренняя доза	Вечерняя доза	
12,5 мг	6 мг	6 мг		Доза
25 мг	12 мг	6 мг	6 мг	скорректирована
37,5 мг	18 мг	9 мг	9 мг	вверх или вниз
50 мг	24 мг	12 мг	12 мг	(приращение 6
62,5 мг	30 мг	15 мг	15 мг	мг/сутки один
75 мг	36 мг	18 мг	18 мг	раз в неделю)
87,5 мг	42 мг	21 мг	21 мг	для достижения
100 мг	48 мг	24 мг	24	дозы, которая
				адекватно
				контролирует
				хорею

Объекты в дополнительной когорте завершили 1-недельное вымывание в заключении First-HD, во время которого средняя оценка по шкале TMC вернулась к исходному уровню. Дозу деутетрабеназина для этих объектов титровали от начальной дозы 6 мг в сутки до дозы, которая контролировала хорею и

хорошо переносилась.

Для обеих когорт использовали пероральные таблетки дозой 6, 9 и 12 мг. Дозы 12 мг и выше вводили с помощью двух разделенных доз приблизительно с интервалом 10 ч. Все схемы исследуемого лечения вводили перорально во время еды. Максимальную общую суточную дозу деутетрабеназина устанавливали на уровне 72 мг в сутки, кроме случаев, когда объект получал сильный ингибитор CYP2D6 (например, пароксетин) и в случае которого максимальная общая суточная доза составляла 36 мг.

Объекты присутствовали на регулярных визитах в клинику для оценки безопасности и установления оптимальной дозы. Исследователь на консультации с объектом и опекуном определял, когда достигался адекватный уровень контроля хореи; дозу DTBZ можно было повышать еженедельно до тех пор, пока не будет адекватного контроля хореи, у объекта был установлен протокол, определяющий клинически значимое нежелательное явление или максимальную допустимую дозу. При долгосрочном лечении у всех пациентов был постоянный контакт с местом исследования для оценки безопасности и контроля хореи. Долгосрочное лечение будет продолжаться до тех пор, пока деутетрабеназин не станет коммерчески доступным в США

Всего 37 объектов с хореей, связанной с HD, которая адекватно контролировалась тетрабеназином, которые были переведены с лечения тетрабеназином на лечение деутетрабеназином в ARC-HD Switch, были включены в анализ, проведенный для оценки поддержания контроля хореи после перевода на прием другого лекарственного средства. Каждого из объектов, включенных в анализ, переводили с лечения тетрабеназином на суточную дозу Деутетрабеназина, который вводили два раза в день, что составляло приблизительно 30-50% от их предыдущей общей суточной дозы тетрабеназина.

Результаты

Доза и эффективность.

Учитывая различия в предшествующей терапии и ожидаемые изменения в контроле хореи после начала терапии деутетрабеназином в двух когортах, данные эффективности суммировали отдельно для этих двух групп. Данные от двух когорт приведены ниже до недели 15. Поскольку это исследование продолжается, данные последующих недель все еще собираются и анализируются, а результаты включают слишком мало пациентов для проведения значимых выводов на данном этапе.

Доза - Когорта переключения.

Средняя доза TBZ на исходном уровне составляла 42 мг, а после ночного переключения средняя доза деутетрабеназина составляла 20 мг. Средние суточные дозы деутетрабеназина после переключения из TBZ приведены ниже в табл. 15.

Таблица 15. Доза TBZ на исходном уровне и перевод на дозу DTBZ и титрование

статистика	Доза TBZ на исходном уровне (мг)	Суточная доза DTBZ (мг)			
		День 1 - Неделя 1	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 15
N	37	37	36	22	15
Средняя доза (SD)	42,1 (19,58)	20,3 (10,23)	29,7 (10,44)	33,5 (11,36)	36,0 (14,70)
Минимум, Максимум	12,5, 100	6, 48	12, 48	12, 48	12, 60

Доза - Дополнительная когорта.

Средние суточные дозы деутетрабеназина после вымывания и начальные дозы 6 мг/сутки приведены ниже в табл. 16.

Таблица 16. Титрование суточной дозы DTBZ

статистика	Суточная доза DTBZ (мг)			
	Неделя 2	Неделя 4	Неделя 8	Неделя 15
N	62	56	44	34
Средняя доза (SD)	11,8 (1,07)	24,2 (4,57)	38,9 (11,09)	41,1 (9,24)
Минимум, Максимум	6, 12	6, 36	6, 48	18, 48

Шкала оценки общей максимальной хореи (ТМС) - когорта переключения.

Через неделю после перевода на деутетрабеназин в то время, когда объекты все еще получали начальную общую суточную дозу деутетрабеназина, средняя оценка общей хореи уменьшилась приблизительно на один пункт от исходного уровня (среднее изменение \pm стандартная ошибка [SE] от исходного уровня составило $0,72 \pm 2,6$), что указывает на то, что у деутетрабеназина сохраняется контроль хореи у этих объектов. Подгруппа из 35 объектов также оценивали хорею через четыре недели после перевода на деутетрабеназин. В этом наборе объектов среднее (\pm SE) изменение от исходного уровня составляло $-0,7 \pm 3,0$ на неделе 4, что обеспечивало дополнительную демонстрацию поддержания контроля хореи. Кроме того, данные по 21 пациенту были доступны на неделе 8; эти данные продемонстрировали изменение от исходного уровня $-1,9 \pm 3,5$ единиц по шкале ТМС; на неделе 15, $-1,2 \pm 4,1$ единицы. Результаты приведены ниже в табл. 17. Краткое описание изменения наблюдаемой средней оценки хореи и средняя суточная доза тетрабеназина или деутетрабеназина, соответствующая оценке хореи, представлена на

фиг. 6.

Таблица 17. Оценка общей максимальной хорей (когорта переключения)

Момент времени	Общий максимальный показатель хорей				
	N	Среднее значение (SD)	N	Среднее (SD) изменение от исходного уровня	p-значение ^a
исходный уровень	37	12,47 (5,26)	--	--	--
Неделя 1	37	11,76 (5,11)	37	-0,72 (2,59)	0,1007
Неделя 4	36	11,86 (5,23)	36	-0,74 (3,01)	0,1507
Неделя 8	21	10,10 (5,56)	21	-1,86 (3,52)	0,0252
Неделя 15	15	10,87 (5,99)	15	-1,17 (4,07)	0,2850

Общая максимальная хорей (ТМС) - дополнительная (Rollover) когорта.

На 2-й неделе наблюдали статистически значимое среднее (SD) снижение от исходного уровня на 1,9 (3,0) единиц ($p < 0,0001$). Этот эффект сохранялся в течение 15-й недели, когда среднее (SD) снижение от исходного уровня составило 4,5 (5,0) единиц ($p = 0,0001$). Эти результаты согласуются с результатами, полученными для DTBZ в First-HD. Результаты приведены ниже в табл. 18.

Таблица 18. Оценка общей максимальной хорей (дополнительная когорта)

Момент времени	Общий максимальный балл хорей				
	N	Среднее значение (SD)	N	Среднее (SD) изменение от исходного уровня	p-значение ^a
Исходный уровень	71	12,0 (4,25)	--	--	--
Неделя 2	61	10,1 (3,41)	58	-1,9 (2,95)	<0,0001
Неделя 4	55	9,8 (3,69)	52	-2,5 (3,21)	<0,0001
Неделя 8	43	7,9 (3,91)	40	-4,5 (3,34)	<0,0001
Неделя 15	34	7,9 (4,05)	33	-4,5 (4,04)	<0,0001

Оценка общей двигательной активности (TMS) – когорта переключения.

Кроме того, общие двигательные симптомы, оцениваемые с помощью TMS, поддерживались после перевода доз и, как представляется, улучшались на неделе 8, как показано с помощью среднего (SD) изменения относительно исходного уровня в TMS -3,7 (7,8). Результаты приведены ниже в табл. 19.

Таблица 19. Оценка общей двигательной активности с течением времени (когорта переключения)

Момент времени	Общий показатель двигательной активности				
	N	Среднее значение (SD)	N	Среднее (SD) изменение от исходного уровня	p-значение ^a
исходный уровень	37	38,49 (18,679)	-	-	-
1 неделя	37	36,35 (18,043)	37	-2,14 (5,414)	0,0218
4 неделя	36	37,14 (19,516)	36	-1,85 (8,419)	0,1966
8 неделя	24	34,58 (18,268)	24	-3,73 (7,787)	0,0279
15 неделя	15	35,00 (22,984)	15	-1,93 (10,910)	0,5037

Краткое изложение изменения наблюдаемой средней оценки хорей, и средняя суточная доза тетрабеназина или деутетрабеназина, соответствующая оценке хорей, представлены на фиг. 7.

Оценка общей двигательной активности (TMS) - дополнительная когорта.

Статистически значимое среднее снижение TMS по сравнению с исходным уровнем наблюдали уже на неделе 2 (3,9 единицы, $p < 0,0001$) и оно сохранялось до недели 15 (8,0 единиц, $p = 0,0001$). Результаты приведены ниже в табл. 20.

Таблица 20. Оценка общей двигательной активности (дополнительная когорта)

Момент времени	Общий показатель двигательной активности				
	N	Среднее значение (SD)	N	Среднее (SD) изменение от исходного уровня	p-значение ^a
исходный уровень	71	35,3 (16,34)	--	--	--
2 Неделя	61	32,4 (15,23)	58	-3,9 (6,67)	<0,0001
4 неделя	55	32,1 (16,84)	52	-5,9 (7,88)	<0,0001
8 неделя	43	31,0 (18,07)	40	-8,3 (8,58)	<0,0001
15 неделя	35	30,5 (17,70)	33	-8,0 (8,41)	<0,0001

Тот факт, что среднее улучшение TMS (-3,7 единиц на 8-й неделе в когорте переключения и -8 единиц на 15-й неделе в дополнительной когорте) было больше по величине, чем среднее улучшение оценки по шкале ТМС (-1,9 единиц на 8-й неделе в когорте переключения и -4,5 единиц на неделе 15 в дополнительной когорте) предполагает преимущество лечения DTBZ при других моторных симптомах HD в дополнение к снижению хорей.

Ожидается, что другие дейтерийзамещенные тетрабеназины и валбеназины будут эффективны при лечении хорей и других симптомов, связанных с болезнью Хантингтона и другими двигательными расстройствами и патологическими непровольными движениями в целом.

Нежелательные явления

DTBZ, как правило, хорошо переносится и результаты безопасности как в дополнительных когортах, так и в когортах переключения согласуются с профилем безопасности, наблюдаемым в First-HD.

В дополнительной когорте 39 (52,0%) объекты испытывали АЕ, при этом АЕ оценивались как легкие или умеренные по интенсивности у 36 (92,3%) из этих 39 объектов. Наиболее распространенными АЕ в дополнительной когорте были падение (10 объектов, [13%]), сонливость (6 [8%]), депрессия (6 [8%]) и бессонница (6 [8%]). Аналогичный процент объектов в дополнительной когорте испытывал АЕ с 1 по 8 неделю (45,3%) по сравнению с 8-й неделей до визита даты завершения сбора данных (43,2%). Пять объектов имели АЕ, которые приводили к снижению дозы или к приостановке приема дозы. Три объекта испытывали серьезные АЕ (тревогу, большую депрессию, суицидальные мысли, обезвоживание, энцефалопатию и суицидальную депрессию), причем одно из этих серьезных АЕ (большая депрессия) привело к выводу из исследования. Три дополнительных объекта отказались от исследования из-за АЕ (ухудшение хорей, суицидальные мысли и депрессия).

В когорте переключения 21 (56,8%) объект испытывал по меньшей мере одно АЕ, при этом АЕ оценивались от легких к умеренным по интенсивности для 20 (95,2%) из 21 пациента. Наиболее распространенными АЕ в когорте переключения были сонливость (9 объектов [24%]), тревога (3[8%]) и падение (3[8%]). Большинство из этих общих явлений произошло в течение первых 8 недель исследования (22 объекта когорты переключения достигли 8-й недели к моменту визита завершения сбора данных). Наиболее распространенные АЕ происходили с аналогичными показателями, начиная с дня 1 всю неделю 1, с недели 2 по неделю 4 и с недели 5 по неделю 8. Не было никаких нежелательных явлений хорей или ухудшения хорей в течение отчетного периода, в том числе в первую неделю после перевода с тетрабеназина на деутетрабеназин. Два объекта испытывали серьезные АЕ (пневмонию и обезвоживание), ни один объект не выходил из исследования из-за АЕ, а у четырех объектов было АЕ, которое привело к уменьшению дозы или к приостановке приема дозы.

Не было очевидного увеличения общей распространенности АЕ у пациентов с нарушением метаболизма CYP2D6 (включая объектов, использующих сильный ингибитор CYP2D6 и слабые метаболизаторы CYP2D6).

Часто встречающиеся во время лечения АЕ, которые определяются как явления, происходящие по меньшей мере у 4% объектов во все периоды времени в любой когорте, суммированы ниже в табл. 21. Наиболее распространенные АЕ в течение всего периода лечения в дополнительной когорте были снижены (10 объектов, [13,3%]), сонливость (6 [8,0%]), депрессия (8 [10,7%]) и бессонница (6 [8,0%]). Наиболее распространенные АЕ в течение всего периода лечения в когорте переключения падали (3 объекта, [8,1%]), сонливость (9 [24,3%]), но большинство из них были временными и не требовали корректировки дозы), депрессия (8 [10,7%]) и тревожность (3[8,1%]). Наблюдаемые типы общих нежелательных явлений были совместимы с теми, которые наблюдались при лечении деутетрабеназином в First-HD. Падения трудно оценить в этой популяции исследования с хореей и HD; большинство падений не считалось связанным с исследуемым лекарственным средством.

Таблица 21. ТЕАЕ, встречающиеся по меньшей мере у 4% объектов в любой когорте

Событие	Дополнительная	Когорта
	когорты	переключения
	(N=75)	(N=37)
	n (%)	n (%)
Падение	10 (13,3)	3 (8,1)
Депрессия а	8 (10,7)	2 (5,4)
Сонливость	6 (8,0)	9 (24,3)
Бессонница	6 (8,0)	1 (2,7)
Понос	4 (5,3)	2 (5,4)
тревожность	3 (4,0)	3 (8,1)
Запор	3 (4,0)	2 (5,4)
Сухость во рту	3 (4,0)	2 (5,4)
Раздражительность	3 (4,0)	2 (5,4)
Рвота	3 (4,0)	1 (2,7)
Усталость	3 (4,0)	1 (2,7)
Расстройство сна	3 (4,0)	0
назофарингит	2 (2,7)	2 (5,4)
Дезориентация	0	2 (5,4)

Дополнительные показатели безопасности

Шкалы безопасности были включены в план исследования для мониторинга субклинической токсичности, связанной с лечением деутетрабеназином. Они включали наблюдаемые значения и изменения в UHDRS, SDQ, в опроснике UPDRS по дизартрии, шкале Барнса оценки акатизии (BARS), HADS, шкале сонливости Эпворта (ESS), колумбийской шкале оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS) и Монреальской когнитивной оценке (MoCA®). Общий анализ шкал безопасности не показал повышенного риска лечения деутетрабеназином до недели 28, соответствующей дате завершения сбора данных

для этого исследования. Восемь пациентов из дополнительной когорты имели явное снижение в двух из четырех когнитивных показателей (MoCA и задача на вербальную беглость) на 28-й неделе. Эти изменения часто были связаны с АЕ (например, сонливость, усталость, инфекция мочевых путей) и, как правило, не были связаны с пониженной эффективностью функциональных мер. В ходе исследования не наблюдали клинически значимых изменений жизненно важных показателей, ЭКГ или клинических лабораторных оценок. Что касается массы тела, от исходного уровня до 15-й недели, то масса тела увеличивалась в дополнительной когорте и минимально изменялась в когорте переключения. После 15-й недели наблюдали тенденцию к потере массы на 28-й неделе в обеих когортах (дополнительная когорта, 1,4 кг, когорта переключения 1,9 кг), однако уменьшение числа объектов, достигших рубежа недели 28, ограничивает интерпретацию этих результатов.

В совокупности результаты этого исследования подтверждают эффективность деутетрабеназина в качестве эффективного терапевтического варианта с благоприятным профилем безопасности для лечения хорей, связанной с HD. Полученные результаты подтверждают безопасность ночного перевода с TBZ на прогностическую AUC-подобранную дозу деутетрабеназина, которая может быть достигнута без потери контроля хорей.

Поздняя дискинезия

Открытое несравнительное исследование, в котором участвовали объекты мужчины и женщины с индуцированной лекарственным средством поздней дискинезией (TD) в форме от умеренной до тяжелой, проводили для оценки безопасности и переносимости долгосрочной поддерживающей терапии деутетрабеназина и для оценки эффективности долгосрочной поддерживающей терапии деутетрабеназина для снижения тяжести патологических произвольных движений TD.

План исследования

Критерии включения включали: возраст по меньшей мере 18 лет; успешное завершение предыдущего контролируемого исследования деутетрабеназина формы TD от умеренной до тяжелой; в анамнезе использование антагониста рецептора допамина в течение как минимум 3 месяцев (или 1 месяц у объектов 60 лет и старше); клинический диагноз TD и наличие симптомов в течение по меньшей мере 3 месяцев; для объектов с имеющимися психическими заболеваниями:

психиатрически стабильный и без изменений в приеме психоактивных лекарственных средств в течение 30 дней до скрининга (45 дней для антидепрессантов);

объекты на долгосрочно действующих (депо) лекарственных средствах находились на стабильной терапии (доза, частота) в течение ≥ 3 месяцев до скрининга и

объект имеет психиатра, который осведомлен об участии объекта в испытании и не ожидает каких-либо изменений в схеме лечения объекта (лекарственное средство, доза, частота) в течение следующих 3 месяцев;

история соблюдения предписанных лекарственных средств; способность глотать исследуемое лекарственное средство целиком; живет в стабильном окружении и имеет соответствующий надзор, когда необходимо соблюдать все процедуры исследования, присутствовать на всех визитах исследования и безопасно участвовать в испытании; достаточные навыки чтения, чтобы осмыслить оценочные шкалы, заполняемые объектами; женщины-объекты детородного потенциала согласны использовать один из следующих приемлемых методов контрацепции, начиная от момента скрининга до завершения исследования, если они сексуально активны:

IUD или внутриматочную систему в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга;

объект или партнер, использующий барьерный метод со спермицидом в период скрининга и до завершения исследования;

у партнера есть задокументированная вазектомия > 6 месяцев до включения в исследование; или стабильная гормональная контрацепция (с одобренной пероральной, трансдермальной или депосхемой) в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга.

Критерии исключения включали: объект получал тетрабеназин в течение 7 дней начала исследования или любое из следующих лекарственных средств в течение 30 дней начала исследования: резерпин, α -метил-р-тирозин (АМРТ), ботулинический токсин (в течение 3 месяцев после начала исследования) и лекарственные средства с сильной антихолинергической активностью (тригексифенидил, бензтропин, орфенадрин, проциклидин и бипериден), метоклопрамид, прометазин, прохлорперазин, стимуляторы (т.е. метилфенидат, амфетамин/декстроамфетамин, лиздексамфетамин и т.д.), ингибиторы моноаминоксидазы и (MAOI), агонисты леводопы или допамина; объект имеет неврологическое состояние, отличное от TD, которое может мешать оценке тяжести дискинезий; серьезные не подвергнутые лечению или перенесенные психиатрические заболевания на момент начала исследования; активные суицидальные идеи на момент начала исследования; история любого из следующих действий в течение 6 месяцев с момент начала исследования: предыдущее намерение действовать по суицидальным намерениям с конкретным планом (положительный ответ на вопрос 5 по C-SSRS), независимо от уровня амбивалентности во время суицидального мышления, предыдущие подготовительные действия суицидального характера или суицидальное поведение или предыдущую фактическую, прерванную или сорванную попытку суицида;

оценка ≥ 11 в субшкале депрессии госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS) на момент начала исследования; объект является инвалидом или имеет признаки слабоумия; объект имеет нестабильные или серьезные медицинские заболевания на момент начала исследования; история (в течение 3 месяцев) или наличие агрессивного поведения; Значение QTcF > 450 мс (мужчины) или > 460 мс (женщины) или > 480 мс (с блоком отведения правого пучка [RBBB]) на электрокардиограмме (ЭКГ) с 12-отведениями на момент начала исследования; доказательство печеночной недостаточности при скрининге, которое выявлено с помощью: аспартат-трансаминазы (AST) или аланинаминотрансферазы (ALT) $>$ в 2,5 раза превышающей верхний предел нормального уровня (ULN), щелочной фосфатазы (ALP) или общего билирубина (TBil) $>$ в 2 раза больше ULN (но объекты с синдромом Гильберта имеют право участвовать, если они одобрены медицинским обследованием, а объекты с отклонениями в двух или более из этих анализов (AST, ALT, ALP, TBil) должны быть одобрены Медицинским осмотром для включения), и протромбиновое время пролонгировано > 4 с; положительный поверхностный антиген гепатита В (HBsAg); свидетельство значительного нарушения функции почек при скрининге, выявленное с помощью клиренса креатинина < 50 мл/мин, по оценкам формулы Кокрофта-Голта; известная аллергия на тетрабенезин или на любой из компонентов деутетрабенезина; участвовал в исследовании, посвященном исследованию лекарственных средств или устройств (за исключением исследования, используемого для лечения деутетрабенезина), и получал исследуемый препарат в течение 30 дней (или 5 периодов полужизни лекарственного средства) с момента начала исследования, в зависимости от того, что более продолжительно; объект является беременным или кормит грудью на момент начала исследования; и в настоящее время используют незаконные препараты на момент начала исследования.

Схема дозирования. Таблетки деутетрабенезина были представлены в дозах 6, 9, 12, 15 и 18 мг. Во время корректировки/титрования дозы деутетрабенезин поставлялся в блистерных упаковках на неделю. В течение долгосрочного лечения деутетрабенезин будет поставляться в емкостях, рассчитанных на 30 единиц. Исследуемое лекарственное средство вводили следующим образом. Все режимы лечения вводили два раза в день (BID) с пищей, приблизительно с интервалом 10 ч в течение дня. Начальная доза представляла собой деутетрабенезин 12 мг/сутки (6 мг BID) независимо от предыдущего лечения в первоначальном исследовании. Оценка предыдущего лечения из первоначального исследования оставалась следой. Максимальная общая суточная доза деутетрабенезина составляла 48 мг/сутки (24 мг BID), за исключением случаев, когда объект был на сильном ингибиторе CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин или бупропион), в случае которого максимальная общая суточная доза составляет 36 мг/сутки. Суточные дозы до 36 мг/сутки назначали в виде одной таблетки BID, тогда как суточные дозы 42 мг/сутки и 48 мг/сутки назначали в виде двух таблеток BID. Во время периода титрования дозу деутетрабенезина следует повышать еженедельно с приращениями по 6 мг в сутки до тех пор, пока 1) не будет адекватного контроля над дискинезией; 2) объект не будет испытывать определенное по протоколу клинически значимое АЕ (определенное как относящееся к исследуемому лекарственному средству, и либо а) умеренное или тяжелое по интенсивности, либо б) соответствует критериям SAE); или 3) будет достигнута максимальная допустимая доза. Если объект испытывал клинически значимое АЕ, относящееся к деутетрабенезину, то исследователь определял, требуется ли снижение дозы или приостановка приема дозы.

Долгосрочное лечение

Для всех объектов, участвующих в долгосрочном периоде лечения, доза деутетрабенезина может регулироваться (вверх или вниз) с шагом 6 мг в сутки, если необходимо, для оптимизации контроля дискинезии при минимизации АЕ. Однако такие изменения дозы могут происходить не чаще одного раза в неделю.

Период титрования (до 6 недель).

Объекты, успешно завершившие первоначальное исследование, имели право участвовать в этом исследовании после 1-недельного периода вымывания и окончательной оценки. Поскольку объекты прекратили исследование лекарственного средства или плацебо в течение 1 недели, ими было проведено титрование дозы деутетрабенезина в этом исследовании. Во время титрования исследователь при консультации с объектом определял, когда был достигнут адекватный уровень контроля над дискинезией. Дозу деутетрабенезина регулировали (вверх или вниз) с шагом 6 мг в сутки до одного раза в неделю до тех пор, пока не достигали адекватного контроля дискинезии, клинически значимого нежелательного явления, связанного с исследуемым лекарственным средством, (либо а) умеренное, либо тяжелое по интенсивности, либо б) серьезное нежелательное явление), или достигали максимальной допустимой дозы. Если объект испытывал клинически значимое АЕ, относящееся к деутетрабенезину, то исследователь определял, необходимо ли снижение дозы или приостановка приема. Объекты имели телефонный контакт на неделе 1 и визит в клинику на неделе 2, чтобы оценить безопасность и установить дозу исследуемого лекарственного средства, которая адекватно контролировала дискинезию и хорошо переносилась. Хотя объекты вступили в период долгосрочного лечения после недели 2, титрование продолжалось до недели 6, чтобы оптимизировать дозу.

Долгосрочный период лечения (до 52 недель).

Во время долгосрочного лечения объекты будут продолжать титрование до недели 6. В течение

этого периода со всеми объектами свяжутся по телефону на неделе 3 (первая неделя долгосрочного периода лечения) и неделе 5, и они вернуться в клинику на неделе 4, 6, 15, 28, 41 и 54 для оценки безопасности и контроля дискинезии. Объекты, которые не достигли уровня дозы, который бы адекватно контролировал дискинезию и хорошо переносился к моменту визита недели 6, должны иметь незапланированные визиты или телефонные контакты для дальнейшей корректировки их дозы вверх или вниз. Взаимодействие с клиническим учреждением для корректировки дозы должно чередоваться между телефонными контактами и визитами в клинику. При долгосрочном лечении дополнительные регулировки дозы деутетрабеназина могут быть сделаны, если необходимо, но не чаще, чем раз в неделю, и только с шагом 6 мг в сутки. Корректировка дозы должна основываться на всей доступной информации, в том числе на отчетах объектов и опекунов (если это необходимо) об АЕ и контроле над дискинезией, и информации из оценочных шкал и оценок безопасности, когда они доступны.

Последующее наблюдение безопасности после лечения

Все объекты прекратят прием исследуемого лекарственного средства в визит недели 54 и возвратятся для их конечного визита в клинику на неделе 55 для оценки безопасности, контроля дискинезии и моторной функции. В течение этого 1-недельного периода вымывания объекты не должны принимать запрещенные сопутствующие лекарственные средства. Объекты также будут иметь последующий телефонный контакт на неделе 58, через четыре недели после последней дозы исследуемого лекарственного средства, для оценки АЕ и сопутствующего использования лекарственных средств.

Конечные критерии оценки безопасности

Безопасность и переносимость будут оцениваться на протяжении всего исследования путем мониторинга следующих параметров: нежелательные явления (АЕ), клинические лабораторные анализы, физический осмотр, жизненно важные показатели, ЭКГ в 12 отведениях, унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона (UPDRS)б часть III (обследование моторики), шкала Барнса оценки акатизии (BARS), госпитальная шкала оценки тревожности и депрессии (HADS), Колумбийская шкала оценки серьезности суицидальных намерений (C-SSRS), шкала сонливости Эпворта (ESS) и Монреальская когнитивная оценка (MoCA©).

Критерии конечной оценки эффективности

Для оценки эффективности использовали или будут использовать следующие показатели: изменение шкалы оценки патологического непроизвольного движения (AIMS) (п.1-7) от момента начала исследования до окончания долгосрочной терапии (неделя 54), которое оценивали с помощью слепой централизованной видеооценки; доля объектов, которые достигли эффекта в лечении в конце долгосрочной терапии (неделя 54), на основе клинического общего впечатления об изменениях (CGIC) (в котором эффект лечения определяется как сильное улучшение или очень сильное улучшение); изменение в модифицированной шкале краниальной и цервикальной дистонии (CDQ-24) от момента начала исследования до конца долгосрочной терапии (неделя 54); доля объектов, у которых 50% или более снижения показателя AIMS от момента начала исследования до конца долгосрочной терапии (неделя 54); доля объектов, которые достигли эффекта в лечении в конце долгосрочной терапии (неделя 54), основанная на общем впечатлении о динамике состояния пациента (PGIC) (в котором эффект лечения определяется как сильное улучшение или очень сильное улучшение); процентное изменение в оценке AIMS от момента начала этого исследования до конца долгосрочной терапии (неделя 54); и на основании изменения оценки AIMS от момента начала этого исследования до окончания долгосрочной терапии (неделя 54), как оценивается по слепой централизованной видеооценке, совокупная доля респондентов варьируется от 10% улучшения относительно момента начала исследования до 90% относительно момента начала исследования с шагом в 10-процентных пунктов.

Результаты

Результаты приведены на фиг. 9, которая демонстрирует, что к 6-й неделе исследования более 50% объектов имели сильное улучшение или очень сильное улучшение в соответствии с PGIC и CGIC.

ARM-TD

Было разработано и проведено дополнительное клиническое исследование "с целью сокращения движений в поздней дискинезии" (ARM-TD) для оценки эффективности SD-809 (деутетрабеназин) при лечении поздней дискинезии в форме от умеренной до тяжелой. Исследование ARM-TD было 1:1 рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, параллельным групповым исследованием 117 пациентов в целом (из них 104 пациента, завершивших испытание) с формой поздней дискинезии от умеренной до тяжелой.

Объекты были отобраны для включения в исследование следующим образом. Критерии включения включали возраст от 18 до 75 лет включительно; в анамнезе история применения антагониста рецептора дофамина в течение по меньшей мере 3 месяцев (или 1 месяц у объектов 60 лет и старше); клинический диагноз TD и наличие симптомов в течение по меньшей мере 3 месяцев до скрининга; симптомы TD беспокоят объекта или вызывают функциональное ухудшение; при обследовании в момент визита в начале исследования у объекта имеются умеренные или тяжелые патологические движения, которые, по мнению исследователя, основаны на п.8 AIMS и суммарном контрольном значении AIMS (≥ 6) (в соот-

ветствии с пп.1-7) по оценке ответственного исследователя; для объектов с имеющимся психическим заболеванием объект психически стабилен и не имеет никаких изменений в психоактивных препаратах (включая, без ограничения указанным, нейролептики, бензодиазепины, противосудорожные средства и стабилизаторы настроения) в течение ≥ 30 дней до скрининга (45 дней для антидепрессантов); объекты на лекарственных средствах длительного действия (депо) находились на стабильной терапии (доза, частота) в течение ≥ 3 месяцев до скрининга и объект имеет психиатра, который осведомлен об участии объекта в испытании и не предвидит каких-либо изменений в схеме лечения объекта (лекарство, доза, частота) в течение следующих 3 месяцев; история соблюдения предписанных лекарственных средств; способность глотать исследуемое лекарственное средство целиком; письменное, информированное согласие; объект имеет хорошее общее состояние здоровья, живет в стабильной окружающей среде, как ожидается, завершит все оценки исследований и будет иметь надлежащий контроль, когда это необходимо для соблюдения всех процедур исследования, участия во всех визитах исследования и безопасного участия в исследовании; достаточные навыки чтения, чтобы осмыслить оценочные шкалы, заполняемые объектами; и, если женщина имеет детородный потенциал, то она соглашается использовать приемлемые методы контрацепции с момента скрининга до завершения исследования, если она сексуально активна.

Критерии исключения включали: оценка ≥ 11 в субшкале госпитальной шкалы тревожности и депрессии (HADS) при скрининге или на момент начала исследования; с задержкой развития или имеющий признаки деменции; нестабильные или серьезные медицинские заболевания на момент скрининга или начала исследования; в анамнезе история (в течение 3 месяцев) или наличие агрессивного поведения; Значение QTcF > 450 мс (мужчины) или > 460 мс (женщины) или > 480 мс (с блокадой правой ножки пучка [RBBB]) на ЭКГ с 12 отведениями при скрининге; доказательство печеночной недостаточности при скрининге, выявленной с помощью: AST или ALT $>$ в 2,5 раза превышает верхний предел нормы (ULN) или ALP или общий билирубин $>$ в 2 раза больше ULN (где аномалии в двух или более из этих АСТ, АЛТ, АЛП, Тбили должны быть подтверждены медицинским осмотром при включении в исследование, но объекты с синдромом Гилберта соответствуют критериям отбора, если они одобрены Медицинским осмотром), или протромбиновое время > 4 с, или положительный HBsAg; свидетельство значительного нарушения функции почек при скрининге, выявленное с помощью клиренса креатинина < 50 мл/мин, по оценкам формулы Кокрофта-Голта; с известной аллергией на тетрабеназин или на любой из компонентов деутетрабеназина; объект принимал участие в исследовании, посвященном исследованию лекарственных средств или устройств, и получал исследуемое лекарственное средство в течение 30 дней (или 5 периодов полужизни лекарственного средства) скрининга, в зависимости от того, что больше; беременность или кормление грудью при скрининге или на момент начала исследования; признание приема запрещенных наркотиков при скрининге; в анамнезе история злоупотребления алкоголем или наркотиками в предыдущие 12 месяцев, как определено в DSM-V, или объект не может воздерживаться от злоупотребления психоактивными веществами во время исследования; и положительный скрининговый анализ мочи на наркотики (для амфетаминов, барбитуратов, бензодиазепина, фенциклидина, кокаина или опиатов) при скрининге или на момент начала исследования, за исключением случаев, когда объект получает стабильную дозу бензодиазепина.

Дозирование

Включенные в исследование пациенты получали либо деутетрабеназин, либо плацебо, который титровали от начальной дозы 6 мг деутетрабеназина (который, как и в предыдущих исследованиях, обеспечивает AUC общего ($\alpha + \beta$)-НТВЗ, что сравнимо с 12,5 мг тетрабеназина) до оптимальной дозировки от 12 до 48 мг/сутки в течение шести недель с шагом 6 мг/сутки в неделю. Затем лекарственное средство вводили в этой дозе в течение еще шести недель для лечения в течение в целом 12 недель с последующим 1-недельным периодом вымывания. Рандомизация для каждой группы составила 1:1 и была стратифицирована путем использования антагонистов рецептора допамина (принимающие в настоящее время против не принимающих). Таблетки деутетрабеназина или плацебо поставлялись в виде таблеток 6, 9, 12, 15 и 18 мг и их вводили BID с приемами пищи утром и вечером (рекомендуется с интервалом 10 ч, минимум 6 ч). Было разрешено прерывание приема дозы до одной недели, если объект испытывал клинически значимое нежелательное явление.

Цели исследования и конечные точки

Цели исследования заключались в оценке эффективности SD-809 в снижении тяжести патологических непроизвольных движений, связанных с поздней дискинезией, и безопасности и переносимости титрования и поддерживающей терапии деутетрабеназином у объектов с индуцированной лекарственным средством поздней дискинезией. Первичной конечной точкой эффективности является изменение оценки AIMS (п.1-7) от исходного уровня до недели 12, что оценивается с помощью слепой централизованной видеооценки. Исходная оценка AIMS определяется для каждого объекта как оценка дня 0. AIMS состоит из 12 назначенных клиницистом и оцениваемых пунктов.

П.1-10 оцениваются по 5-балльной шкале с привязкой и состоят из следующего:

П.1-4 оценивают орофациальные движения;

П.5-7 касаются дискинезии нижних конечностей и трункарной дискинезии;

П.8-10 касаются общей тяжести, как оценивает исследователь, и осведомленности пациента о движениях и связанных с ними нарушениях; и

П.11-12 представляют собой вопросы с ответами да/нет, касающиеся проблем, связанных с зубами и/или протезами, поскольку такие проблемы могут быть ошибочно приняты за дискинезии.

Общая оценка пп.1-7 (орофациальные движения, движения нижних конечностей и трупальные движения) может быть рассчитана и представляет собой наблюдаемые движения с более высокими оценками, свидетельствующими о более тяжелой дискинезии. П.8 может использоваться как общий индекс тяжести; пп.9 и 10 содержат дополнительную информацию об инвалидности и осознанности пациентов и пп.11 и 12 предоставляют информацию, которая может быть полезной при определении движений губ, челюстей и языка.

Ключевыми вторичными конечными точками являются: 1) доля объектов, которые имели эффект в лечении на 12-й неделе, на основе клинического общего впечатления об изменениях состояния (CGIC); 2) доля объектов, которые имели эффект в лечении на неделе 12, на основе общего впечатления о динамике состояния пациента (PGIC) и 3) изменение в модифицированном вопроснике о краниальной и цервикальной дистонии (CDQ-24) от исходного уровня до недели 12. Как и в предыдущих исследованиях, эффект лечения PGIC/CGIC может быть определен как сильное или очень сильное улучшение по 7-балльной шкале Ликерта, начиная от очень сильного ухудшения до очень сильного улучшения на неделе 12. CDQ-24 - это специфичный для заболевания вопросник для определения качества жизни, разработанный для пациентов с краниальной и цервикальной дистонией, включая как цервикальную дистонию (CD), так и блефароспазм (BPS). CDQ-24 был выбран для применения в настоящем исследовании, поскольку он включает домены, которые имеют отношение не только к CD и BPS, но и к TD, такие как стигма, эмоциональное благополучие, боль, повседневные активности и социальная/семейная жизнь. Для настоящего исследования CDQ-24 был модифицирован таким образом, что вопросы фокусируются более конкретно на влиянии TD (в отличие от CD/BPS) на качество жизни.

Дополнительные вторичные конечные точки включали: 1) процентное изменение в оценке AIMS (центральный рейтинг) от исходного уровня до недели 12; 2), основанный на изменении оценки AIMS (центральный рейтинг) от исходного уровня до недели 12, кумулятивная доля респондентов для уровней респондентов в пределах от 10% улучшения относительно исходного уровня до 90% улучшения относительно исходного уровня с шагом в 10-процентных пунктов и 3) изменение в оценке AIMS (пп.1-7) от исходного уровня до недели 12, как оценивается локальным экспертом, где оценка исходного показателя AIMS определяется для каждого объекта в качестве оценки дня 0.

Наконец, в каждом клиническом учреждении исследователь, имеющий опыт оценки двигательных расстройств, отвечал за подтверждение диагноза TD, выполнял все клинические оценки и принятие решений по поводу корректировки дозы исследуемого лекарственного средства. Безопасность также контролировали с помощью отчетов о нежелательных явлениях и на других показателях, включая, но не ограничиваясь, UPDRS, BARS, HADS, C-SSRS, ESS и MoCA.

Измерения и статистика

Цифровые видеозаписи оценок AIMS, сделанные при всех визитах в клинику (во время скрининга, на момент начала исследования, в Недели 2, 4, 6, 9 и 12), оценивались парами центральных экспертов, которые являются экспертами по нарушениям движения, и проводили слепую оценку по группам лечения, последовательности видео и по оценке AIMS исследователя. Анализ проводили с использованием линейной смешанной модели для повторных измерений (MMRM) с изменением показателя AIMS в качестве зависимой переменной. Модель включала фиксированные эффекты для группы лечения, временную точку (пять уровней: недели 2, 4, 6, 9 и 12), группу лечения по временному взаимодействию и переменную рандомизации для стратификации. Использовали неструктурированную ковариационную модель и первичный анализ сравнивал группы деутетрабеназина и плацебо на неделе 12 с использованием двухстороннего теста с 5%-ным уровнем значимости.

Результаты эффективности

Данные верхнего уровня показали, что исследование соответствовало его первичной конечной точке. Пациенты, принимавшие деутетрабеназин, достигли улучшения в 3 пункта по шкале AIMS от момента начала исследования до конца терапии по сравнению с 1,6 балла в группе плацебо ($p=0,0188$) для клинически значимого эффекта. Кроме того, вторичные конечные точки численно благоприятствовали деутетрабеназину. Результаты приведены в табл. 22.

Таблица 22

	DTBZ (N=56)	Плацебо (N=57)	Разница в лечении
Изменение AIMS (среднее значение LS)	-3	-1,6	-1,4 (p-значение 0,0188)
Эффект лечения PGIC N (%)	42,90%	29,80%	13,00%
Эффект лечения CGIC (%)	48,20%	40,40%	7,90%
Изменение от начала исследования mCDQ-24 *	-11,1	-8,3	-2,7

Результаты безопасности

Исследование также показало благоприятный профиль безопасности и переносимости для деутетрабеназина, включая низкую степень депрессии, сонливости, бессонницы и акатизии. Меньше пациентов, принимавших деутетрабеназин, чем плацебо, испытывали серьезные нежелательные явления (SAE) (4 пациента [6,9%] в группе деутетрабеназина против 6 [10,2%] в группе плацебо, ни у одного из SAE не были связаны с лечением), либо у которых наблюдались нежелательные явления, приводящие к прекращению приема (1 пациент [1,7%] против 2 пациентов [3,4%]). Нейропсихиатрические нежелательные явления в этой популяции пациентов были редко связаны с лечением SD-809 по сравнению с плацебо и включали сонливость/седативный эффект (9 [15,5%] против 6 [10,2%]), бессонницу (4 [6,9%] против 1 [1,7%]), акатизию (3 [5,2%] против 0 [0,0%]) (о депрессии/депрессивном настроении сообщил один пациент в каждой группе лечения, а о суицидальной идее сообщил один пациент в группе плацебо по сравнению с отсутствием в SD-809. Три пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений (1 в группе деутетрабеназина против 2 в группе плацебо). Для всех других побочных эффектов, о которых сообщалось в исследовании, оценки в группе деутетрабеназина были одинаковыми или ниже, чем в группе плацебо. Результаты представлены ниже в табл. 23, которая включает нежелательные явления, наблюдаемые у 3 или более объектов.

Таблица 23.

		DTBZ (n=58)	Плацебо (n=59)
Любые ТЕАЕ (нежелательные явления, появившиеся за время лечения)		41 (70,7%)	36 (61,0%)
Серьезные ТЕАЕ		41 (70,7%)	36 (61,0%)
ТЕАЕ, возникающие при снятии с исследования		4 (6,9%)	6 (10,2%)
Нарушения нервной системы	1 (1,7%)	2 (3,4%)	6 (10,2%)
	9 (15,5%)	6 (10,2%)	6 (10,2%)
	4 (6,9%)	6 (10,2%)	3 (5,1%)
	2 (3,4%)	3 (5,1%)	0 (0,0%)
Психиатрические расстройства	3 (5,2%)	0 (0,0%)	4 (6,8%)
	3 (5,2%)	4 (6,8%)	1 (1,7%)
Желудочно-кишечные расстройства	4 (6,9%)	1 (1,7%)	6 (10,2%)
	2 (3,4%)	6 (10,2%)	3 (5,1%)
	3 (5,2%)	3 (5,1%)	2 (3,4%)
	2 (3,4%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)
	2 (3,4%)	2 (3,4%)	3 (5,1%)
Общие расстройства	1 (1,7%)	3 (5,1%)	5 (8,5%)
	4 (6,9%)	5 (8,5%)	2 (3,4%)
Инфекции и инвазии	1 (1,7%)	2 (3,4%)	4 (6,8%)
	2 (3,4%)	4 (6,8%)	1 (1,7%)
	2 (3,4%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)

На основании исследований, раскрытых в настоящем документе, ожидается, что деутетрабеназин, другие замещенные дейтерием тетрабеназины и валбаназин будут эффективны при лечении поздней дискинезии и других расстройств и симптомов движения, таких как дискинезии, как правило, дистония, баллизм, акинезия и паркинсонизм, и что схемы дозирования и способы, описанные в настоящем документе, принесут значительную пользу для пациентов.

Заключение

Эти результаты подтверждают тот факт, что дифференцированный фармакокинетический профиль и более низкая Стах, связанная с деутетрабеназином, по сравнению с тетрабеназином, улучшает профиль безопасности деутетрабеназина путем снижения риска опасных для жизни аритмий. Из вышеприведенного описания специалист в данной области может определить основные характеристики этого изобретения и, не отходя от его сущности и объема, может внести различные изменения и модификации в изобретение, чтобы приспособить его к различным применениям и условиям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ перевода человека с тетрабеназина на деутетрабеназин для лечения хорей, связанной с болезнью Хантингтона, где способ включает:

- отмену суточного количества тетрабеназина;
 - на следующий день введение человеку начального суточного количества деутетрабеназина, где суточное количество тетрабеназина составляет 12,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6 мг;
- суточное количество тетрабеназина составляет 25 мг, а начальное общее суточное количество де-

утетрабеназина составляет 12 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 37,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 18 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 50 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 24 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 62,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 30 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 75 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 36 мг;

суточное количество тетрабеназина составляет 87,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 42 мг или

суточное количество тетрабеназина составляет 100 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 48 мг.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в результате перехода степень контроля хорей улучшается, что показано снижением по меньшей мере на 0,5 пункта по шкале оценки общей максимальной хорей (ТМС).

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что улучшение измеряют от исходного уровня до уровня поддерживающей терапии.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что переход приводит к уменьшению хорей по меньшей мере на 15%.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что:

(i) переход приводит к уменьшению хорей не менее чем на 10% и

указанный способ также обеспечивает выполнение одного или нескольких из следующих условий:

моторная функция улучшается по меньшей мере на 10%;

физическое функционирование объекта улучшается;

улучшается глотание;

равновесие не ухудшается;

лечение не вызывает значительного увеличения бессонницы, депрессии, тревоги, возбуждения, суицидального мышления, акатизии, раздражительности, усталости, паркинсонизма или дисфагии и

максимальное увеличение QTcF составляет менее чем 5 мс;

либо:

(ii) моторная функция улучшается по меньшей мере на 10% и

указанный способ также обеспечивает выполнение одного или нескольких из следующих условий:

хорей снижается по меньшей мере на 10%;

физическое функционирование объекта улучшается;

улучшается глотание;

равновесие не ухудшается;

лечение не вызывает значительного увеличения бессонницы, депрессии, тревоги, возбуждения, суицидального мышления, акатизии, раздражительности, усталости, паркинсонизма или дисфагии и

максимальное увеличение QTcF составляет менее чем 5 мс.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальная суточная доза составляет 12, 18, 24, 30, 36, 42 или 48 мг и начальную суточную дозу вводят двумя дозами.

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что

первая доза составляет 6 мг, а вторая доза составляет 6 мг;

первая доза составляет 9 мг, а вторая доза составляет 9 мг;

первая доза составляет 12 мг, а вторая доза составляет 12 мг;

первая доза составляет 15 мг, а вторая доза составляет 15 мг;

первая доза составляет 18 мг и вторая доза составляет 18 мг;

первая доза составляет 21 мг, а вторая доза составляет 21 мг или

первая доза составляет 24 мг, а вторая доза составляет 24 мг.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий:

с) примерно через одну неделю определение степени контроля над аномальными произвольными движениями, достигаемой с помощью начальной суточной дозы деутетрабеназина, и переносимости начальной суточной дозы деутетрабеназина; и

д) увеличение суточной дозы деутетрабеназина на 6 мг/сутки до последующей суточной дозы деутетрабеназина, если переход не приводит, по крайней мере, к поддержанию контроля над хореей и начальная суточная доза является переносимой.

9. Способ по п.8, дополнительно включающий:

е) примерно через одну неделю повторение стадий с) и д) у тех людей, у которых аномальные произвольные движения снижены и суточное количество деутетрабеназина хорошо является переносимым.

10. Способ по п.9, заключающийся в снижении количества деутетрабеназина на 6 мг/сутки до по-

следующего суточного количества у тех людей, у которых любое последующее суточное количество является непереносимым.

11. Способ по п.9, дополнительно включающий повторение этапа е) до тех пор, пока степень контроля аномальных произвольных движений не станет адекватной, а суточное количество деутетрабеназина переносимым.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальная суточная доза составляет 6 мг и вводится одной дозой.

13. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальное суточное количество деутетрабеназина составляет 6, 12, 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий:

с) примерно через одну неделю определение степени контроля над аномальными произвольными движениями, достигаемой с помощью начальной суточной дозы деутетрабеназина, и переносимости начальной суточной дозы деутетрабеназина; и

д) увеличение суточной дозы деутетрабеназина на 6 мг/сутки до последующей суточной дозы у тех людей, у которых переход не приводит, по крайней мере, к поддержанию контроля над хореей и начальной ежедневная сумма терпимая.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что последующее суточное количество составляет 12, 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий:

е) примерно через одну неделю повторение шагов с) и д) у тех пациентов, у которых уменьшились аномальные произвольные движения и суточная доза деутетрабеназина терпимо.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что суточная доза составляет 18, 24, 30, 36 или 42 мг, дополнительно включающий повторение этапа е) до тех пор, пока степень контроля над аномальными произвольными движениями не станет адекватной, а суточная доза деутетрабеназина переносимой.

16. Способ по п.15, где общая максимальная суточная доза составляет 48 мг.

17. Способ по п.15, где общая максимальная суточная доза составляет 36 мг.

18. Способ по п.17, где человек одновременно получает сильный ингибитор CYP2D6.

19. Способ по п.18, отличающийся тем, что сильным ингибитором CYP2D6 является флуоксетин, пароксетин, бупропион, хинидин, цинакалцет или ритонавир.

20. Способ по п.19, где сильный ингибитор CYP2D6 представляет собой пароксетин, флуоксетин или бупропион.

21. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 12,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6 мг.

22. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 25 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 12 мг.

23. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 6 мг, а вторая доза составляет 6 мг.

24. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 37,5 мг, а начальное общее суточное количество увеличивается на 6 мг/день до последующего суточного количества деутетрабеназина, равного 18 мг.

25. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 9 мг, а вторая доза составляет 9 мг.

26. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 50 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 24 мг.

27. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 12 мг, а вторая доза составляет 12 мг.

28. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 62,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 30 мг.

29. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 15 мг, а вторая доза составляет 15 мг.

30. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 75 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 36 мг.

31. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 18 мг, а вторая доза составляет 18 мг.

32. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 87,5 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 42 мг.

33. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 21 мг, а вторая доза составляет 21 мг.

34. Способ по п.1, отличающийся тем, что суточное количество тетрабеназина составляет 100 мг, а начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 48 мг.

35. Способ по п.22, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина вводят двумя дозами, при этом первая доза составляет 24 мг, а вторая доза составляет 24 мг.

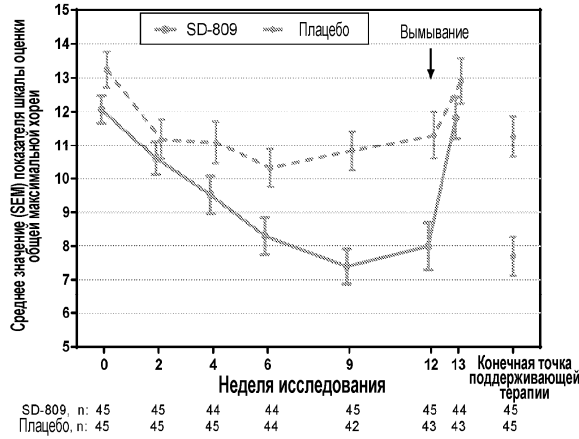
36. Способ по п.1, в котором переход приводит, по меньшей мере, к сохранению контроля над хореей у человека.

37. Способ по п.1, отличающийся тем, что начальное общее суточное количество деутетрабеназина составляет 6, 12, 18, 24, 30 или 36 мг.

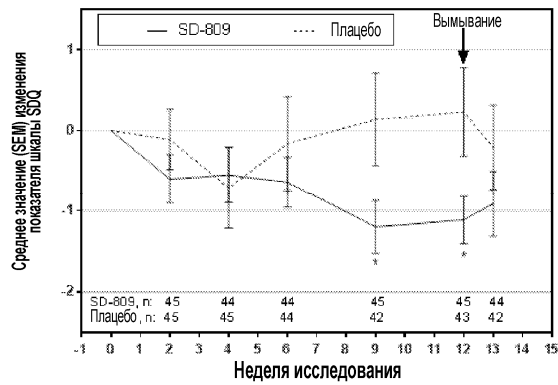
38. Способ по п.37, где человек одновременно получает сильный ингибитор CYP2D6.

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что сильный ингибитор CYP2D6 представляет собой флуоксетин, пароксетин, бупропион, хинидин, цинакалцет или ритонавир.

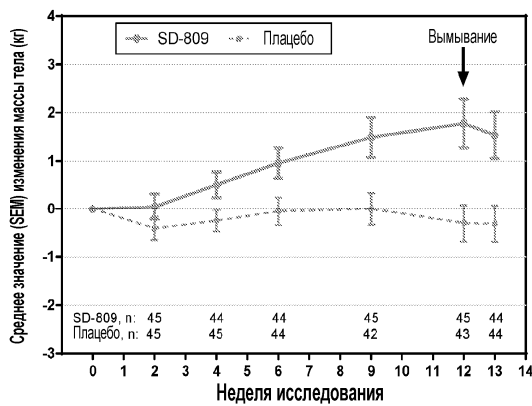
40. Способ по п.38, где сильный ингибитор CYP2D6 представляет собой пароксетин, флуоксетин или бупропион.



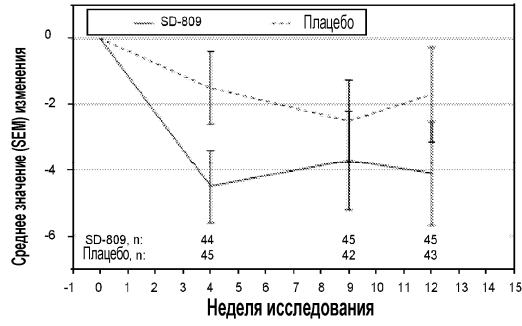
Фиг. 1



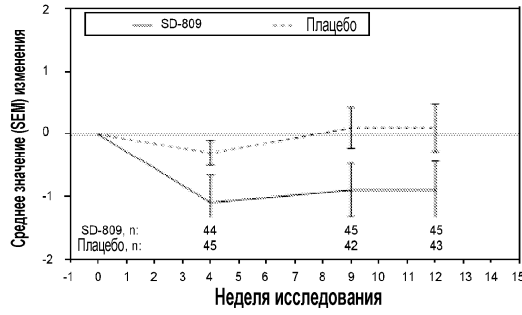
Фиг. 2



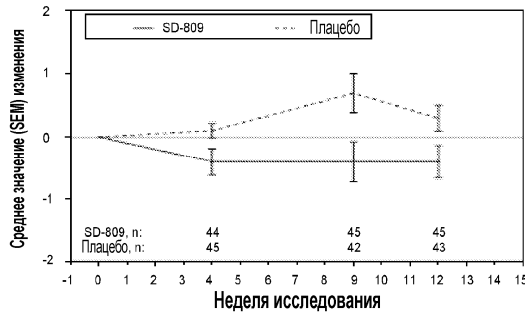
Фиг. 3



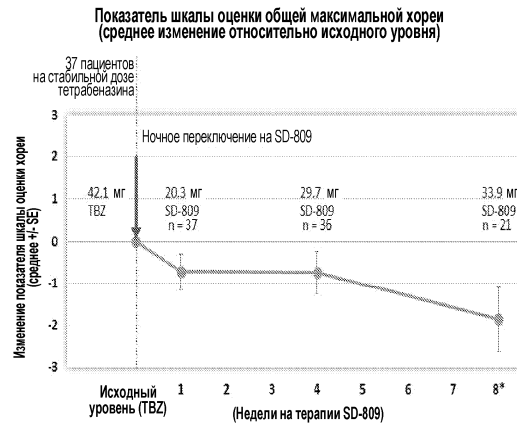
Фиг. 4А



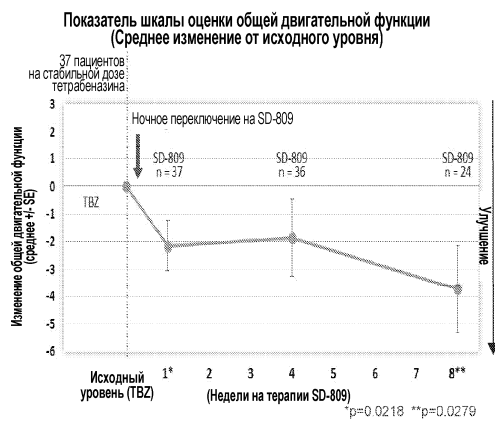
Фиг. 4В



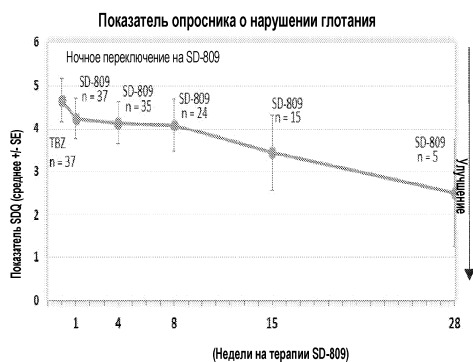
Фиг. 4С



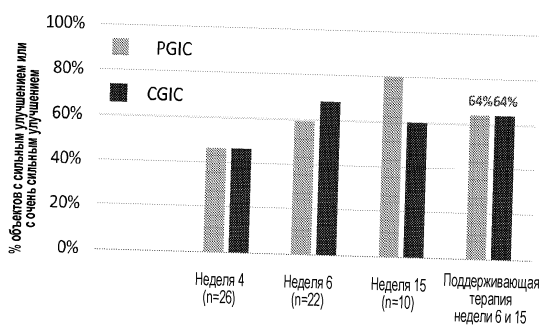
Фиг. 5



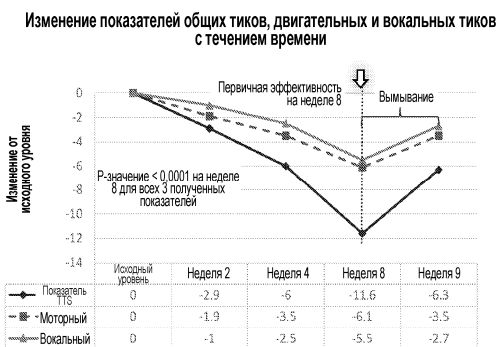
Фиг. 6



Фиг. 7



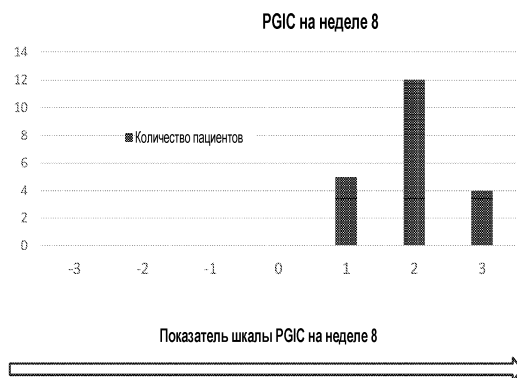
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

