

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391096** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.07.17

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.11.12

(54) **ТАБЛЕТКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА И СПОСОБ
ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ**

(31) 63/113,826; 63/245,927; 63/261,467;
63/261,495; 63/255,745

(32) 2020.11.13; 2021.09.19; 2021.09.21;
2021.09.22; 2021.10.14

(33) US

(86) PCT/US2021/059139

(87) WO 2022/104058 2022.05.19

(71) Заявитель:
ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Пиннаманени Суати, Юдин Акм
Насир, Дали Мандар Васанг (US)**

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

(57) Изобретение относится к таблетированному составу 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенола, соединению для лечения болезни Хантингтона и способу его получения.

202391096
A1

202391096
A1

ТАБЛЕТКА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА И СПОСОБ ЕЁ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает преимущества и приоритет по отношению к находящейся на рассмотрении предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/113826, поданной 13 ноября 2020 г., находящейся на рассмотрении предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/245927, поданной 19 сентября 2021 г., находящейся на рассмотрении предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/261467, поданной 21 сентября 2021 г., находящейся на рассмотрении предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/261495, поданной 22 сентября 2021 г., и находящейся на рассмотрении предварительной заявке на патент США с серийным номером 63/255745, поданной 14 октября 2021 г, содержание которых настоящим непосредственно включено посредством ссылки в настоящую заявку во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в основном относится к фармацевтическим таблеткам с немедленным высвобождением низкомолекулярного соединения для применения при лечении болезни Хантингтона и к способам их приготовления.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой редкое наследственное нейродегенеративное заболевание, вызванное мутацией в гене *хантингтина* (*HTT*). Расстройство приводит к поведенческим, когнитивным и двигательным нарушениям. Эти симптомы постепенно снижают качество жизни человека и в конечном итоге приводят к смерти в течение 15–25 лет после явного клинического моторного дебюта. Каждый ребенок родителя с мутацией в гене хантингтина имеет 50% шанс унаследовать эту мутацию. Подсчитано, что примерно один человек из 10 000 является носителем мутировавшего гена хантингтина. Текущие методы лечения HD контролируют тяжесть симптомов, но в настоящее время нет одобренных терапевтических средств, которые замедляют прогрессирование заболевания.

[0004] HD вызывается экспансией повторов CAG при *HTT* и характеризуется ухудшением двигательных, когнитивных, психических и функциональных способностей. Экспансия тринуклеотидных повторов CAG приводит к мутантному белку хантингтину (mHTT), который связан с нервной дисфункцией и, в конечном итоге, со смертью.

[0005] Количество повторов CAG в гене *HTT* колеблется от 6 до 35 у здоровых людей. Пенетрантность заболевания снижается у людей, несущих от 36 до 39 повторов CAG, однако у людей с 40 или более повторами CAG почти наверняка разовьется заболевание. Как описано в *European Journal of Neurology*, 2017, 24-34, клинический диагноз HD основывается на: подтвержденном семейном анамнезе или положительном генетическом тесте (т. е. подтверждении экспансии повторов CAG ≥ 36); и начале двигательных нарушений, как определено по унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS), с общей оценкой двигательной функции (TMS), диагностической достоверностью (DCS), которая варьируется от 0 (отсутствие двигательных нарушений, указывающих на HD) до 4 (двигательные нарушения $\geq 99\%$, вероятно, связанные с HD), где оценка 4 определяет «моторный дебют» или «манifestацию» HD.

[0006] Как правило, возраст начала заболевания (т. е. когда DCS достигает 4 лет) колеблется от 30 до 50 лет, а средняя продолжительность выживания после постановки клинического диагноза составляет от 15 до 20 лет. В настоящее время после начала заболевания потеря «функции» (т. е. оценка функциональных возможностей), а не двигательные признаки, определяет стадию заболевания (см., например, *Neurology*, 1979, 29, 1-3; или *Neurology*, 1981, 31, 1333-1335). Шкала общей функциональной способности (TFC) (см., например, *Movement Disorders*, 1996, 11, 136-142) является компонентом UHDRS, где уровень самостоятельности человека с HD колеблется от 0 (полная зависимость от всего ухода) до 13 (полностью независимые). Эта шкала оценивает функциональное состояние пациента с ГБ с точки зрения способности работать, вести домашнее хозяйство, управлять домашними делами, выполнять повседневные действия, и уровня необходимого ухода. На основании общей функциональной способности UHDRS (TFC) HD подразделяют на стадии прогрессирования заболевания с 1 по 5. Классификация HD на основе оценки TFC (также называемая стадиями Шульсона и Фана) также описывается как ранняя стадия HD (соответствует стадиям 1 или 2, на основе оценки TFC), умеренная стадия или средняя

стадия HD (соответствует до стадии 3, на основе оценки TFC) и тяжелая стадия или поздняя стадия HD (соответствует стадии 4 или 5, на основе оценки TFC).

[0007] В международной заявке, опубликованной как WO2020/005873, идентифицирован род соединений, которые можно применять для лечения HD, способы их получения и их фармацевтические составы. В ней также представлены данные, показывающие, что соединения ингибируют эндогенный белок Хантингтона (НТТ) в анализе IC₅₀. К настоящему моменту было обнаружено, что одно из соединений, раскрытых в настоящей заявке в качестве особенно сильного ингибитора НТТ, 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол, является эффективным для снижения продукции НТТ у человека *in vivo* на трансгенных мышах в моделях болезни Хантингтона (результаты еще не опубликованы). В настоящее время доступно только симптоматическое лечение. Таким образом, на сегодняшний день не существует низкомолекулярных средств для замедления прогрессирования HD. Соответственно, существует потребность в низкомолекулярных средствах, модифицирующих заболевание HD (т. е. терапевтических вариантах, которые могут замедлить прогрессирование заболевания).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке, содержащей в качестве активного ингредиента 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол (далее Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, где Соединение 1 присутствует в количестве от примерно 1% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки, внутригранулярное вспомогательное вещество и внегранулярное вспомогательное вещество,

[0009] при этом внутригранулярное вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу и разбавитель, при этом соотношение микрокристаллической целлюлозы к разбавителю составляет от примерно 1:1 до примерно 1:4, и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от примерно 15% до примерно 25% по массе от общей массы таблетки, разрыхлитель в количестве от примерно 1% до 3% от общей массы таблетки и повидон в количестве от примерно 1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки, и

[0010] где внегранулярное вспомогательное вещество содержит дополнительное количество разбавителя и дополнительное количество разрыхлителя.

[0011] В одном аспекте Соединение 1 присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 25% от общей массы таблетки. В другом аспекте Соединение 1 присутствует в количестве примерно 10% от общей массы таблетки.

[0012] В одном аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 до 200 мг.

[0013] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг.

[0014] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг.

[0015] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг.

[0016] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг.

[0017] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0018] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг.

[0019] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0020] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг.

[0021] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг или 50 мг.

[0022] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг или 50 мг.

[0023] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг, 20 мг и 30 мг.

[0024] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг и 20 мг.

[0025] В одном аспекте разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.

[0026] В одном аспекте разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[0027] В одном аспекте соотношение микрокристаллической целлюлозы к разбавителю во внутригранулярном вспомогательном веществе составляет примерно 1 к 2.

[0028] В одном аспекте по меньшей мере один из внегранулярного вспомогательного вещества и внутригранулярного вспомогательного вещества дополнительно содержит поверхностно-активное вещество. В одном таком аспекте поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер.

[0029] В одном аспекте разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.

[0030] В одном аспекте внегранулярное вспомогательное вещество дополнительно содержит смазывающее вещество. В одном таком аспекте смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

[0031] В одном аспекте внегранулярное вспомогательное вещество дополнительно содержит скользящее вещество. В одном таком аспекте скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.

[0032] В одном аспекте общая масса внегранулярного вспомогательного вещества составляет от примерно 15% до примерно 30% от общей массы таблетки.

[0033] В одном аспекте внутригранулярные вспомогательные вещества подвергают влажной грануляции.

[0034] В другом аспекте таблетка содержит Соединение 1 в количестве примерно 10% от массы таблетки, внутригранулярное вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы в соотношении примерно 1:2, и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве примерно 20% по массе таблетки, разрыхлитель в количестве от 1% до примерно 3% по массе таблетки и повидон в количестве примерно 2% по массе таблетки, а внегранулярное вспомогательное вещество содержит дополнительное количество моногидрата лактозы в количестве от примерно 10% до примерно 25% по массе таблетки, дополнительное количество разрыхлителя в количестве от примерно 1% до примерно 5% по массе таблетки и полоксамер в количестве от примерно 0,5% до примерно 2% по массе таблетки.

[0035] В другом аспекте таблетка дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния в количестве от примерно 0,25% до примерно 2% по массе таблетки.

[0036] В другом аспекте таблетка дополнительно содержит стеарат магния в количестве от примерно 0,5% до примерно 2% по массе таблетки.

[0037] Настоящее изобретение также относится к способу приготовления таблетки, включающему влажное гранулирование внегранулярных вспомогательных веществ, сушку полученной внутригранулярной смеси, смешивание внегранулярного вспомогательного вещества с внутригранулярным вспомогательным веществом и прессование полученной смеси с получением таблетки.

[0038] В другом аспекте способ дополнительно включает этап покрытия таблетки пленкой.

[0039] В одном аспекте настоящее изобретение также относится к способу лечения или облегчения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающему введение субъекту таблетки, содержащей терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0040] В другом аспекте настоящее изобретение также относится к применению Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения, замедляющего прогрессирование болезни Хантингтона; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет прогрессирование болезни Хантингтона за счет продукции внутрирамочного стоп-кодона между экзонами 49 и 50 в мРНК НТТ; при

этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью, заключающийся в замедлении прогрессирования болезни Хантингтона, представляет собой терапию, модифицирующую заболевание; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет ухудшение двигательной функции, связанное с болезнью Хантингтона; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет ухудшение когнитивных функций, связанное с болезнью Хантингтона; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет ухудшение психического состояния, связанное с болезнью Хантингтона; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет ухудшение функциональной способности, связанное с болезнью Хантингтона; при этом эффект лечения Соединением 1 или его фармацевтически приемлемой солью замедляет прогрессирование патофизиологии болезни Хантингтона.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0041] Фигура 1 представляет собой график индивидуальных концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения состава суспензии Соединения 1 (Партия 21) в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе (ГПМЦ) в воде в дозе 30 мг у самцов яванских макаков (Этап 1)

[0042] Фигура 2 представляет собой график зависимости средних концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения суспензии Соединения 1 (партия 21) в 0,5% ГПМЦ в воде в дозе 30 мг у самцов яванских макаков (Этап 1).

[0043] Фигура 3 представляет собой график индивидуальных концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения таблетки Составы А (Партия сухого гранулирования 15) в дозе 30 мг самцам яванских макаков (Этап 2).

[0044] Фигура 4 представляет собой график средних концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения таблетки Составы А (Партия сухого гранулирования 15) в дозе 30 мг самцам яванских макаков (Этап 2).

[0045] Фигура 5 представляет собой график индивидуальных концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения таблетки Состав В (Партия влажного гранулирования 20) в дозе 30 мг самцам яванских макаков (Этап 3).

[0046] Фигура 6 представляет собой график индивидуальных концентраций Соединения 1 в плазме в зависимости от времени после перорального введения таблетки Состав В (Партия влажного гранулирования 20) в дозе 30 мг самцам яванских макаков (Этап 3).

[0047] Фигура 7 представляет профили растворения (% растворенного Соединения 1 с течением времени) таблеток по 5 мг, полученных из партии 23, до и после хранения в течение 2 недель при 50°C или 1 месяца при 40°C/75% относительной влажности.

[0048] Фигура 8 представляет профили растворения (% растворенного Соединения 1 с течением времени) таблеток по 50 мг, полученных из партии 23, до и после хранения в течение 2 недель при 50°C или 1 месяца при 40°C/75% относительной влажности.

[0049] На Фигуре 9 показано дозозависимое снижение мРНК НТТ в цельной крови, взятой у здоровых добровольцев, участвующих в исследовании однократной возрастающей дозы (SAD) и многократной возрастающей дозы фазы I клинического исследования.

[0050] На Фигуре 9А показано снижение уровня мРНК НТТ в цельной крови, взятой у здоровых добровольцев из когорты SAD, где сплайсинг оценивали через 24 часа после введения однодневной однократной дозы плацебо, 5 мг, 15 мг, 45 мг, 90 мг или 135 мг Соединения 1.

[0051] На Фигуре 9В показано снижение уровня мРНК НТТ в цельной крови, взятой у здоровых добровольцев в когорте MAD, получавших ежедневно плацебо, 15 мг или 30 мг Соединения 1 в течение 14 дней. Затем сплайсинг НТТ оценивали с помощью RT-PCR через 6 часов после введения Соединения 1 на 14-й день.

[0052] На Фигуре 10 показано, как можно смоделировать скорости распада для прогнозирования зависящего от лекарственного средства снижения концентрации мРНК и белка с течением времени.

[0053] На Фигуре 11 показаны графики, которые моделируют скорость распада мРНК НТТ (Фигура 11А) и белка НТТ (Фигура 11В) на основе их периодов полувыведения, а затем прогнозируют время достижения равновесного состояния после лечения Соединением 1 в

суточной дозе 30 мг. Для мРНК НТТ период полувыведения оценивают примерно в 24 часа. мРНК НТТ на Фигуре 11А достигает устойчивого состояния примерно через 5 дней. Для белка НТТ период полувыведения оценивают в 5-7 дней, и, следовательно, устойчивые уровни белка НТТ должны быть достигнуты в течение примерно 6 недель с начала лечения.

[0054] На Фигуре 12 сравнивают траекторию снижения мРНК НТТ (Фигура 12А) и белка (Фигура 12В), наблюдаемую в исследовании множественного возрастания дозы, со значениями, предсказанными на основе периода полувыведения мРНК НТТ и белка, как показано на Фигуре 11.

[0055] На Фигуре 13 показано, что Соединение 1 проникает через гематоэнцефалический барьер у не являющихся человеком приматов (Фигура 13А) и у людей (Фигура 13В).

[0056] Фигура 14 представляет собой график % от исходного уровня РНК НТТ, измеренный с течением времени в цельной крови людей, которым вводили плацебо или однократную дозу 90 мг Соединения 1, как описано в исследовании однократной восходящей дозы (SAD) в Часть 1 примера 10. Результаты показывают, что эффект Соединения 1 на сплайсинг НТТ является обратимым и сохраняется в течение 72 часов после прекращения лечения.

[0057] Фигура 15 представляет собой график % исходного уровня РНК НТТ, измеренного с течением времени в цельной крови субъекта-человека, которому вводили плацебо или 15 или 30 мг Соединения 1, как описано в исследовании множественной возрастающей дозы (MAD), описанном в части 2 Примера 10. Сплайсинг НТТ отслеживали после последней дозы на 14-й день, рассчитывая как % НТТ, оставшийся от исходного уровня (день 0 перед введением дозы).

[0058] Фигура 16 представляет собой гистограмму, показывающую уровни мРНК хантингина и белка в цельной крови когорты MAD 2.3 (30 мг вводили в течение 21 дня с нагрузочной дозой 100 мг (LD) в течение 2 дней), как описано в Примере 10, как процент от исходного уровня после введения носителя или Соединения 1 человеку через 24 часа после последней дозы. Результаты показывают, что снижение уровня мРНК НТТ достигло устойчивого состояния. Для достижения максимального устойчивого снижения уровней белка НТТ требовалось более длительное дозирование.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0059] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой принадлежит данное изобретение. Хотя любые способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным здесь, могут быть использованы в практике или при тестировании настоящего изобретения, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Другие особенности раскрытия очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

[0060] Заголовки или подзаголовки могут использоваться в описании исключительно для удобства читателя, но не предназначены для влияния на объем настоящего раскрытия или для ограничения любого аспекта раскрытия каким-либо подразделом, подзаголовком или абзацем.

1. Определения

[0061] Используемые в настоящем документе определенные и неопределенные формы единственного числа предназначены также для включения форм множественного числа, если в контексте явно не указано иное.

[0062] Используемую в настоящем документе и формуле изобретения фразу «по меньшей мере один» в отношении списка из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов в списке элементов, но не обязательно включающий по меньшей мере один из каждого элемента, конкретно указанного в списке элементов, и не исключая любые комбинации элементов в списке элементов. Это определение также допускает, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, специально указанных в списке элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны они или не связаны с этими конкретно указанными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А или В» или, эквивалентно, «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться, в одном аспекте к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом аспекте к по меньшей мере одному,

необязательно включая более одного, В без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном аспекте к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, и по меньшей мере к одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно включая другие элементы); и т. д.

[0063] Когда термин «примерно» используется в сочетании с числовым диапазоном, он модифицирует этот диапазон, расширяя границы выше и ниже этих числовых значений. Как правило, термин «примерно» используется здесь для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 20%, 10%, 5% или 1%. В некоторых аспектах термин «примерно» используется для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 10%. В некоторых аспектах термин «примерно» используется для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 5%. В некоторых аспектах термин «примерно» используется для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 1%.

[0064] Термины «субъект» или «пациент» используются взаимозаменяемо для обозначения отдельного человека, страдающего заболеванием, описанным в настоящем документе (например, синдромом Хантингтона), которое можно лечить путем введения описанной в настоящем документе композиции.

[0065] Когда здесь указан диапазон значений, подразумевается, что он охватывает каждое значение и поддиапазон в пределах этого диапазона. Например, «1–5 нг» или диапазон «от 1 нг до 5 нг» предназначены для охвата 1 нг, 2 нг, 3 нг, 4 нг, 5 нг, 1–2 нг, 1–3 нг, 1–4 нг, 1–5 нг, 2–3 нг, 2–4 нг, 2–5 нг, 3–4 нг, 3–5 нг и 4–5 нг.

[0066] Далее следует понимать, что термины «содержит», «содержащий», «включает в себя» и/или «включающий», когда они используются в данном документе, определяют наличие заявленных признаков, целых чисел, этапов, операций, элементов и /или компонентов, но не исключают наличия или добавления одного или более других признаков, целых чисел, этапов, операций, элементов, компонентов и/или их групп.

[0067] Термины «лечить», «лечение», «лечат» относятся к терапевтическим методам лечения, целью которых является вызывать обратное течение, облегчить, улучшить, ингибировать, замедлить или остановить прогрессирование или тяжесть расстройства. Термин «лечение» включает, в качестве альтернативы, термин «улучшение состояния»,

который относится к уменьшению или облегчению по меньшей мере одного неблагоприятного эффекта или симптома состояния, заболевания или расстройства. Лечение, как правило, «эффективно», если один или более симптомов или клинических маркеров уменьшаются. С другой стороны, лечение является «эффективным», если прогрессирование заболевания замедлено, уменьшено или остановлено. То есть «лечение» включает не только улучшение симптомов или маркеров, но также прекращение или, по меньшей мере, замедление прогрессирования или ухудшение симптомов по сравнению с тем, что можно было бы ожидать при отсутствии лечения. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение одного или более симптомов, уменьшение распространенности заболевания, стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или паллиативное облегчение болезненного состояния, ремиссию (частичную или полную) и/или снижение смертности, поддающиеся или не поддающиеся обнаружению. Термин «лечение» заболевания также включает облегчение симптомов или побочных эффектов заболевания (включая паллиативное лечение).

[0068] Используемый в настоящем документе термин «вспомогательное вещество» означает любое вещество, не являющееся само по себе терапевтическим агентом, используемое в качестве носителя или среды для доставки терапевтического агента субъекту или добавляемое в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств при обращении или хранении, или для обеспечения или облегчения формирования единичной дозы композиции в виде отдельного изделия, такого как капсула или таблетка, пригодных для перорального введения. Вспомогательные вещества включают, в качестве иллюстрации, а не ограничения, разбавители, разрыхлители, связующие вещества, адгезивы, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, вещества, модифицирующие поверхность, вещества, добавляемые для маскировки или противодействия неприятному вкусу или запаху, ароматизаторы, красители, отдушки и вещества, добавляемые для улучшения внешнего вида композиции.

[0069] Термины «HD» или «болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся ухудшением двигательных, когнитивных, психических и функциональных способностей и вызванному экспансией CAG-повторов в гене хантингтина.

[0070] Термин «внутригранулярный», используемый в данном документе, относится к ингредиентам, которые включаются в состав до грануляции, то есть к ингредиентам, которые расположены внутри или являются частью структуры гранулы.

[0071] Используемый здесь термин «внегранулярный» относится к ингредиентам, которые включаются в состав после грануляции, т.е. к ингредиентам, которые расположены снаружи по отношению к структуре гранулы.

[0072] Термины «вводить» или «введение», используемые в настоящем документе, относятся к акту физической доставки вещества в том виде, в котором оно существует вне организма, субъекту.

[0073] Термины «манифестация HD» или «манифестация болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к клинически установленному диагнозу HD (например, на основании: подтвержденного семейного анамнеза или положительного генетического теста (подтверждение экспансии CAG-повтора ≥ 36); и началу двигательных нарушений [диагностическая достоверность (DCS) 4, как определено по общей оценке двигательной функции (TMS) по Унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS)]. В одном аспекте термин «манифестация HD» или «манифестация болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к пациенту, имеющему клинически установленный диагноз HD [например, на основании: подтвержденного семейного анамнеза или положительного генетического теста (подтверждение экспансии CAG-повтора ≥ 36)]; и началу двигательных нарушений [например, на основе диагностической достоверности (DCS) 4, как определено по общей оценке двигательной функции (TMS) по Унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS)].

[0074] Термины «предманифестная HD» или «предманифестная болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к генетическому диагнозу HD [например, на основании: положительного генетического теста (подтверждение экспансии CAG-повторов ≥ 40) без появления двигательных нарушений, как клинически устойчивых, например, при оценке по стандартным шкалам, таким как клинические шкалы [напр. на основе диагностической достоверности (DCS) < 4 , как определено общей оценкой двигательной функции (TMS) по Унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS)]. В одном аспекте термин «предманифестная HD» или «предманифестная

болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к пациенту, имеющему генетический диагноз HD [например, на основании: положительного генетического теста (подтверждение экспансии CAG-повторов ≥ 40)] без появления двигательных нарушений, как клинически устойчивых, например, при оценке по стандартным шкалам, таким как клинические шкалы [напр. на основе диагностической достоверности (DCS) < 4 , как определено общей оценкой двигательной функции (TMS) по Унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона (UHDRS)].

[0075] Термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедление прогрессирования HD» или «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к одному или более эффектам лечения, выбранным из снижения скорости прогрессирования болезни Хантингтона (например, снижение скорости прогрессирования между стадиями болезни Хантингтона); отсрочки начала болезни Хантингтона; задержки появления симптомов, связанных с болезнью Хантингтона; снижения скорости прогрессирования (например, снижение годового показателя ухудшения) симптомов (например, одного или более симптомов), связанных с болезнью Хантингтона; или снижения скорости прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона (например, эффекты лечения по сравнению с плацебо или по сравнению с контрольной группой с естественным течением; например, в соответствии со стандартными шкалами, такими как клинические шкалы, указанные выше или ниже, или в соответствии с показателями нейровизуализации).

[0076] Термин «скорость прогрессирования», используемый в данном документе, относится, например, к годовой скорости изменения (например, ухудшению) или скорости изменения (например, ухудшению) в год, например, оцениваемой в соответствии со стандартными шкалами, например, по клиническим шкалам или по данным нейровизуализации.

[0077] Термин «снижение», как он используется в данном документе, относится, например, к 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% или 70% снижению, например, за год лечения.

[0078] Термин «задержка», используемый здесь, относится к задержке по меньшей мере, например, на 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 лет.

[0079] Термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедление прогрессирования HD» или «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к отсрочке начала болезни Хантингтона, например, увеличению времени до начала болезни Хантингтона, как определено в настоящем документе. В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования между стадиями болезни Хантингтона, например, к снижению скорости прогрессирования от начальной стадии HD до более поздней стадии HD, как оценивается, например, по сравнению с плацебо, в соответствии со стандартными шкалами, такими как клинические шкалы [например, по шкале общей функциональной способности (TFC) UHDRS, например, в *Neurology*, 1979, 29, 1-3]. В другом аспекте это относится к снижению скорости прогрессирования от стадии 1 HD до стадии 2 HD (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования от стадии 2 HD до стадии 3 HD (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования от стадии 3 HD до стадии 4 HD (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования от стадии 4 HD до стадии 5 HD (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования от ранней стадии HD до средней стадии HD (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования от средней стадии HD до тяжелой стадии HD (например, по сравнению с плацебо).

[0080] Термин «снижение скорости прогрессирования», используемый в данном документе, относится, например, к увеличению времени прогрессирования стадии БХ (например, по сравнению с плацебо).

[0081] Термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедление прогрессирования HD» или «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к отсрочке начала болезни Хантингтона, например, увеличению времени до начала болезни Хантингтона, как определено в настоящем документе, по меньшей мере на 25% (например, на 25% или более, например, от 25% до 50%).

[0082] Термин «начало болезни Хантингтона», используемый в данном документе, относится к общепринятому клиническому диагнозу HD [например, началу двигательных нарушений на основе диагностической достоверности (DCS) 4, как определено общей оценкой двигательной функции (TMS) Унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS)].

[0083] Термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедлять прогрессирования HD» или «замедлять прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к замедлению появления симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, например, увеличения времени до появления одного или более симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, выбранных из ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, ухудшения когнитивных функций, связанного с болезнью Хантингтона, ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, и ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, как определено в настоящем документе. В другом аспекте термины относятся к снижению скорости прогрессирования одного или более симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, выбранных из ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, ухудшения когнитивных функций, связанного с болезнью Хантингтона, ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, и ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, как определено в настоящем документе. Термин «снижение скорости», используемый в настоящем документе, относится, например, к увеличению времени до начала или увеличению времени до нарастания тяжести (например, по сравнению с плацебо). В другом аспекте термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедление прогрессирования HD» или «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в данном документе, относятся к снижению скорости прогрессирования предманифестной HD в манифестацию HD [т.е. отсрочка начала манифестации HD; например, по сравнению с плацебо; например, по диагностической достоверности (DCS) 4, как определено по общей оценке двигательной функции (TMS) Унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS)].

[0084] Термины «замедление прогрессирования HD», «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», «замедление прогрессирования HD» или «замедление прогрессирования болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к замедлению прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона.

[0085] Термин «замедление прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона», как он используется в данном документе, относится к снижению скорости прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона, например, по оценке с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [например, с помощью нейровизуализации, например, в *Lancet Neural*. 2013, 12 (7), 637-649]. Например, это относится к снижению скорости (например, снижению годового показателя скорости, например, по сравнению с плацебо) потери объема головного мозга (например, всего мозга, хвостатого ядра, полосатого тела или коры) (например, % от исходного объема), связанной с болезнью Хантингтона (например, по данным МРТ).

[0086] Термин «двигательная функция», используемый в данном документе, относится к двигательным признакам HD, включающим, например, один или более, выбранных из группы, состоящей из двигательной функции глаза, дизартрии, хореи, постуральной стабильности и походки.

[0087] Термин «ухудшение двигательной функции», используемый в данном документе, относится к сниженной двигательной функции (например, относительно нормальной двигательной функции или относительно предыдущего визита в клинику). Ухудшение двигательной функции можно оценивать, например, по стандартным шкалам, таким как клинические шкалы (например, шкала оценки двигательной функции UHDRS, измеренная с помощью общей оценки двигательной функции UHDRS; например, в *Motion Disorders*, 1996, 11, 136-142).

[0088] Термины «замедление ухудшения двигательной функции» или «замедлить ухудшение двигательной функции», используемые в данном документе, относятся к уменьшению скорости ухудшения двигательной функции (например, по сравнению с плацебо; например, снижение годового показателя скорости ухудшения двигательной функции), например, по сравнению с плацебо; например, по общей двигательной оценке по UHDRS).

[0089] Термин «снижение скорости», используемый в данном документе, относится к увеличению времени до начала или увеличению времени до нарастания тяжести (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годового показателя скорости ухудшения, например, по сравнению с плацебо).

[0090] Термин «ухудшение когнитивных функций», используемый в данном документе, относится к сниженным когнитивным способностям (например, относительно нормальной когнитивной функции или относительно предыдущего визита в клинику). В одном аспекте этот термин относится, например, к ухудшению одной или более когнитивных функций, выбранных из группы, состоящей из внимания, скорости обработки информации, обработки визуально-пространственной информации, времени, обработки эмоций, памяти, беглости речи, психомоторной функции и исполнительной функции. Ухудшение когнитивных функций можно оценивать, например, по стандартным шкалам, таким как клинические шкалы [например, согласно оценке с помощью теста на сопоставление символов и цифр, теста Струпа на чтение слов, Монреальского когнитивного теста или группы когнитивных тестов HD (включая тест на сопоставление символов и цифр, тест В по прокладке маршрута, теста на группировку с минимумом действий (One Touch Stockings), теппинг теста, теста на распознавание эмоций, теста Хопкинса на вербальное обучение); например в Movement Disorders, 2014, 29 (10), 1281-1288).

[0091] Термины «замедление ухудшения когнитивных функций» или «замедлить ухудшение когнитивных функций», используемые в настоящем документе, относятся к уменьшению скорости ухудшения когнитивных функций (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годовой скорости ухудшения когнитивных функций по сравнению с плацебо; например, как оценивается с помощью теста на сопоставление символов и цифр, теста Струпа на чтение слов, Монреальского когнитивного теста или группы когнитивных тестов HD). Термин «снижение скорости», используемый в данном документе, относится к увеличению времени до начала или увеличению времени до нарастания тяжести (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годового показателя скорости ухудшения, например, по сравнению с плацебо).

[0092] Термин «ухудшение психического состояния», используемый в данном документе, относится к снижению психической функции (например, относительно нормальной

психической функции или относительно предыдущего визита в клинику). В одном аспекте термин относится, например, к одной или более психическим функциям, выбранным из группы, состоящей из апатии, тревоги, депрессии, обсессивно-компульсивного поведения, суицидальных мыслей, раздражительности и возбуждения. Ухудшение психического состояния можно оценить, например, по стандартным шкалам, таким как клинические шкалы (например, по шкале оценки апатии или по госпитальной шкале тревоги и депрессии; например, в *Movement Disorders*, 2016, 31 (10), 1466-1478, *Movement Disorders*, 2015, 30 (14), 1954-1960).

[0093] Термины «замедление ухудшения психического состояния» или «замедлить ухудшение психического здоровья», используемые в настоящем документе, относятся к снижению скорости ухудшения психического состояния (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годового показателя скорости ухудшения психического состояния по сравнению с плацебо; например, как оценивается по шкале оценки апатии или по госпитальной шкале тревоги и депрессии). Термин «снижение скорости», используемый в данном документе, относится к увеличению времени до начала или увеличению времени до нарастания тяжести (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годового показателя скорости ухудшения, например, по сравнению с плацебо).

[0094] Термин «функциональная способность», используемый в данном документе, относится, например, к способности работать, вести финансовые дела, справляться с домашними делами, осуществлять повседневную деятельность и поддерживать уровень необходимого ухода. Функциональная способность включает, например, одну или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из способности работать, способности вести финансовые дела, способности справляться с домашними делами, способности осуществлять повседневную деятельность и поддерживать уровень необходимого ухода.

[0095] Термин «ухудшение функциональной способности», используемый в данном документе, относится к снижению функциональной способности (например, относительно нормальной функциональной способности или относительно предыдущего визита в клинику). Ухудшение функциональной способности может быть оценено, например, в соответствии со стандартными шкалами, такими как клинические шкалы (например, шкала

функциональной оценки и шкала независимости UHDRS, а также шкала общей функциональной способности UHDRS, например, в *Movement Disorders*, 1996, 11, 136-142).

[0096] Термины «замедление ухудшения функциональной способности» или «замедлить ухудшение функциональной способности», используемые в настоящем документе, относятся к уменьшению скорости ухудшения функциональной способности (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшение годового показателя скорости ухудшения функциональной способности; например, по шкале функциональной оценки UHDRS и шкале независимости или по шкале общей функциональной способности UHDRS). Термин «снижение скорости», используемый в данном документе, относится к увеличению времени до начала или увеличению времени до нарастания тяжести (например, по сравнению с плацебо; например, уменьшению годового показателя скорости ухудшения, например, по сравнению с плацебо).

[0097] Термин «ухудшение», как он используется в данном документе, относится, например, к ухудшению с течением времени (например, ежегодно или каждый год) состояния или конкретного признака состояния, например, оцениваемого в соответствии со стандартными шкалами, например, клиническими шкалами.

[0098] Термины «Унифицированная шкала оценки болезни Хантингтона» или «UHDRS», используемые в данном документе, относятся к клинической шкале оценки, разработанной Исследовательской группой болезни Хантингтона (например, в *Movement Disorders*, 1996, 11, 136-142, которая полностью включена в настоящую заявку в качестве ссылки), в которой оцениваются области клинической эффективности и способности при HD. UHDRS включает шкалы оценки двигательной функции, когнитивной функции и функциональной способности. Она обеспечивает оценки основных характеристик HD (например, двигательные и когнитивные) и общее функциональное влияние этих признаков.

[0099] Термин «сHDRS» относится к комбинированной унифицированной шкале оценки болезни Хантингтона, которая обеспечивает комбинированную оценку двигательного, когнитивного и общего функционирования (например, в *Neurology*, 2017, 89, 2495-2502).

[0100] Термины «HD стадия 1», «HD стадия I», «болезнь Хантингтона стадия 1», «болезнь Хантингтона стадия I», «стадия 1 болезни Хантингтона» или «стадия I болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD как

к клинически стабильной [например, как оценивается по стандартным шкалам, например, клиническим шкалам, таким как на основе шкалы общей функциональной способности (TFC) UHDRS, где оценка TFC составляет от 11 до 13]. На стадии 1 HD, как правило, пациент имеет клинический диагноз HD, полностью функционален дома и на работе и сохраняет независимость в отношении функциональных возможностей; обычно от 0 до 8 лет от начала болезни Хантингтона.

[0101] Термины «HD стадия 2», «HD стадия II», «болезнь Хантингтона стадия 2», «болезнь Хантингтона стадия II», «стадия 2 болезни Хантингтона» или «стадия II болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD как к клинически стабильной [например, как оценивается по стандартным шкалам, например, клиническим шкалам, таким как на основе шкалы общей функциональной способности (TFC) UHDRS, где оценка TFC составляет от 7 до 10]. На 2 стадии HD, как правило, пациент все еще функционален на работе, однако с меньшей работоспособностью, в основном способен выполнять повседневные действия, несмотря на некоторые трудности, и обычно ему требуется лишь незначительная помощь; обычно от 3 до 13 лет от начала болезни Хантингтона.

[0102] Термины «HD стадия 3», «HD стадия III», «болезнь Хантингтона стадия 3», «болезнь Хантингтона стадия III», «стадия 3 болезни Хантингтона» или «стадия III болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD как к клинически стабильной [например, как оценивается по стандартным шкалам, например, клиническим шкалам, таким как на основе шкалы общей функциональной способности (TFC) UHDRS, где оценка TFC составляет от 4 до 6]. На стадии 3 HD, как правило, пациент больше не может выполнять работу или заниматься домашними делами, ему требуется существенная помощь в повседневных финансовых делах, домашних обязанностях и повседневной жизни; обычно от 5 до 16 лет от начала болезни Хантингтона.

[0103] Термины «HD стадия 4», «HD стадия IV», «болезнь Хантингтона стадия 4», «болезнь Хантингтона стадия IV», «стадия 4 болезни Хантингтона» или «стадия IV болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD как к клинически стабильной [например, как оценивается по стандартным шкалам, например, клиническим шкалам, таким как на основе шкалы общей функциональной способности

(TFC) UHDRS, где оценка TFC составляет от 1 до 3]. На стадии 4 HD, как правило, пациент не является самостоятельным, но все же может проживать дома с помощью семьи или специалистов, однако ему требуется существенная помощь в финансовых делах, домашних обязанностях и большинстве повседневных дел; обычно от 9 до 21 года от начала болезни Хантингтона.

[0104] Термины «HD стадия 5», «HD стадия V», «болезнь Хантингтона стадия 5», «болезнь Хантингтона стадия V», «стадия 5 болезни Хантингтона» или «стадия V болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD как к клинически стабильной [например, как оценивается по стандартным шкалам, например, клиническим шкалам, таким как на основе шкалы общей функциональной способности (TFC) UHDRS, где оценка TFC составляет 0]. На 5 стадии HD, как правило, пациенту требуется полная поддержка в повседневной деятельности со стороны профессионального медсестринского ухода; обычно от 11 до 26 лет от начала болезни Хантингтона.

[0105] Термины «ранняя HD», «ранняя стадия болезни Хантингтона», «ранняя стадия HD» или «ранняя стадия болезни Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к стадии болезни HD, при которой пациент в значительной степени функционален и может продолжать работать и жить самостоятельно, несмотря на то, что он страдает, например, одним или более из выбранных из группы, состоящих из незначительных произвольных движений, потери тонкой координации и затруднений при обдумывании сложных задач. В другом аспекте термины «ранняя стадия HD», «ранняя стадия болезни Хантингтона», «ранняя стадия HD» или «ранняя стадия болезни Хантингтона» относятся к «стадии 2 HD», как определено в настоящем документе.

[0106] Термины «умеренная HD», «умеренная стадия болезни Хантингтона», «умеренная стадия HD», «умеренная стадия болезни Хантингтона», «средняя стадия HD», «средняя стадия болезни Хантингтона», «средняя стадия HD» или «средняя стадия болезни Хантингтона», как используется в данном документе, относится к стадии болезни HD, при которой пациент может быть не в состоянии работать, управлять своими финансами или выполнять свою работу по дому, но будет в состоянии есть, одеваться и соблюдать личную гигиену с посторонней помощью. Как правило, на этой стадии может быть выражена, например, хорея, а также проблемы с глотанием, равновесием, падениями, потерей веса и

решением проблем. В другом аспекте термины «умеренная стадия HD», «умеренная стадия болезни Хантингтона», «умеренная стадия HD», «умеренная стадия болезни Хантингтона», «средняя стадия HD», «средняя стадия болезни Хантингтона», «средняя стадия HD» или «средняя стадия болезни Хантингтона» относятся к «стадии 3 HD», как определено в настоящем документе.

[0107] Термины «тяжелая стадия HD», «тяжелая стадия болезни Хантингтона», «тяжелая стадия HD», «тяжелая стадия болезни Хантингтона», «поздняя стадия HD» или «поздняя стадия болезни Хантингтона», «поздняя стадия HD» или «поздняя стадия болезни Хантингтона», как используется в данном документе, относится к стадии болезни HD, при которой пациенту требуется помощь во всех видах повседневной деятельности. Как правило, на этой стадии, например, хорея может быть выраженной, но чаще она сменяется ригидностью, дистонией, брадикинезией. В другом аспекте, термины «тяжелая стадия HD», «тяжелая стадия болезни Хантингтона», «тяжелая стадия HD», «тяжелая стадия болезни Хантингтона», «поздняя стадия HD» или «поздняя стадия болезни Хантингтона», «поздняя стадия HD» или «поздняя стадия болезни Хантингтона», относятся к «4 стадии HD» или «5 стадии HD», как определено в настоящем документе.

[0108] Термины «ювенильная HD» или «ювенильная болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к диагнозу HD как клинически установленному (например, на основании: подтвержденного семейного анамнеза или положительного генетического теста (т.е. подтверждения экспансии повторов CAG 2:36 (SEQ ID NO: 22)); и появление симптомов в возрасте < 21 года}.

[0109] Термины «ювенильная HD» или «ювенильная болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к пациенту, страдающему HD {например, на основании: подтвержденного семейного анамнеза или положительного генетического теста (т.е. подтверждения экспансии повторов CAG 2:36 (SEQ ID NO: 22))}; и у которого симптомы появились в возрасте < 21 года.

[0110] Термины «детская HD» или «детская болезнь Хантингтона», используемые в настоящем документе, относятся к пациенту, страдающему HD {например, на основании: подтвержденного семейного анамнеза или положительного генетического теста (т.е.

подтверждения экспансии повторов CAG 2:36 (SEQ ID NO: 22)) и клинической диагностики}; и в возрасте < 18 лет.

[0111] Термины «больной с HD», «пациент с болезнью Хантингтона», «пациент с болезнью Хантингтона» или «пациент с HD» относятся к пациенту с HD, как определено в настоящем документе.

[0112] Термины «лечить», «лечат», «лечение» или «терапия», используемые в настоящем документе, относятся к получению благоприятных или желаемых результатов, например, клинических результатов. Благоприятные или желаемые результаты могут включать, помимо прочего, стабилизацию или улучшение прогрессирования стадии HD (например, по сравнению с плацебо). Одним из аспектов лечения является, например, то, что указанное лечение должно оказывать минимальное неблагоприятное воздействие на пациента, т.е. используемый агент должен иметь высокий уровень безопасности, например, не вызывать неблагоприятных побочных эффектов. В другом аспекте термин «способ обработки», используемый в настоящем документе, относится к «способу лечения».

[0113] Термины «прерывистый режим дозирования» или «прерывистый график дозирования», используемые в настоящем документе, означают режим дозирования, который включает введение Соединения 1 с последующим периодом отдыха. Например, Соединение 1 вводят в соответствии с графиком прерывистого дозирования, состоящим по меньшей мере из двух циклов, каждый цикл включает (a) период дозирования и после этого (b) период отдыха.

[0114] Используемый в настоящем документе термин «период отдыха» относится, в частности, к периоду времени, в течение которого пациенту не дают Соединение 1 (т.е. периоду времени, в течение которого лечение Соединением 1 не проводится). Например, если Соединение 1 вводят ежедневно, период отдыха будет присутствовать, если ежедневное введение будет прекращено на некоторое время, например, на некоторое количество дней, или концентрация Соединения 1 в плазме будет поддерживаться на субтерапевтическом уровне на какое-то время, например, на некоторое количество дней. Период дозирования и/или доза Соединения 1 могут быть одинаковыми или разными между циклами. Общее время лечения (т. е. количество циклов лечения) также может

варьироваться от пациента к пациенту в зависимости, например, от конкретного пациента, проходящего лечение (например, пациента с HD на стадии I).

[0115] В другом аспекте схема прерывистого дозирования включает по меньшей мере два цикла, каждый цикл включает (а) период дозирования, в течение которого указанному пациенту вводят терапевтически эффективное количество Соединения 1, и после этого (b) период отдыха. Термины «прерывистый режим дозирования» или «прерывистый график дозирования», используемые в данном документе, относятся как к режиму дозирования только Соединения 1 (т.е. монотерапии), так и к режиму дозирования для введения Соединения 1 в комбинации по меньшей мере с другим активным ингредиентом (то есть комбинированная терапия). В другом аспекте термины «прерывистый режим дозирования» или «прерывистый график дозирования» относятся к повторяющемуся проведению/прекращению лечения, где Соединение 1 вводят через равные промежутки времени периодическим способом, например, один раз в сутки, каждые 2 дня, каждые 3 дня, каждые 4 дня, один раз в неделю или два раза в неделю.

[0116] Термин «один раз в сутки» или «один ежедневно» или «QD» в контексте введения лекарственного средства означает в данном документе введение одной дозы лекарственного средства один раз в день, при этом дозу вводят, например, в один и тот же день недели.

[0117] В одном аспекте термины «введение» или «введение Соединения 1 один раз в сутки», используемые в настоящем документе, относятся к количеству Соединения 1 в таблетке в диапазоне от 1 мг до 100 мг, при введении один раз в сутки.

[0118] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 мг до 200 мг, при введении один раз в сутки.

[0119] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг., при введении один раз в сутки.

[0120] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг,

145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг, , при введении один раз в сутки.

[0121] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг, при введении один раз в сутки.

[0122] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг, 135 мг и 140 мг, при введении один раз в сутки.

[0123] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг, при введении один раз в сутки.

[0124] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0125] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг, при введении один раз в сутки.

[0126] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг или 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0127] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг или 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0128] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг, 20 мг и 30 мг, при введении один раз в сутки.

[0129] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг и 20 мг, при введении один раз в сутки.

[0130] Термин «один раз в неделю» или «один раз в неделю» или «QW» в контексте введения Соединения 1 означает в настоящем документе введение одной дозы Соединения 1 один раз в неделю, причем дозу вводят, например, в один и тот же день каждую неделю.

[0131] В одном аспекте термины «введение» или «введение Соединения 1 один раз в неделю», используемые в настоящем документе, относятся к Соединению 1, вводимому в

количестве, выбранном из диапазона от 25 мг до 100 мг один раз в неделю, диапазона от 25 мг до 200 мг один раз в неделю и диапазона от 50 мг до 200 мг один раз в неделю.

[0132] В другом аспекте Соединение 1 вводят в количестве, выбранном из 35 мг один раз в неделю, 70 мг один раз в неделю и 140 мг один раз в неделю.

[0133] Термин «два раза в неделю» или «дважды в неделю» или «BIW» в контексте введения Соединения 1 означает в данном документе введение одной дозы Соединения 1 два раза в неделю, где каждую дозу вводят в отдельные дни каждую неделю с регулярной частотой с интервалом от 48 до 72 часов.

[0134] В одном аспекте термины «введение» или «введение Соединения 1 два раза в неделю», используемые в настоящем документе, относятся к Соединению 1, вводимому в количестве, выбранном из диапазона от 10 мг до 100 мг два раза в неделю, диапазона от 10 мг до 200 мг два раза в неделю и диапазона от 25 мг до 100 мг два раза в неделю.

[0135] В другом аспекте Соединение 1 вводят в количестве, выбранном из диапазона от 10 мг до 20 мг два раза в неделю, такого как примерно 15 мг два раза в неделю, в диапазоне от 30 мг до 40 мг два раза в неделю, например, 35 мг два раза в неделю, и диапазона от 50 мг до 90 мг два раза в неделю, например, 70 мг два раза в неделю.

[0136] Термин «примерно» по отношению к числовому значению X означает, например, $X \pm 15\%$, включая все значения в пределах этого диапазона.

[0137] Термины «модифицирующая заболевание терапия» или модифицирующее заболевание лечение», как они используются в настоящем документе, относятся к лекарственному средству, которое может модифицировать или изменять течение состояния, расстройства или заболевания (т.е. лекарственное средство, модифицирующее заболевание), такие как HD, как определено в настоящем документе.

[0138] Термин «субъект», используемый в данном документе, относится к организму млекопитающего, предпочтительно к человеку (мужчине или женщине).

[0139] Термин «пациент», используемый в данном документе, относится к субъекту, который является больным и которому лечение принесет пользу.

[0140] Термин «субъект, нуждающийся в лечении», используемый в данном документе, относится к лечению, если такой субъект (пациент) получит биологический, медицинский благоприятный эффект или качество жизни от такого лечения.

[0141] Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» Соединения 1, используемые в настоящем документе, относятся к количеству Соединения 1, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта. В другом варианте осуществления термин относится к количеству Соединения 1, которое при введении субъекту эффективно, по меньшей мере, для частичного облегчения состояния, расстройства или заболевания.

[0142] Термин «один или более» относится либо к одному, либо к числу больше единицы (например, 2, 3, 4, 5 и т. д.).

2. Соединение

[0143] Активный ингредиент композиций таблеток, раскрытых в настоящем документе, представляет собой 2-[3-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол (Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение 1 и подходящий способ его получения раскрыты в WO2020/005873 (соединение 163 в этой публикации).

[0144] В одном аспекте количество Соединения 1 в таблетке, по массе от общей массы таблетки выбрано из от 5% до 30%, от 5% до 25%, от 10% до 20% и 10%.

[0145] В одном аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 до 200 мг.

[0146] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке находится в диапазоне от 1 мг до 100 мг.

[0147] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг.

[0148] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг.

[0149] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг.

[0150] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0151] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг.

[0152] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0153] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг.

[0154] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг или 50 мг.

[0155] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг или 50 мг.

[0156] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг, 20 мг и 30 мг.

[0157] В другом аспекте количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 5 мг, 10 мг и 20 мг.

[0158] Таблетки Соединения 1 могут быть приготовлены прямым прессованием путем смешивания Соединения 1 с вспомогательными веществами и их прессования с получением таблетки. Таблетки Соединения 1 также могут быть приготовлены другими способами, включая влажную грануляцию или сухую грануляцию. При использовании грануляции Соединение 1 может быть внутригранулярным и/или внегранулярным ингредиентом таблетки. В одном аспекте настоящего изобретения Соединение 1 представляет собой внутригранулярный ингредиент таблетки. Соединение 1 можно смешивать по меньшей

мере с одним внутригранулярным вспомогательным веществом и подвергать влажной или сухой грануляции с образованием внутригранулярной смеси, используемой при приготовлении таблетки. В одном из аспектов настоящего изобретения таблетку изготавливают с помощью способа, который включает смешивание Соединения 1 по меньшей мере с одним внутригранулярным вспомогательным веществом и влажное гранулирование смеси с образованием внутригранулярной смеси, смешивание внутригранулярной смеси по меньшей мере с одним внегранулярным вспомогательным веществом и прессование полученной смеси с получением таблетки.

3. Вспомогательные вещества

[0159] В одном аспекте предлагаемые в настоящем документе таблетки содержат вспомогательные вещества, выбранные из группы, состоящей из разбавителя, связующего вещества, поверхностно-активного вещества, разрыхлителя, скользящего вещества и смазывающего вещества. В аспектах таблеток, представленных в настоящем документе, некоторые вспомогательные вещества представляют собой только внутригранулярные вспомогательные вещества или внегранулярные вспомогательные вещества, в то время как другие являются как внутригранулярными, так и внегранулярными вспомогательными веществами.

а. Разбавитель

[0160] Разбавители представляют собой вспомогательные вещества, которые используют для разбавления компонентов состава, таких как активные ингредиенты, и доведения их до количеств, соответствующих составу, а в некоторых случаях для придания стабильности или улучшения формуемости. Примеры разбавителей включают сахара, такие как лактоза или глюкоза, сахарные спирты, такие как маннит, ксилит, мальтит, сорбит, изомальт и кристаллическую целлюлозу, лактозу, глюкозу, сахарозу, фруктозу, мальтозу, трегалозу. Микрористаллическая целлюлоза также может служить разбавителем в составах таблеток, и ее включают в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества в таблетки согласно изобретению. Однако используемый в настоящем документе термин «разбавитель» относится к разбавителям, отличным от микрористаллической целлюлозы.

[0161] В одном аспекте количество микрористаллической целлюлозы, включенной в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества в таблетки по настоящему

изобретению, выбрано из группы, состоящей из диапазона от примерно 15% до примерно 25% и от примерно 15% до примерно 20%. по массе от общей массы таблетки. В другом аспекте количество микрокристаллической целлюлозы, включенной в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества в таблетки по настоящему изобретению, составляет примерно 20% по массе от общей массы таблетки. В одном аспекте разбавитель, включенный в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества, присутствует в соотношении микрокристаллической целлюлозы к разбавителю, выбранном из группы, состоящей из соотношения в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 1:4 и от примерно 1:1 до примерно 1:2. В другом аспекте разбавитель, включенный в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества, присутствует в соотношении примерно 1:2. В одном аспекте количество разбавителя, включенного в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества, выбрано из группы, состоящей из диапазона от примерно 15% до примерно 40% и от примерно 20% до примерно 40% по массе от общей массы таблетки. В другом аспекте количество разбавителя, включенного в качестве внутригранулированного вспомогательного вещества, составляет примерно 40% по массе от общей массы таблетки. Когда разбавитель включен в качестве внегранулярного вспомогательного вещества, в одном аспекте он присутствует в количестве, выбранном из группы, состоящей из диапазона от примерно 5% до примерно 25% и от примерно 10% до примерно 25% по массе от общей массы таблетки. Когда разбавитель включен в качестве внегранулярного вспомогательного вещества, в другом аспекте он присутствует в количестве примерно 20% по массе от общей массы таблетки.

[0162] В одном варианте осуществления разбавитель представляет собой лактозу, предпочтительно моногидрат лактозы.

b. Связующее вещество

[0163] Связующие вещества классифицируются как вспомогательные вещества, которые придают липкость для сохранения качества после формирования таблетки. Количество связующего вещества в предлагаемых в настоящем документе таблетках варьируется в зависимости, например, от типа связующего вещества (таких свойств, как молекулярная масса, растворимость и вязкость), типа и количества других вспомогательных веществ, типа

и количества вещества и его формы дозирования на стадии рецептуры (метод грануляции и метод таблетирования).

[0164] Примеры связующих веществ, которые можно использовать, включают гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилкрахмал, кукурузный крахмал, гороховый крахмал, прежелатинизированный крахмал, аравийскую камедь, трагакантовую камедь, модифицированные камеди, желатин и повидон.

[0165] В одном аспекте повидон включают в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества в таблетку согласно изобретению, и он присутствует в количестве от 1% до примерно 5%, альтернативно, от 1,5% до примерно 4%, альтернативно, от примерно 2% до примерно 3%, альтернативно примерно 2% по массе от общей массы таблетки.

с. Разрыхлитель

[0166] Разрыхлители представляют собой вспомогательные вещества, которые разрыхляют таблетку, поглощая воду после введения, набухая и тем самым облегчая высвобождение активного ингредиента. В аспекте настоящей таблетки разрыхлитель включен как внутригранулярное, так и внегранулярное вспомогательное вещество. В одном аспекте количество разрыхлителя выбрано из группы, состоящей из диапазона от примерно 1% до примерно 5%, от примерно 1% до примерно 3% и от примерно 1,5% до примерно 2,5% по массе от общей массы таблетки в каждой из внутригранулярной и внегранулярной частей таблетки. В другом аспекте количество разрыхлителя составляет примерно 2,5% масс. от общей массы таблетки в каждой из внутригранулярной и внегранулярной частей таблетки.

[0167] Примеры подходящих разрыхлителей включают натрия крахмалгликолят, кросповидон, сшитую альгиновую кислоту, сшитый крахмал, сшитый альгинат натрия, кармеллозу, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, сложный эфир глицерина и жирной кислоты, низкозамещенный карбоксиметилкрахмал натрия и частично прежелатинизированный крахмал. В одном варианте осуществления разрыхлителем является кармеллоза натрия.

d. Поверхностно-активное вещество

[0168] Поверхностно-активное вещество представляет собой вспомогательное вещество, используемое для улучшения солюбилизации активного агента. Поверхностно-активное вещество может быть включено в качестве внутригранулярного и/или внегранулярного вспомогательного вещества. В одном варианте осуществления поверхностно-активное вещество включено в качестве внутригранулярного вспомогательного вещества, а в другом варианте оно включено в качестве внегранулярного вспомогательного вещества.

[0169] Неограничивающие примеры поверхностно-активных веществ, которые можно использовать, включают соединения четвертичного аммония, например, диоктилсульфосукцинат натрия, алкилфениловые эфиры полиоксиэтилена, например, ноноксинол 9, ноноксинол 10 и октоксинол 9, полуксамеры (блок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, такие как полуксамер 407), глицериды и масла жирных кислот полиоксиэтилена, например полиоксиэтилен (8), каприловые/каприновые моно- и диглицериды, полиоксиэтиленовое (35) касторовое масло и полиоксиэтиленовое (40) гидрогенизированное касторовое масло, простые алкиловые эфиры полиэтилена, например полиоксиэтилен (20) цетостеариловый эфир, сложные эфиры жирных кислот полиоксиэтилена, например, стеарат полиоксиэтилена (40), сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана, например, полисорбат 20 и полисорбат 80 (например, твин 80), сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля, например, лаурат пропиленгликоля, лаурилсульфат натрия, жирные кислоты и их соли, например олеиновая кислота, олеат натрия и олеат триэтаноламина, сложные эфиры глицерила и жирных кислот, например монолаурат сорбитана, моноолеат сорбитана, монопальмитат сорбитана и моностеарат сорбитана, тилоксапол и их смеси.

[0170] В одном аспекте количество поверхностно-активного вещества, включенного в таблетку, подходящим образом выбрано из группы, состоящей из диапазона от примерно 0,5% до примерно 2% и от примерно 0,5% до примерно 1,5%. В другом аспекте количество поверхностно-активного вещества, включенного в таблетку, предпочтительно составляет примерно 1%.

[0171] Поверхностно-активное вещество, включенное в настоящую таблетку, представляет собой полуксамер, предпочтительно полуксамер 407.

е. Смазывающее вещество

[0172] Смазывающие вещества представляют собой вспомогательные вещества, которые можно использовать для уменьшения трения между оборудованием и гранулированной смесью во время прессования с образованием таблетки. Примеры подходящих смазывающих веществ включают, по отдельности или в комбинации, бегенат глицерина, бегенат глицерина; стеарилфумарат натрия, стеариновую кислоту и ее соли, включая стеараты магния, кальция и натрия; гидрогенизированные растительные масла; коллоидный диоксид кремния; тальк; воски; борную кислоту; бензоат натрия; ацетат натрия; фумарат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеат натрия; лаурилсульфат натрия; и лаурилсульфат магния. Когда в таблетке по изобретению используют смазывающее вещество, им предпочтительно является стеарат магния.

[0173] В одном аспекте смазывающее вещество включено в качестве внегранулярного вспомогательного вещества по массе от общей массы таблетки. В другом аспекте количество смазывающего вещества, включенного в качестве внегранулярного вспомогательного вещества, выбрано из группы, состоящей из диапазона от 0,5% до примерно 3% и от примерно 1% до примерно 2% по массе от общей массы таблетки. В другом аспекте количество смазывающего вещества, включенного в качестве внегранулярного вспомогательного вещества, составляет примерно 1,5% по массе от общей массы таблетки. Смазывающее вещество предпочтительно представляет собой стеарат магния.

f. Скользящее вещество

[0174] Скользящее вещество представляет собой вспомогательное вещество, используемое в качестве антиадгезива. Примеры скользящих веществ включают коллоидный диоксид кремния, гидратированный сульфат алюмината натрия и тальк. В одном аспекте настоящей таблетки скользящее вещество включено в качестве внегранулярного вспомогательного вещества. В случае присутствия, скользящее вещество присутствует в количестве, выбранном из группы, состоящей из диапазона от примерно 0,25% до примерно 2% и от примерно 0,25% до примерно 1% по массе от общей массы таблетки. В случае присутствия скользящее вещество присутствует в количестве примерно 0,5% по массе от общей массы таблетки.

g. Другие вспомогательные вещества

[0175] Представленная в настоящем документе таблетка может содержать различные вспомогательные вещества, отличные от описанных выше. Примеры других вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются ими, усилители растворимости, стабилизаторы, регуляторы pH, покрывающие агенты и пигменты.

4. Покрытие

[0176] Таблетки по изобретению необязательно покрыты пленкой, подходящей для таблеток с немедленным высвобождением, такой как пленочное покрытие, содержащее поливиниловый спирт и гидроксипропилметилцеллюлозу.

5. Способ приготовления таблетки

[0177] В одном аспекте настоящее изобретение представляет собой способ приготовления таблетки согласно изобретению с использованием влажной грануляции. Это удобно осуществлять в три стадии в соответствии со следующими этапами:

Первый этап (внутригранулярная стадия):

- (a) Растворение повидона в воде,
- (b) Пропускание оставшихся внутригранулярных ингредиентов через сито, например #30 мэш,
- (c) Смешивание просеянных ингредиентов с образованием гранулята,
- (d) Смачивание гранулята раствором повидона и перемешивание до получения оптимальных гранул,
- (e) Сушка оптимальных гранул, предпочтительно до достижения влажности примерно 2%,
- (f) Пропускание высушенных гранул через сито определенного размера, т.е. сито #20 мэш.

Второй этап (внегранулярная стадия)

- (a) Пропускание всех внегранулярных вспомогательных веществ, за исключением смазывающего вещества (например, стеарата магния), через сито, например, #20 мэш,
- (b) Добавление просеянных внегранулярных вспомогательных веществ к измельченным гранулам с первой стадии и смешивание,

(с) Просеивание смазывающего вещества, т.е. используя сито #30 мэш, добавление его к смеси и последующее перемешивание,

Третий этап (таблетирование)

[0178] Прессование смеси, полученной на заключительном этапе стадии два, описанной выше, в таблетки с использованием таблеточного пресса и, необязательно, покрытие каждой таблетки пленочным покрытием.

6. Характеристики таблеток

[0179] Таблетки Соединения 1 по настоящему изобретению предпочтительно обладают всеми следующими характеристиками:

[0180] – Быстрое разрушение при растворении в 0,01 н. HCl.

[0181] - Хорошая биодоступность Соединения 1 при введении субъекту

[0182] - Физическая однородность таблетки, т.е. хорошая истираемость и прочность.

[0183] - Стабильность Соединения 1 в таблетке.

7. Применение Соединения 1

[0184] Таблетки с Соединением 1, предложенные в настоящем документе, применимы для лечения или облегчения состояния при болезни Хантингтона.

[0185] В одном аспекте лечение или облегчение болезни Хантингтона с помощью Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве терапии, модифицирующей заболевание, происходит в результате образования внутрирамочного стоп-кодона между экзонами 49 и 50 в транскрипте мРНК НТТ; при этом полученное снижение уровня мРНК и снижение уровня белка дикого типа и мутантного НТТ имеет один или более из следующих эффектов:

[0186] (i) замедленная скорость ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, где замедленная скорость ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением уровня белка дикого типа и мутантного НТТ или по сравнению с плацебо; при этом двигательная функция выбрана из группы, состоящей из двигательной функции глаза, дизартрии, дистонии, хореи, постуральной устойчивости и походки; и

оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как шкала оценки двигательной функции UHDRS (например, в *Movement Disorders*, 1996, 11, 136-142);

[0187] (ii) замедленная скорость ухудшения когнитивных функций, связанного с болезнью Хантингтона, где замедленная скорость ухудшения когнитивных функций, связанного с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением уровня белка дикого типа и мутантного НТТ или по сравнению с плацебо; при этом когнитивная функция выбрана из группы, состоящей из внимания, скорости обработки информации, обработки визуально-пространственной информации, времени, обработки эмоций, памяти, беглости речи, психомоторной функции и исполнительной функции; и оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как тест на сопоставление символов и цифр, тест Струпа на чтение слов, Монреальского когнитивного теста или группы когнитивных тестов HD (включая тест на сопоставление символов и цифр, тест В по прокладке маршрута, тест на группировку с минимумом действий (One Touch Stockings), теппинг теста, тест на распознавание эмоций, тест Хопкинса на вербальное обучение); например в *Movement Disorders*, 2014, 29 (10), 1281-1288];

[0188] (iii) замедленная скорость ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, где замедленная скорость ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением мРНК и снижением количества белка дикого типа и мутантного НТТ или по сравнению с плацебо; при этом ухудшение психического состояния выбрано из группы, состоящей из апатии, тревоги, депрессии, обсессивно-компульсивного поведения, суицидальных мыслей, раздражительности и возбуждения; и оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как шкала оценки апатии или госпитальная шкала тревоги и депрессии; например, в *Movement Disorders*, 2016, 31 (10), 1466-1478, *Movement Disorders*, 2015, 30 (14), 1954-1960];

[0189] (iv) замедленная скорость ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, где замедленная скорость ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением количества белка дикого типа и мутантного НТТ или путем сравнения плацебо; при этом функциональная способность

выбрана из группы, состоящей из способности работать, способности вести финансовые дела, способности справляться с домашними делами, способности осуществлять повседневную деятельность и поддерживать уровень необходимого ухода; и оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как шкалы общей функциональной способности UHDRS, функциональной оценки и независимости (например, в *Movement Disorders*, 1996, 11, 136-142);

[0190] (v) замедленное прогрессирование патофизиологии болезни Хантингтона, при этом замедленное прогрессирование патофизиологии болезни Хантингтона, связанной с болезнью Хантингтона [например, уменьшение скорости потери объема головного мозга (например, всего мозга, хвостатого ядра, полосатого тела или коры) (например, % от исходного объема)] после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением количества белка дикого типа и мутантного НТТ или по сравнению с плацебо, и оценивается с использованием стандартных способов, таких как МРТ (например, с помощью нейровизуализации) (см., например, *Lancet Neural*. 2013, 12 (7), 637-649);

[0191] (vi) замедленное начало болезни Хантингтона или появление симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, где замедленное начало болезни Хантингтона или появление симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением количества белка дикого типа и мутантного НТТ или путем сравнения плацебо, и оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как опросник качества жизни, связанного со здоровьем при болезни Хантингтона (HDQoL) (например, в *Movement Disorders*, 2018, 33 (5), 742-749); или

[0192] (vii) снижение ухудшения качества жизни, связанного с болезнью Хантингтона, где замедленное начало болезни Хантингтона или появление симптомов, связанных с болезнью Хантингтона, после лечения Соединением 1 проявляется снижением уровня мРНК и снижением количества белка дикого типа и мутантного НТТ или путем сравнения плацебо, и оценивается с использованием стандартных клинических шкал, таких как опросник качества жизни, связанного со здоровьем при болезни Хантингтона (HDQoL) (например, в *Movement Disorders*, 2018, 33 (5), 742-749).

[0193] В другом аспекте лечение или облегчение болезни Хантингтона с помощью Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли оказывает один или более из следующих эффектов: (i) благоприятный терапевтический профиль, такой как

благоприятный профиль безопасности или метаболический профиль; или (ii) благоприятный профиль побочных эффектов, такой как благоприятный профиль психических нежелательных явлений, благоприятный профиль токсичности (например, генотоксичности) или сердечно-сосудистых нежелательных явлений (например, артериальное давление, частота сердечных сокращений, параметры электрокардиографии).

[0194] В одном аспекте нуждающемуся в этом пациенту перорально вводят таблетку согласно изобретению, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0195] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество в диапазоне от 1 мг до 200 мг Соединения 1.

[0196] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество в диапазоне от 1 мг до 100 мг Соединения 1.

[0197] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг.

[0198] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг.

[0199] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг, 135 мг и 140 мг.

[0200] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0201] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг.

[0202] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг.

[0203] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг или 50 мг.

[0204] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг или 50 мг.

[0205] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг, 10 мг, 20 мг и 30 мг.

[0206] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг, 10 мг и 20 мг.

[0207] В одном аспекте нуждающемуся в этом пациенту перорально вводят таблетку согласно изобретению, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, при введении один раз в сутки.

[0208] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество в диапазоне от 1 мг до 200 мг Соединения 1, при введении один раз в сутки.

[0209] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество в диапазоне от 1 мг до 100 мг Соединения 1, при введении один раз в сутки.

[0210] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг, при введении один раз в сутки.

[0211] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг и 140 мг, при введении один раз в сутки.

[0212] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг,

80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 110 мг, 120 мг, 135 мг, 135 мг и 140 мг, при введении один раз в сутки.

[0213] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг, при введении один раз в сутки.

[0214] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг и 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0215] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 50 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг и 100 мг, при введении один раз в сутки.

[0216] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 1 мг, 5 мг или 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0217] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг или 50 мг, при введении один раз в сутки.

[0218] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг, 10 мг, 20 мг и 30 мг, при введении один раз в сутки.

[0219] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество, выбранное из 5 мг, 10 мг и 20 мг, при введении один раз в сутки.

[0220] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 1 мг Соединения 1.

[0221] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 5 мг Соединения 1.

[0222] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 10 мг Соединения 1.

[0223] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 15 мг Соединения 1.

[0224] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 20 мг Соединения 1.

[0225] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 25 мг Соединения 1.

[0226] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 30 мг Соединения 1.

[0227] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 35 мг Соединения 1.

[0228] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 40 мг Соединения 1.

[0229] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 45 мг Соединения 1.

[0230] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 50 мг Соединения 1.

[0231] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 55 мг Соединения 1.

[0232] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 60 мг Соединения 1.

[0233] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 65 мг Соединения 1.

[0234] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 70 мг Соединения 1.

[0235] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 75 мг Соединения 1.

[0236] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 80 мг Соединения 1.

[0237] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 85 мг Соединения 1.

[0238] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 90 мг Соединения 1.

[0239] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 95 мг Соединения 1.

[0240] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 100 мг Соединения 1.

[0241] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 105 мг Соединения 1.

[0242] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 110 мг Соединения 1.

[0243] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 115 мг Соединения 1.

[0244] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 120 мг Соединения 1.

[0245] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 125 мг Соединения 1.

[0246] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 130 мг Соединения 1.

[0247] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 135 мг Соединения 1.

[0248] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 140 мг Соединения 1.

[0249] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 145 мг Соединения 1.

[0250] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 150 мг Соединения 1.

[0251] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 155 мг Соединения 1.

[0252] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 160 мг Соединения 1.

[0253] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 165 мг Соединения 1.

[0254] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 170 мг Соединения 1.

[0255] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 175 мг Соединения 1.

[0256] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 180 мг Соединения 1.

[0257] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 185 мг Соединения 1.

[0258] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 190 мг Соединения 1.

[0259] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 195 мг Соединения 1.

[0260] В другом аспекте таблетка содержит терапевтически эффективное количество 200 мг Соединения 1.

[0261] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, вводят один раз в сутки.

[0262] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, вводят два раза в сутки.

[0263] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, вводят три раза в сутки.

[0264] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, вводят один раз в неделю.

[0265] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1, вводят один раз в две недели.

[0266] В одном аспекте применение таблетки, содержащей терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или облегчения болезни Хантингтона в качестве терапии, модифицирующей заболевание, включает болезнь Хантингтона, выбранную из группы, состоящей из болезни Хантингтона, генетически характеризующейся экспансией CAG-повторов от 36 до 39 в гене *HTT* на хромосоме 4; и болезни Хантингтона, генетически характеризующейся экспансией CAG-повторов от > 39 в гене *HTT* на хромосоме 4.

[0267] В одном аспекте применение таблетки, содержащей терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для лечения или

облегчения болезни Хантингтона в качестве терапии, модифицирующей заболевание, включает болезнь Хантингтона, выбранную из группы, состоящей из манифестации болезни Хантингтона, ювенильной болезни Хантингтона, детской болезни Хантингтона, ранней стадии болезни Хантингтона, средней стадии болезни Хантингтона, поздней стадии болезни Хантингтона, I стадии болезни Хантингтона, II стадии болезни Хантингтона, III стадии болезни Хантингтона, IV стадии болезни Хантингтона, V стадии болезни Хантингтона и предманифестной болезни Хантингтона.

[0268] В одном аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в соответствии с режимом прерывистого дозирования.

[0269] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводят один раз в неделю или два раза в неделю.

[0270] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводят перорально.

[0271] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивают в форме фармацевтической композиции.

[0272] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, обеспечивают в форме фармацевтической комбинации.

[0273] В другом аспекте таблетку, содержащую терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, вводят после генной терапии или лечения с помощью антисмыслового соединения.

[0274] В одном аспекте предложен способ лечения для замедления прогрессирования болезни Хантингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0275] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение

субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0276] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения когнитивной функции, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0277] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение указанному субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0278] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0279] В другом аспекте способ лечения для замедления прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона [например, снижение скорости потери объема головного мозга (например, всего мозга, хвостатого ядра, полосатого тела или коры) (например, % от исходного объема)], связанного с болезнью Хантингтона (например, по оценке с помощью МРТ)] у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0280] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения двигательной функции, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1; при этом двигательная функция выбрана из группы, состоящей из двигательной функции глаза, дизартрии, дистонии, хореи, постуральной устойчивости и походки.

[0281] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения когнитивной функции, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1; при этом ухудшение когнитивной функции выбрано из группы, состоящей из внимания, скорости обработки информации, обработки визуально-пространственной

информации, времени, обработки эмоций, памяти, беглости речи, психомоторной функции и исполнительной функции.

[0282] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения психического состояния, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение указанному субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1; при этом ухудшение психического состояния выбрано из группы, состоящей из апатии, тревоги, депрессии, обсессивно-компульсивного поведения, суицидальных мыслей, раздражительности и возбуждения.

[0283] В другом аспекте способ лечения для замедления ухудшения функциональной способности, связанного с болезнью Хантингтона, у нуждающегося в этом субъекта, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1; при этом функциональная способность включает один или более характеристик, выбранных из группы, состоящей из способности работать, способности вести финансовые дела, способности справляться с домашними делами, способности осуществлять повседневную деятельность и поддерживать уровень необходимого ухода.

[0284] В другом аспекте способ лечения для замедления прогрессирования патофизиологии болезни Хантингтона [например, снижение скорости потери объема головного мозга (например, всего мозга, хвостатого ядра, полосатого тела или коры) (например, % от исходного объема)], связанного с болезнью Хантингтона (например, по оценке с помощью МРТ)] у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1.

[0285] В одном аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1 в диапазоне от 1 до 200 мг.

[0286] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1 в диапазоне от 1 до 100 мг.

[0287] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 1 мг.

[0288] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 5 мг.

[0289] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 10 мг.

[0290] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 15 мг.

[0291] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 20 мг.

[0292] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 25 мг.

[0293] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 30 мг.

[0294] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 35 мг.

[0295] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 40 мг.

[0296] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 45 мг.

[0297] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 50 мг.

[0298] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 55 мг.

[0299] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 60 мг.

[0300] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 65 мг.

[0301] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 70 мг.

[0302] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 75 мг.

[0303] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 80 мг.

[0304] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 85 мг.

[0305] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 90 мг.

[0306] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 95 мг.

[0307] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 100 мг.

[0308] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 105 мг.

[0309] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 110 мг.

[0310] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 115 мг.

[0311] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 120 мг.

[0312] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 125 мг.

[0313] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 130 мг.

[0314] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 135 мг.

[0315] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 140 мг.

[0316] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 145 мг.

[0317] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 150 мг.

[0318] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 155 мг.

[0319] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 160 мг.

[0320] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 165 мг.

[0321] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 170 мг.

[0322] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически

приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 175 мг.

[0323] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 180 мг.

[0324] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 185 мг.

[0325] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 190 мг.

[0326] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 195 мг.

[0327] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом каждая таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1, составляющее 200 мг.

[0328] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки.

[0329] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, два раза в сутки.

[0330] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, три раза в сутки.

[0331] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в неделю.

[0332] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в две недели.

[0333] В одном аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом болезнь Хантингтона выбрана из группы, состоящей из болезни Хантингтона, генетически характеризующейся экспансией CAG-повторов от 36 до 39 в гене *HTT* на хромосоме 4; и болезни Хантингтона, генетически характеризующейся экспансией CAG-повторов > 39 в гене *HTT* на хромосоме 4.

[0334] В одном аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом болезнь Хантингтона выбрана из группы, состоящей из манифестации болезни Хантингтона, ювенильной болезни Хантингтона, детской болезни Хантингтона, ранней стадии болезни Хантингтона, средней стадии болезни Хантингтона, поздней стадии болезни Хантингтона, I стадии болезни Хантингтона, II стадии болезни Хантингтона.

Хантингтона, III стадии болезни Хантингтона, IV стадии болезни Хантингтона, V стадии болезни Хантингтона и предманифестной болезни Хантингтона.

[0335] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в соответствии с режимом прерывистого дозирования.

[0336] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, один раз в сутки, один раз в неделю или два раза в неделю.

[0337] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, перорально.

[0338] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в форме фармацевтической композиции.

[0339] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, в форме фармацевтической комбинации.

[0340] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, после генной терапии или лечения антисмысловым соединением.

[0341] В другом аспекте способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для получения внутрирамочного стоп-кодона между экзонами 49 и 50 в мРНК НТТ.

[0342] В другом аспекте способ замедления прогрессирования болезни Хантингтона у субъекта, нуждающегося в этом включает введение субъекту одной или более таблеток, содержащих терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, для получения внутрирамочного стоп-кодона между экзонами 49 и 50 в мРНК НТТ.

ПРИМЕРЫ

[0343] Следующие примеры включают иллюстрации аспектов изобретения. Примеры не следует рассматривать как ограничения.

Пример 1

[0344] Шесть установочных партий (1-6) таблеток Соединения 1 готовили с использованием прямого прессования, путем взвешивания и просеивания компонентов через сито №35 с последующим смешиванием с низким усилием сдвига и прессованием в таблетки. Однако поток был недостаточным, и во время таблетирования наблюдалось прилипание к штампам таблеток. Две партии таблеток плацебо (7 и 8) были приготовлены таким же образом без Соединения 1. Композиции партий показаны в Таблице 1 ниже.

ТАБЛИЦА 1

Смесь #	1	2	3	4	5	6
Вспомогательное вещество	%масс./м асс.	%масс./м асс.	%масс./м асс.	%масс./м асс.	%масс./м асс.	%масс./м асс.
Соединение 1	5	5	2	10	2	10
Моногидрат лактозы	38		78	70	50	50
Pearlitol® SD100		38				
Прежелатинизированный крахмал STARX1500			18	18		
Микрокристаллическая целлюлоза	50	50			41	33
Крахмалгликолят натрия	5	5				
Кроскармеллоза натрия					5	5
Коллоидный диоксид кремния	1	1	1	1	1	1
Стеарат магния	1	1	1	1	1	1

Смесь #	1	2	3	4	5	6
Итого	100	100	100	100	100	100

Пример 2

[0345] Для решения проблем плохой текучести и прилипания при прямом прессовании, обнаруженных в партиях в Примере 1, была введена сухая грануляция с использованием роликового уплотнения для приготовления еще трех партий (9, 10 и 11) путем взвешивания и просеивания компонентов через сито #35 мэш, перемешивания турбулентным смесителем с последующим роликовым уплотнением. После этого ленты измельчали и пропускали через сито #20 мэш, а затем использовали турбулентный смеситель для смешивания внегранулярных компонентов с последующим прессованием в таблеточном прессе. Была получена хорошая однородность смеси. Состав всех трех партий был таким же и подобным партии 6, описанной выше, за исключением того, что она содержала равные массовые проценты моногидрата лактозы и МКЦ (по 41,5% каждой). Однако для каждой партии использовали разные параметры роликового уплотнения (скорость роликов, скорость шнека и давление). В партии 9 были получены лучшие ленты при роликовом уплотнении. Партия 11 прилипла к ролику, и ленты были ломкими, а партия 12 обеспечивала прерывистую ленту.

[0346] Тесты на растворение были проведены на партии сухого гранулята 9, но присутствовали гранулы, плавающие на поверхности растворяющей среды из-за проблемы смачивания Соединения 1.

Пример 3

[0347] Для устранения проблемы смачивания, наблюдаемой в Примере 2, было принято решение ввести в рецептуры поверхностно-активные вещества. Партии прямого прессования 13 и 14 были приготовлены с 5% масс./масс. лаурилсульфата натрия (SLS) и 1% полоксамера 188 соответственно, и с 50 мг Соединения 1. Партия 13 с SLS показала еще большее количество нерастворенных гранул Соединения 1, всплывающих на поверхность, примерно с минимальным высвобождением лекарственного средства, чем партия 9, испытанная в Примере 2. Партия 14 с 1% полоксамера 188 показала лучшие характеристики растворения с отсутствием гранул, плавающих на поверхности

растворяющей среды. Таким образом, включение полоксамера, по-видимому, решало проблему смачивания гранул Соединения 1. Однако феномен набухания наблюдался во время эксперимента по растворению при 50 оборотах в минуту (об/мин), при этом полное высвобождение лекарственного средства наблюдалось только при увеличении скорости лопасти до 150 об/мин через 75 минут.

[0348] Партию прямого прессования 17 также готовили аналогичным образом с более низкой концентрацией микрокристаллической целлюлозы и полоксамера 407 в качестве поверхностно-активного вещества. У этой партии присутствовали проблемы плохой способности к обработке.

[0349] Композиции партий 13, 14 и 17 обобщены в Таблице 2 ниже:

ТАБЛИЦА 2

Смесь #	13	14	17
Вспомогательное вещество	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.
Соединение 1	10	10	10
Моногидрат лактозы	39	41	60
Прежелатинизированный крахмал STARX1500			10
Микрокристаллическая целлюлоза	39	41	13
Кроскармеллоза натрия	5	5	4
Лаурилсульфат натрия	5		
Полоксамер 188		1	
Полоксамер 407			1
Коллоидный диоксид кремния	1	1	1
Стеарат магния	1	1	1
Итого	100	100	100

Пример 4

[0350] Чтобы свести к минимуму феномен набухания в сосуде для растворения, партии влажного гранулирования 15 и 16 были приготовлены с меньшим количеством Avicel PH102 и 0,5 % масс./масс. и 2,5 % масс./масс. поливинилпирролидона (ПВП) К30 соответственно и 1 % Полоксамера 407. Влажную грануляцию проводили с помощью ступки и пестика. Внутригранулярные ингредиенты пропускали через сито #20 мэш и смешивали. Повидон К30 растворяли в воде для получения грануляционной жидкости.

Затем предварительную смесь подвергали влажной грануляции с раствором повидона К30 с использованием ступки и пестика для получения оптимальных гранул. Влажную массу сушили в лотковой печи при 60°C до достижения влажности примерно 2%. Высушенные гранулы пропускали через сито #20 мэш и смешивали с просеянными через сито #20 мэш внегранулярными вспомогательными веществами. Смесь без смазывающего вещества смешивали с просеянным через #35 мэш стеаратом магния для получения конечной смеси.

[0351] Было обнаружено, что партия 15 представляет собой оптимальный состав с небольшим набуханием при растворении при 50 об/мин. Было обнаружено, что партия 16 с 2,5% масс. PVP K30 уступает партии 15 с точки зрения эффективности растворения, скорее всего, из-за более компактных гранул из-за более высокого количества связующего PVP K30.

[0352] Партию 18 для влажного гранулирования также приготовили таким же образом, как указано выше, с меньшим количеством Avicel PH102 (10% масс./масс.) для проверки того, можно ли дополнительно уменьшить набухание при растворении. Однако при тестировании на растворение в этой партии не произошло высвобождения Соединения 1 полностью.

[0353] Партию 19 для влажного гранулирования также готовили способом, аналогичным описанному выше, но с 30% МККЦ как во внутригранулярной, так и во внегранулярной смесях. У этой партии также были проблемы с набуханием и плохой однородностью.

Пример 5

[0354] Дополнительную партию 20 для сухого гранулирования приготовили с 41% микрокристаллической целлюлозой (МКЦ) и моногидратом лактозы во внутригранулярной смеси, но без МКЦ или моногидрата лактозы во внегранулярных компонентах.

[0355] Состав партий 15, 16, 18, 19 и 20 показан в Таблице 3 ниже.

ТАБЛИЦА 3

Смесь #	15	16	18	19	20
Вспомогательное вещество	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.
Внутригранулярные компоненты					

Смесь #	15	16	18	19	20
Соединение 1	10	10	10	10	10
Моногидрат лактозы, FlowLac90	20	20	10	30	41
Микрокристаллическая целлюлоза	20	20	10	30	41
Повидон К30	1	2,5	1	1	
Кроскармеллоза натрия	2,5	2,5	2	2	3
Коллоидный диоксид кремния					0,5
Стеарат магния					0,5
Внегранулярные компоненты					
Моногидрат лактозы, FlowLac90	41,5	50	61,5	11,5	
Кроскармеллоза натрия	2,5	2,5	3	3	2
Полоксамер 407 микро Kolliphor® P407 микро	1	1	1	1	1
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния	1	1	1	1	0,5
Итого					

Пример 6

[0356] Показатели растворения партий 9, 14, 15, 16, 17, 18 и 20 тестировали в 500 мл 0,01 н. HCl при перемешивании лопастями со скоростью 50 об/мин до 60 мин, повышали до 75 об/мин до 75 мин, повышали до 150 об/мин до 90 мин, отбирая 5 мл через 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75 и 90 мин.

[0357] Партии 15, 16 и 17 также тестировали на деградацию через 7 и 14 дней после хранения при 80°C и относительной влажности 5% и при 80°C и относительной влажности 75%. Никакой деградации не было обнаружено ни в одном из образцов при более низкой влажности, и деградация была минимальной и сравнимой во всех трех партиях, испытанных при более высокой влажности.

[0358] Стабильность растворения партии 15 тестировали при различных скоростях вращения лопасти (50, 65 и 75 оборотов в минуту) и в условиях повышенных температур. Было обнаружено, что процент высвобождения лекарственного средства в каждый момент времени был выше при более высоких скоростях, и 81%, 88% и 95% от начального высвобождения соответственно высвобождались при каждой скорости соответственно в первые 5 минут. Скорость высвобождения была еще выше при тестировании в 0,01 н. НС1 при скорости вращения лопасти 75 об/мин при комнатной температуре, 40°C или 65°C, где % начального высвобождения составлял 95,4, 92,6 и 96,4 соответственно.

[0359] На основании приведенных выше результатов партии 15 (влажная грануляция) и 20 (сухая грануляция) были выбраны для дальнейшего тестирования фармакокинетики.

Пример 7

[0360] Было проведено следующее исследование для оценки воздействия Соединения 1 после перорального (п/о) введения трех составов соединения самцам яванских макаков натошак. Один из составов (партия 21) представлял собой суспензию 6% масс./масс. соединения 1 в 0,5% масс./масс. гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ). Два других тестируемых состава представляли собой таблетки из партии 15 влажного гранулирования и из партии 20 сухого гранулирования, приготовленные, как описано в Примере 4 выше.

[0361] Обезьян разделили на три группы по четыре животных в каждой. Обезьян кормили во второй половине дня перед днем введения дозы, а оставшуюся пищу убирали в 19:00. Пищу возвращали через четыре часа после введения дозы. Каждая обезьяна получала пероральную дозу 30 мг Соединения 1 через резиновый зонд или таблетку для перорального введения (5 мл 6 мг/мл Соединения 1 в суспензии, партия 21, 2 таблетки на животное по 15 мг на таблетку влажной грануляции, партия 15, или сухой грануляции, партия 20), и за каждой дозой следовала промывка 3 мл с использованием деионизированной воды. Образцы крови брали у каждой обезьяны в следующие моменты времени: до введения дозы (0), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 и 48 часов. Каждый образец центрифугировали при температуре до 8°C при 3000xg в течение 5 минут, собирали плазму и замораживали на сухом льду до проведения испытаний. Концентрации в плазме определяли методом ЖХ-МС/МС. Определяли параметры фармакокинетики.

[0362] График индивидуальных концентраций Соединения 1 в плазме после перорального введения состава суспензии Соединения 1 для перорального применения (Партия 21) в 0,5% ГПМЦ в воде в дозе 30 мг у самцов яванских макаков (Этап 1) представлен на ФИГ. 1. Четыре обезьяны в исследовании обозначены как «Мку 15-218», «Мку 15-172», «Мку 16-108» и «Мку 170004» на ФИГ. 1 и других фигурах ниже. График средних концентраций в плазме в каждый момент времени на этапе 1 представлен на ФИГ. 2. Результаты показаны в Таблице 4 ниже:

ТАБЛИЦА 4

ИД животного	15-218	15-172	16-108	170004	Среднее (n=4)	СО
Масса животного (кг)	4,20	4,18	4,07	4,96	4,35	0,41
Дозировано (мг)	30	30	30	30	30	0
Доза (мг/кг)	7,14	7,18	7,37	6,05	6,93	0,60
C_{max} (нг/мл)	50,6	113	113	167	111	47,6
t_{max} (ч)	12	6,0	6,0	6,0	7,5	3,0
$t_{1/2}$ (ч)	Н/О	22,6	18,7	Н/О	20,7	Н/О
AUC_{last} (ч*нг/мл)	1388	2845	2623	3203	2515	788

[0363] Как показано в Таблице 4, после перорального введения суспензии (партия 21) в дозе 30 мг/животное (этап 1) максимальные концентрации в плазме (в среднем $111 \pm 47,6$ нг/мл) наблюдались между 6 и 12 часами после дозирования. Средний период полувыведения после перорального приема составил 20,7 часа. Среднее общее воздействие для Соединения 1 (этап 1) в дозе 30 мг/животное составляло 2515 ± 788 ч*нг/мл, а на основе нормализованной к дозе AUC составляло 369 ± 138 ч*кг*нг/мл/мг.

[0364] График индивидуальных концентраций в плазме, полученных от каждой обезьяны после перорального введения 30 мг/животное (этап 2) таблетированного состава А (партия 15 влажного гранулирования), представлен на ФИГ. 3. График средней концентрации в плазме в каждый момент времени представлен на ФИГ. 4. Результаты этапа 2 исследования обобщены в Таблице 5:

ТАБЛИЦА 5

ИД животного	15-218	15-172	16-108	170004	Среднее (n=4)	СО
Масса животного (кг)	4,21	4,36	4,00	4,95	4,38	0,41
Дозировано (мг)	30	30	30	30	30	0
Доза (мг/кг)	7,13	6,88	7,50	6,06	6,89	0,61
C_{max} (нг/мл)	43,7	118	170	166	124	58,8
t_{max} (ч)	8,0	8,0	8,0	6,0	7,5	1,0
$t_{1/2}$ (ч)	43,4	22,0	22,8	23,7	28,0	10,3
AUC_{last} (ч*нг/мл)	1718	1364	4052	3506	3110	997
Относительный F (%)	124%	107%	157%	110%	124%	23%

[0365] Как показано в Таблице 5, после п/о приема таблетки состава А (партия 15 влажного гранулирования) в дозе 30 мг/животное (этап 2) максимальные концентрации в плазме (в среднем $124 \pm 58,8$ нг/мл) наблюдались между 6 и 8 часами после дозирования. Средний период полувыведения после перорального приема составил $28,0 \pm 10,3$ часа. Среднее общее воздействие для Соединения 1 (этап 2) в дозе 30 мг/животное составляло 3110 ± 997 ч*нг/мл, а на основе нормализованной к дозе AUC_{last} составляло 455 ± 151 ч*кг*нг/мл/мг.

[0366] График индивидуальных концентраций в плазме, полученных от каждой обезьяны после перорального введения 30 мг/животное (этап 3) таблетированного состава В (партия 15 влажного гранулирования), представлен на ФИГ. 5. График средней концентрации в плазме в каждый момент времени представлен на ФИГ. 6. Результаты этапа 4 исследования суммированы в Таблице 6, где * означает $p < 0,05$ при сравнении с AUC_{last} для состава суспензии.

ТАБЛИЦА 6

ИД животного	15-218	15-172	16-108	170004	Среднее (n=4)	СО
Масса животного (кг)	4,49	4,46	4,32	5,14	4,60	0,37
Дозировано (мг)	30	30	30	30	30	0
Доза (мг/кг)	6,68	6,73	6,94	5,84	6,55	0,49

ИД животного	15-218	15-172	16-108	170004	Среднее (n=4)	СО
C_{max} (нг/мл)	41,5	87,1	45,5	120	73,5	37,2
t_{max} (ч)	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	0,0
$t_{1/2}$ (ч)	26,0	22,4	24,8	32,2	26,4	4,20
AUC_{last} (ч*нг/мл)	920	1883	1185	2107	1524	562
Относительный F (%)	62%	62%	42%	63%	58%	10%

[0367] Как видно из Таблицы 6, после п/о введения таблетки В (сухая грануляция, партия 20) в дозе 30 мг/животное (этап 3) максимальные концентрации в плазме (в среднем $73,5 \pm 37,2$ нг/мл) наблюдались через 6 часов после дозирования. Средний период полувыведения после перорального приема составил $26,4 \pm 4,20$ часа. Среднее общее воздействие для Соединения 1 (этап 3) в дозе 30 мг/животное составляло 1524 ± 562 ч*нг/мл, а на основе нормализованной к дозе AUC_{last} составляло 237 ± 102 ч*кг*нг/мл/мг.

[0368] Основываясь на нормализованных к средней дозе значениях AUC_{last} , таблетированный состав А (влажная грануляция, партия 20) имел воздействие 455 ч*кг*нг/мл/мг, что составляет $124 \pm 23\%$ от воздействия суспензионного состава (369 ч*кг*нг/мл/мг). Таблетированный состав В (сухая грануляция, партия 15) имел воздействие 237 ч*кг*нг/мл/мг, что составляет $58 \pm 10\%$ воздействия от суспензионного состава. Таким образом, было обнаружено, что AUC для твердого состава А очень сравнима с показателем для суспензионного состава. Однако AUC для твердого состава В была значительно ниже ($P < 0,05$) по сравнению со значением для суспензионного состава. Другими словами, эти исследования показывают, что биодоступность Соединения 1 была значительно выше в таблетках, полученных влажной грануляцией (состав, партия 20), чем в составе суспензии или в таблетках, полученных сухой грануляцией (состав, партия 15).

Пример 8

[0369] Используя таблетки состава влажной грануляции из партии 20 в качестве исходной точки, были проведены дополнительные исследования для определения вспомогательных веществ и концентраций каждого вспомогательного вещества, которые можно

масштабировать и легко обрабатывать в процессе таблетирования, и которые обладали превосходными физическими характеристиками, включая характеристики быстрого растворения. Были выбраны марки лактозы и целлюлозы, которые особенно подходят для процессов влажной грануляции, и было увеличено общее количество внутригранулярных вспомогательных веществ. Концентрация повидона была увеличена с 1% до 2% и до 5% в трех разных партиях. Общее количество моногидрата лактозы, используемого в составе, также было увеличено, а отношение МКЦ к моногидрату лактозы было уменьшено. Примеры трех приготовленных и испытанных составов представлены в Таблице 7 ниже. Для каждого состава, указанного ниже, готовили партии по 500 г по 50 г Соединения 1 на партию.

ТАБЛИЦА 7

№ партии	22	23	24	25
Название ингредиента	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.	%масс./масс.
Внутригранулярный				
Соединение 1	10,0	10,0	10,0	10,0
Микрокристаллическая целлюлоза 101	25,0	20,0	20,0	20,0
Моногидрат лактозы 310	15,0	40,0	40,0	40,0
Повидон К30	1,5	2,0	5,0	3,0
Кроскармеллоза натрия	2,5	2,5	2,5	2,5
Полоксамер 407	1,0			
Вода по USP	30% IP	25% IP	40% IP	40% IP
Промежуточный итог (сухая масса)	55,0	74,5	77,5	77,5
Внегранулярный				
Моногидрат лактозы 316	41,0	20,0	17,0	19,0
Кроскармеллоза натрия	2,5	2,5	2,5	2,5
Полоксамер 407		1,0	1,0	1,0
Коллоидный диоксид кремния	0,5	0,5	0,5	0,5
Стеарат магния MF-3-V	1,0	1,5	1,5	1,5
Итого (сухая масса)	100,0	100,0	100,0	100,0

[0370] Таблетки, полученные влажным гранулированием с композициями, описанными выше, были покрыты, но покрытие не повлияло на время разрушения. В приведенной ниже Таблице 8 показаны результаты тестирования ядер таблеток, полученных из партий 23-25,

приведенных выше, некоторые из которых содержали 5 мг (А), а другие - 50 мг (В) Соединения 1.

ТАБЛИЦА 8

Ядра (Содержание/Оснастка)	Масса (мг)	Толщина (мм)	Твердость (кгс)	Истираемость (%)	Разрушение (мин)
	n-10/указано как среднее (Минимум-Максимум)			масса: 6,5 г	N=6
Партия 23А (5мг/5мм)	52,1 (51,7-52,6)	2,50 (2,47-2,53)	3,5 (3,1-3,9)	0,07	Первый: 5,2 Последний: 6,1
Партия 23В (50мг/11мм)	509 (507-510)	5,08 (5,05-5,10)	9,9 (8,9-10,6)	0,17	Первый: 3,5 Последний: 4,0
Партия 24В (50мг/11мм)	508 (504-512)	4,99 (4,95-5,02)	9,9 (9,6-11,1)	0,17	Первый: 17,3 Последний: 18,8
Партия 25А (5мм/11мм)	51,7 (50,7-52,6)	2,54 (2,52-2,56)	2,3 (2,0-2,5)	0,08	Первый: 6,0 Последний: 6,8
Партия 25В (50мг/11мм)	510 (508-515)	5,14 (5,12-5,17)	10,6 (10,0-11,5)	0,14	Первый: 11,3 Последний: 12,6

[0371] Слипание произошло в партии 22 с уровнем содержания ПВП 1%, и состав показал большое количество мелких частиц, когда состав был масштабирован до 500 г. Из-за таких проблем прессование этой партии было прервано.

[0372] Было обнаружено, что партия 23 с содержанием ПВП 2% при прессовании в таблетки не имеет проблем слипания.

[0373] Для партии 24 с содержанием ПВП 5% время разрушения полученных таблеток значительно увеличилось до 17 мин. Конечная смесь из партии 24 также показала сегрегацию между гранулами и порошкообразными внегранулярными вспомогательными веществами.

[0374] Партия 25 с содержанием ПВП 3% показала время разрушения между партиями 23 и 24, что указывает на роль ПВП в качестве связующего вещества.

Пример 9

[0375] Таблетки, полученные из Партии 23 (с 2% ПВП), содержащей 5 мг и 50 мг Соединения 1 соответственно, как описано выше, тестировали на стабильность после хранения в течение 2 недель при 50°C и через 1 месяц при 40°C/75% относительной влажности. Растворение проводили в 500 мл 0,01 н. HCl, аппарат II, перемешивали при 75 об/мин. Таблетки продемонстрировали химическую стабильность, при этом не наблюдалось увеличения содержания родственных веществ. Полученные профили растворения показаны на Фигуре 8 (таблетка 5 мг) и 9 (таблетка 50 мг). Профили растворения показывают немедленное высвобождение Соединения 1 из каждой таблетки и сравнимы с исходными профилями даже после хранения при более высокой температуре и влажности.

Пример 10: Протокол Фазы 1 клинического исследования

[0376] Фаза 1 исследования повышения дозы была инициирована для оценки безопасности и фармакокинетики пероральных таблеток Соединения 1 (5 мг и 50 мг) по сравнению с плацебо у здоровых субъектов.

Основные задачи исследования:

[0377] (i) охарактеризовать безопасность и переносимость однократных возрастающих доз соединения 1 здоровыми субъектами; (ii) охарактеризовать безопасность и переносимость Соединения 1, вводимого здоровым субъектам в течение 14 или до 21 дня; (iii) охарактеризовать фармакокинетику в плазме и спинномозговой жидкости (CSF) после введения Соединения 1 в течение 7 дней здоровым субъектам; (iv) охарактеризовать влияние пищи на фармакокинетику (ФК) в плазме Соединения 1 после введения однократной дозы Соединения 1 здоровым субъектам; и (v) охарактеризовать безопасность и переносимость Соединения 1, вводимого здоровым субъектам в течение 28 дней.

Второстепенные задачи исследования:

[0378] (i) охарактеризовать фармакокинетику однократных доз Соединения 1 у здоровых субъектов; (ii) охарактеризовать фармакокинетику Соединения 1, вводимого здоровым субъектам в течение 14 или до 21 дня; (iii) оценить эффект соединения 1 на QTc и концентрацию лекарственного средства после повторных возрастающих доз; (iv) оценить

безопасность и переносимость Соединения 1 после введения в течение 7 дней здоровым субъектам; (v) охарактеризовать безопасность и переносимость однократных доз Соединения 1, вводимых здоровым субъектам после еды; и (vi) охарактеризовать фармакокинетику Соединения 1, вводимого здоровым субъектам в течение 28 дней.

Поисковые задачи исследования:

[0379] (i) изучить влияние однократной дозы вводимого Соединения 1 на сплайсинг пре-мРНК хантингина (НТТ) в крови здоровых субъектов; (i) изучить влияние Соединения 1, вводимого в течение 14 дней или до 21 дня, на сплайсинг пре-мРНК НТТ и уровни белка НТТ в крови здоровых субъектов; (ii) изучить влияние однократной дозы Соединения 1, вводимой (с пищей), на сплайсинг пре-мРНК НТТ в крови здоровых субъектов; и (iii) изучить влияние Соединения 1, вводимого в течение 28 дней, на сплайсинг пре-мРНК НТТ и уровни белка НТТ в крови здоровых субъектов.

Дизайн исследования:

[0380] Исследование фазы 1 проводили в 5 частей: однократные возрастающие дозы (SAD) (часть 1), множественные возрастающие дозы (MAD) (часть 2), анализ спинномозговой жидкости и анализ крови через 7 дней после введения Соединения 1 (часть 3), влияние пищи (Часть 4) и многократный прием на срок до 28 дней (часть 5). Часть 1, Часть 2 и Часть 5 являются двойными слепыми; Часть 3 и часть 4 являются открытыми. Следует обратить внимание, что Часть 3, Часть 4 и Часть 5 могут проводиться одновременно.

Методология исследования:

[0381] Исследование проводилось под контролем Комитета по рассмотрению вопросов безопасности (SRC). Цель SRC состояла в том, чтобы гарантировать, что лечение не представляет чрезмерного риска для субъектов. Безопасность и переносимость оценивали с помощью SRC между каждой когортой до перехода от одного уровня дозы к следующему более высокому уровню дозы в Части 1 (однократное возрастание дозы [SAD]) и Части 2 (многократное возрастание дозы [MAD]), а также перед началом Части 3 (CSF), Части 4 (FE) и Части 5.

[0382] В состав SRC входили следующие сотрудники: Главный исследователь или делегат (делегирование только в том случае, если Главный исследователь недоступен);

Спонсорский медицинский наблюдатель или делегат (должен быть врачом); Другие внутренние или внешние эксперты могут быть приглашены для участия в обзоре или с ними могут быть проведены консультации.

[0383] Части исследования не обязательно проводились в числовой последовательности и могут проводиться одновременно. SRC собрался до начала части 5, чтобы определить дозы, которые будут использоваться в этой части исследования. Дозы (которые могут включать нагрузочную и поддерживающую дозы) были выбраны до начала Части 5 на основе доступных данных SAD и MAD. SRC не планировал встречаться между когортами в рамках Части 5.

Часть 1 (SAD):

[0384] Часть исследования однократной возрастающей дозы (SAD) была рандомизированной, двойной слепой и плацебо-контролируемой на здоровых субъектах мужского и женского пола.

[0385] Планируется протестировать пять уровней доз в 5 когортах по 8 субъектов в каждой (когорты от 1,1 до 1,5). Тем не менее, Спонсор может принять решение об оценке дополнительной когорты(когорт).

[0386] Начальная доза в первой группе составляла $\leq 1/10$ эквивалентной дозы для человека (HED), рассчитанной на основе NOAEL (уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов) крысы (самца), которая является наиболее чувствительным видом, следуя Руководству FDA по максимальной рекомендуемой начальной дозе (MRSD) и руководству EMA. NOAEL для крыс составляет 6 мг/кг. Это было установлено наблюдением за эксфолиацией зародышевых клеток в придатках яичек и семенниках у самцов крыс. Рассчитывали HED 0,97 мг/кг; у человека массой 70 кг она увеличилась до 68 мг. Скорректировав эту дозу до 1/10, доза первой когорты составила 6,8; фактическая вводимая доза будет составлять 5 мг.

[0387] В когорте 1.1 сигнальное дозирование проводили у 2 субъектов (1 субъект с соединением 1 и 1 субъект с плацебо). Остальным субъектам в этой когорте дозу вводили по меньшей мере через 24 часа, если не наблюдалось клинически значимых проблем с безопасностью. Остальным 6 субъектам (5 субъектам, получавшим соединение 1, и 1

субъекту, получавшим плацебо) можно вводить дозы как группе. Когорта 1.1 была единственной когортой, в которой проводилось сигнальное дозирование. В последующих когортах все 8 субъектов могут получать дозу как группа.

[0388] После того, как каждая когорта завершила введение дозы, должно состояться совещание по повышению дозы. Уровень дозы для следующей когорты будет основан на фармакокинетике и безопасности предыдущей когорты. Постепенное увеличение дозы определялось отношением среднего воздействия в когорте к таковому для NOAEL.

[0389] Если средняя площадь под кривой (AUC) составляла $<1/10$ от значения NOAEL, доза может быть увеличена до 200%. То есть последующая доза может в три раза превышать предыдущую дозу.

[0390] Если средняя AUC составляла между $\geq 1/10$ и $<1/5$ AUC для NOAEL, доза может быть увеличена до 100%. То есть последующая доза может в два раза превышать предыдущую дозу.

[0391] Если средняя AUC составляла между $\geq 1/5$ и $<1/2$ от AUC для NOAEL, доза может быть увеличена до 50%. То есть последующая доза может быть в полтора раза больше предыдущей дозы.

[0392] Самый высокий уровень дозы был связан со средним воздействием, не превышающим $1/2$ от AUC для NOAEL; никакие дополнительные увеличения не должны выполняться. Повышение дозы должно было продолжаться до тех пор, пока не будут соблюдены критерии прекращения повышения дозы.

[0393] Приемлемость следует оценивать в течение периода скрининга до 28 дней. Субъекты должны попасть в клинику за 1 день до введения дозы (день -1). Утром 1-го дня Соединение 1 или плацебо вводили перорально после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов. Субъекты были выписаны из клиники на 8-й день после завершения всех необходимых процедур исследования и если это допустимо с медицинской точки зрения. Последующий телефонный звонок по поводу безопасности должен был состояться через 4 недели (± 1 неделя) после выписки на 8-й день.

Часть 2 (MAD):

[0394] Часть исследования с множественным возрастанием (MAD) была рандомизированной, двойной слепой и плацебо-контролируемой на здоровых субъектах мужского и женского пола. Планировалось протестировать до пяти схем в 5 когортах по 8 человек в каждой (Когорты 2.1–2.5). В каждой когорте 6 субъектов должны были получить Соединение 1, а 2 субъекта должны были получить плацебо. Субъекты в когорте 2.1 и 2.2 должны были получать дозу в течение 14 дней, субъекты в когорте 2.3–2.5 должны были получать дозу в течение 21 дня.

[0395] Часть 2 может быть начата после того, как по меньшей мере 2 когортам в Части 1 были введены дозы, были рассмотрены параметры безопасности, рассчитаны соответствующие фармакокинетические параметры SAD и проведено моделирование дозирования MAD для соответствующих доз SAD. Выбор конкретных уровней многократной дозы должен основываться на имеющихся данных SAD PK, моделировании и общей безопасности, описанных в Части 1. После того, как уровни дозы были оценены в формате введения один раз в день, должно быть выполнено фармакокинетическое моделирование для определения колебаний в пределах интервал дозирования. В когорте 2.3 дозирование в день 1 и 2 было с нагрузочной дозой, которая должна быть выше, чем доза, выбранная для остальных запланированных доз. Аналогичный график дозирования может быть выбран для групп 2.4 и 2.5. Альтернативные режимы дозирования могут быть рассмотрены для всех когорт в Части 2, если данные, собранные и проанализированные в ходе исследования, оправдывают это.

[0396] Приемлемость следует оценивать в течение периода скрининга до 28 дней. Субъекты должны зарегистрироваться в клинике за 1 день до введения дозы (день -1). Каждое утро запланированного периода дозирования (т.е. с 1-го по 21-й день) Соединение 1 или плацебо вводили перорально после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов. Субъекты были выписаны из клиники через 7 дней после введения последней дозы (т.е. с 21-го дня или до 28-го дня) и после завершения всех необходимых процедур исследования, если это приемлемо с медицинской точки зрения. Субъекты должны были вернуться в клинику для амбулаторного визита через 7 дней после выписки (т.е. на 28-й день или до 35-го дня) для сбора образцов для PK и PD (мРНК и белок НТТ). Последующий телефонный звонок по поводу безопасности или визит в медицинское учреждение должны произойти на 49-й день (± 7 дней).

Часть 3 (CSF):

[0397] Концентрации Соединения 1 в плазме и спинномозговой жидкости должны были быть оценены в открытом дизайне у здоровых субъектов мужского и женского пола. Однократную дозу Соединения 1 вводили ежедневно в течение 7 дней 1 когорте из 6 субъектов (Когорта 3.1). Уровень дозы Части 3 должен был быть определен на основе анализа безопасности, переносимости и фармакокинетических данных Части 1 и Части 2 исследования. В то время как доза MAD должна была быть определена в дальнейшем, эта доза и график должны были быть применены к этой части исследования.

[0398] Приемлемость следует оценивать в течение периода скрининга до 28 дней. Субъекты должны зарегистрироваться в клинике за 1 день до введения дозы (день -1). Утром с 1-го по 7-й день Соединение 1 вводили перорально после ночного голодания в течение по меньшей мере 10 часов каждый день. Серийный отбор образцов спинномозговой жидкости и отбор проб плазмы для определения концентрации лекарственного средства должен был быть выполнен на 7-й день. Точные сроки взятия образцов спинномозговой жидкости и крови должны были быть определены на основании результатов Части 1 и Части 2. Субъекты были выписаны из клиники на 9-й день после завершения всех необходимых процедур исследования и если это допустимо с медицинской точки зрения. Последующий телефонный звонок по поводу безопасности должен был состояться через 4 недели (± 1 неделя) после выписки на 9-й день.

Часть 4 (FE):

[0399] Часть по определению воздействия пищи (FE) представляла собой параллельную открытую часть у здоровых субъектов мужского и женского пола в 3 когортах по 6 субъектов в каждой. До 3 доз Соединения 1 вводили через 30 минут после начала высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров. Часть 4 может быть начата при наличии достаточных данных для Части 1. Уровни доз для этой части должны были быть выбраны на основе анализа имеющихся данных о безопасности, переносимости и фармакокинетике, определенных в Части 1 и Части 2.

[0400] Приемлемость следует оценивать в течение периода скрининга до 28 дней. Субъекты должны зарегистрироваться в клинике за 1 день до введения дозы (день -1). Утром в 1-й день Соединение 1 вводили перорально после приема стандартизированного

высококалорийного завтрака с высоким содержанием жиров. Субъекты были выписаны из клиники на 8-й день после завершения всех необходимых процедур исследования и если это допустимо с медицинской точки зрения. Последующий телефонный звонок по поводу безопасности должен был состояться через 4 недели (± 1 неделя) после выписки на 8-й день.

Часть 5 (множественное дозирование до 28 дней [MD28D]):

[0401] Часть 5 представляла собой рандомизированную, двойную слепую и плацебо-контролируемую оценку множественных доз в течение до 28 дней у здоровых субъектов мужского и женского пола. Планировалось до 3 когорт по 8 субъектов в каждой. До начала Части 5, SRC должен был встретиться для выбора дозы (которая может включать нагрузочную и поддерживающую дозы), режима дозирования (включая состояние после еды или натощак) и продолжительности (до 28 дней) для этой части исследования на основании доступных данных от когорт, завершивших Части 1 и Части 2 исследования. В каждой когорте 6 субъектов должны были получить Соединение 1, а 2 субъекта должны были получить плацебо. Общая доза в любой день не должна превышать дозы, которые были установлены как хорошо переносимые в Части 1 (SAD).

[0402] Приемлемость следует оценивать в течение периода скрининга до 28 дней. Субъекты должны зарегистрироваться в клинике за 1 день до введения дозы (день -1). В каждый день дозирования Соединение 1 или плацебо вводили перорально утром либо после ночного голодания, либо после стандартного приема пищи с высоким содержанием жиров в соответствии со схемой, определенной SRC, выбранной для данной когорты. Субъекты были выписаны из клиники через 7 дней после введения последней дозы и после завершения всех необходимых процедур исследования, если это приемлемо с медицинской точки зрения. Субъекты должны были вернуться в клинику для амбулаторного визита через 7 дней после выписки из клиники для сбора образцов РК и PD (мРНК и белка НТТ) и оценки безопасности. В 1-й день и в день предполагаемого максимального воздействия (т. е. либо 2-й день, либо, если не используются нагрузочные дозы, 29-й день) пациентов контролировали с помощью 24-часового холтеровского монитора.

Популяция исследования:

[0403] **Часть 1:** До 48 субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

[0404] **Часть 2:** До 40 субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

[0405] **Часть 3:** 6 субъектов мужского и женского пола в возрасте от 50 до 65 лет включительно.

[0406] **Часть 4:** До 18 субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

[0407] **Часть 5:** До 24 субъектов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно.

Критерии включения:

[0408] Чтобы быть рассмотренными для участия в исследовании, все субъекты должны соответствовать следующим критериям:

[0409] Для Части 1, Части 2, Части 4 и Части 5: Здоровые субъекты мужского или женского пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно, при скрининге. Для Части 3: здоровые мужчины и женщины в возрасте от 50 до 65 лет включительно, при скрининге.

[0410] Субъекты должны понимать характер исследования и должны предоставить подписанное и датированное письменное информированное согласие до проведения любых процедур, связанных с исследованием.

[0411] Индекс массы тела (ИМТ) $\geq 18,5$ кг/м² и $\leq 30,0$ кг/м² при массе тела $\geq 50,0$ кг для мужчин и массе тела $\geq 45,0$ кг для женщин при скрининге.

[0412] Здоров, как определено исследователем на основании медицинского осмотра, включая анамнез, физикальное обследование, результаты лабораторных анализов, записи ЭКГ (например, QTcF ≤ 450 мс для мужчин и QTcF ≤ 470 мс для женщин) и показателей жизнедеятельности. Значения вне диапазона могут повторяться один раз.

[0413] Субъекты мужского пола и субъекты женского пола детородного возраста должны быть готовы использовать 2 метода контроля над рождаемостью на протяжении исследования и в течение 30 дней после последней дозы.

[0414] Субъекты женского пола в постменопаузе должны были иметь спонтанную аменорею в течение ≥ 12 месяцев (с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) ≥ 30

мМЕ/мл при скрининге). Хирургически бесплодными считаются женщины, перенесшие гистерэктомию, двустороннюю овариэктомию или двустороннюю перевязку маточных труб за ≥ 6 месяцев до скрининга.

[0415] Все субъекты женского пола детородного возраста должны иметь отрицательный результат теста на беременность в сыворотке крови при скрининге и отрицательный результат теста мочи на беременность в день -1.

[0416] Субъекты мужского пола должны согласиться не сдавать сперму на время исследования и по меньшей мере в течение 3 месяцев после последней дозы.

[0417] Только Часть 3: Субъект должен быть готов пройти люмбарную пункцию для взятия проб спинномозговой жидкости.

[0418] Только Часть 4: Субъект должен быть готов и способен съесть весь завтрак с высоким содержанием жиров в указанный период времени.

Критерии исключения:

[0419] Субъекты будут исключены, если они соответствуют любому из следующих критериев:

[0420] Субъекты, которые участвовали в клинических исследованиях любого лекарственного средства или устройства в течение 60 дней до скрининга или которые планируют участвовать в клиническом исследовании любого лекарственного средства или устройства в течение этого исследования.

[0421] Предыдущее или текущее состояние здоровья (например, сопутствующее заболевание, психическое расстройство), история болезни, физические данные, которые, по мнению исследователя, могут неблагоприятно повлиять на безопасность субъекта или могут ухудшить оценку результатов исследования.

[0422] Аномальное общее неврологическое обследование.

[0423] Наличие любой клинически значимой аномалии во время скрининга.

[0424] Любые психологические, эмоциональные проблемы, любые расстройства или результирующая терапия, которые могут сделать информированное согласие недействительным или ограничить способность субъекта соблюдать требования протокола.

[0425] Положительный результат на поверхностный антиген гепатита В, положительный результат на антитела к гепатиту С или антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) при скрининге.

[0426] Донорство плазмы в течение 7 дней до введения дозы. Донорство или потеря крови (исключая объем, взятый при скрининге или менструациях) от 50 до 499 мл крови в течение 30 дней или более 499 мл в течение 56 дней до введения дозы.

[0427] Чрезмерное потребление алкоголя (регулярное потребление алкоголя ≥ 21 единицы в неделю для субъектов мужского пола и ≥ 14 единиц в неделю для субъектов женского пола) в течение 6 месяцев до скрининга. Одна порция (8 г) эквивалентна $\frac{1}{2}$ пинте (280 мл) пива, 1 мере (25 мл) крепких спиртных напитков или 1 небольшому стакану (125 мл) вина.

[0428] Субъект является курильщиком или использует другие никотинсодержащие продукты. Бывшие курильщики должны бросить курить более чем за 3 месяца до скрининга.

[0429] Положительный результат скрининга мочи на наличие наркотиков, скрининга на котинин или дыхательного теста на алкоголь при скрининге или в 1-й день каждого периода лечения.

[0430] Женщины, которые беременны или кормят грудью.

[0431] Субъект ранее получал Соединение 1.

[0432] Только Часть 3: Противопоказания к люмбарной пункции, например низкое количество тромбоцитов, аномальное международное нормализованное отношение протромбинового времени (PT-INR), деформации позвоночника или другие состояния позвоночника, которые, по мнению исследователя, исключают люмбарную пункцию.

Продолжительность лечения:

[0433] Часть 1: 1 день; Часть 2: 14 дней (Когорта 2.1 и 2.2) или до 21 дня (Когорты от 2.3 до 2.5); Часть 3: 7 дней; **Часть 4:** 1 день; **Часть 5:** до 28 дней.

Критерии оценки:**Эффективность:**

[0434] Следующие параметры фармакокинетики оценивали, где это возможно, в день 1 Части (однократная доза) ФК [Часть 1 (SAD), Часть 2 (MAD, день 1), Часть 4 (FE) и Часть 5 (MD28D, день 1)]: C_{\max} ; максимальная наблюдаемая концентрация в плазме, C_{\max}/D ; C_{\max} , нормализованная к дозе (только часть 1); T_{\max} ; время достижения C_{\max} ; AUC_{0-24} (площадь под кривой концентрация-время от 0 до 24 часов); AUC_{0-72} (площадь под кривой концентрация-время от 0 до 72 часов); $AUC_{0-\tau}$ (Площадь под кривой концентрация-время в пределах интервала дозирования, рассчитанная линейно-логарифмическим методом трапеций, только для Части 2); AUC_{0-t} (Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до момента времени t , где t — время последней измеренной (или измеряемой) концентрации (C_t), рассчитанная линейно-логарифмическим методом трапеций, (только части 1 и 4); AUC_{0-t}/D (AUC, нормализованная к дозе, от нулевого момента времени до последней измеряемой концентрации, только Часть 1); $AUC_{0-\infty}$; (Площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности, $AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/\lambda_z$, где λ_z — константа конечной скорости элиминации, рассчитанная линейно-логарифмическим методом трапеций (только Части 1 и 4); $AUC_{0-\infty}/D$ (нормализованная к дозе AUC от нуля до бесконечности, только Часть 1); λ_z (кажущаяся конечная константа скорости, рассчитанная путем линейной регрессии терминальной линейной части логарифмической кривой зависимости концентрации от времени, только Части 1 и 4); $t_{1/2}$ (кажущийся терминальный период полувыведения, рассчитанный как $\ln(2)/\lambda_z$, только Части 1 и 4); CL/F (общий клиренс из организма, рассчитанный как доза/ $AUC_{0-\infty}$, только Части 1 и 4); и V_z/F (кажущийся объем распределения, рассчитанный как доза/ $(\lambda_z * AUC_{0-\infty})$).

[0435] Следующие фармакокинетические параметры оценивали по возможности на 14-й, 21-й или 28-й день (многократная доза) ФК [Часть 2 (MAD), когорты 2.1 и 2.2 (день 14), когорты 2.3–2.5 (день 21), и Часть 5 (MAD), когорты 5.1-5.3 (день 28)]: C_{\max} (максимальная наблюдаемая концентрация в плазме в течение интервала дозирования); T_{\max} (время достижения C_{\max} в течение интервала дозирования); C_{\min} (минимальная концентрация в течение интервала дозирования); C_{avg} (средняя концентрация в течение интервала

дозирования); $AUC_{0-\tau}$ (площадь под кривой «концентрация-время» в пределах интервала дозирования, рассчитанная линейно-логарифмическим методом трапеций); $AUC_{0-\tau}/D$ (нормализованная к дозе $AUC_{0-\tau}$); λ_z (кажущаяся конечная константа скорости, рассчитанная путем линейной регрессии конечной линейной части логарифмической зависимости концентрации от времени); $t_{1/2}$ (кажущийся конечный период полувыведения, рассчитанный как $\ln(2)/\lambda_z$); CL/F (общий клиренс из организма, рассчитанный как доза/ $AUC_{0-\tau}$); V_z/F (кажущийся объем распределения, рассчитанный как доза/ $(\lambda_z * AUC_{0-\tau})$); $AUCR_{auc}$ (коэффициент накопления, основанный на $AUC_{0-\tau}$: $AUC_{0-\tau}$ после последней дозы*/ $AUC_{0-\tau}$ в День 1); и $AUCR_{c_{max}}$ (коэффициент накопления на основе C_{max} : C_{max} после последней дозы*/ C_{max} в день 1).

[0436] Следующие параметры фармакокинетики оценивали везде, где это возможно, для *Последняя доза на 14-й день для Части 2 (Когорта 2.1 и 2.2) или на 21-й день для Части 2 (Когорта 2.3-2.5) или на 28-й день для Части 5 (Когорта 5.1-5.3) и 7-й День (многократная доза) ФК [Часть 3 (День 7)]:

[0437] C_{max} (максимальная наблюдаемая концентрация в плазме); T_{max} (время достижения C_{max}); $AUC_{0,5-12}$ (площадь под кривой концентрация-время от времени от 0,5 до 12 часов, рассчитанная линейно-логарифмическим методом трапеций); и соотношение CSF/плазма (соотношения концентраций в CSF по сравнению с плазмой (только Часть 3).

Безопасность:

[0438] Следующие параметры были определены как параметры, касающиеся безопасности и переносимости:

[0439] Изменение от исходного уровня до каждого запланированного момента времени до EOS для показателей жизнедеятельности; Изменение от исходного уровня до каждого запланированного момента времени до EOS для параметров ЭКГ; Изменение от исходного уровня до каждого запланированного момента времени до EOS для клинических лабораторных тестов; Изменения показателей C-SSRS по сравнению с исходным уровнем (только Часть 2, Часть 3 и Часть 5); Нежелательные явления (НЯ), возникающие при лечении, до EOS; НЯ, возникающие при лечении, приводящие к преждевременному прекращению приема исследуемого лекарственного средства; Возникшие во время лечения

серьезные нежелательные явления (СНЯ) до EOS; и Аномалии при физикальном обследовании.

Статистические методы:

Фармакокинетика:

[0440] Были предоставлены отдельные списки субъектов. Средние и индивидуальные профили зависимости концентрации в плазме от времени для Соединения 1 были представлены графически для каждой группы.

[0441] ФК-переменные должны были суммироваться с использованием среднего арифметического, стандартного отклонения, среднего геометрического, медианы, минимума, максимума и CV%.

[0442] Достижение стабильного состояния следует определять визуальной проверкой минимальных концентраций в плазме.

[0443] Для оценки влияния пищи фармакокинетические параметры Соединения 1 в состоянии натощак (Часть 1) и после еды (Часть 4) должны быть графически отображены, и должна быть подготовлена описательная статистика. Статистический анализ в зависимости от уровня дозы должен быть проведен у 6 субъектов для Соединения 1 с использованием лечения натощак в качестве теста (Часть 4) и лечения такой же дозой натощак в качестве эталона (Часть 1).

[0444] Первичными ФК-параметрами должны быть C_{max} , AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} . ФК-параметры C_{max} , AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} должны быть сначала подвергнуты естественному логарифмическому преобразованию, а средние значения этих логарифмически преобразованных параметров должны были быть оценены с помощью линейной модели с лечением (Соединение 1, вводимое после еды, по сравнению с Соединением 1 натощак) в качестве единственного фиксируемого фактора. Разницу этих средних (в логарифмической шкале) и ее 90% доверительный интервал (CI) нужно возвести в степень, чтобы сформировать отношение средних геометрических (GMR) и соответствующий CI для отношения. Об отсутствии влияния пищи можно было сделать вывод, если все результаты 90% CI GMR для C_{max} , AUC_{0-t} и AUC_{0-inf} находятся в интервале 80,00%-125,00%.

Безопасность:

[0445] Все параметры безопасности должны быть суммированы по уровню дозы в Частях с 1 по 5.

[0446] Суммарные статистические данные (среднее значение, медиана, стандартное отклонение, минимум, максимум и количество доступных наблюдений) должны были предоставляться для непрерывных демографических переменных (например, возраста, роста и массы). Должны быть предоставлены индивидуальные списки демографических данных субъектов.

[0447] Качественные демографические характеристики (пол, раса) должны суммироваться в виде подсчетов и процентов. Другие базовые характеристики субъекта (например, история болезни, клинические данные физикального обследования, предшествующие лекарства и контрольный список включения/исключения) должны быть только перечислены.

[0448] Показатели ЭКГ, измерения показателей жизнедеятельности и лабораторные измерения должны суммироваться в каждый момент времени с использованием среднего значения, медианы, стандартного отклонения, минимума, максимума, количества доступных наблюдений и изменения по сравнению с исходным уровнем. Параметры C-SSRS должны быть проанализированы с использованием описательной статистики, где это уместно. Должны быть предоставлены индивидуальные списки данных ЭКГ, данных показателей жизнедеятельности, лабораторных измерений и C-SSRS (только Часть 2, Часть 3 и Часть 5).

[0449] Распределения этих параметров сравнивали между группами лечения (натощак или после еды) только описательно. Никаких статистических выводов делать не нужно.

[0450] Можно проводить холтеровский анализ/влияние концентрации Соединения 1 в плазме на QTc, и результаты должны быть представлены в отдельном отчете.

Результаты фазы 1 исследования

[0451] Ключевыми задачами фазы 1 исследования на здоровых добровольцах было установление целевого диапазона доз Соединения 1 для снижения уровня мРНК и белка НТТ. Испытание состояло из когорт с однократной (SAD) возрастающей дозой (SAD) и

множественной (MAD) возрастающей дозой (MAD). Дозировка во всех когортах хорошо переносилась без каких-либо связанных с безопасностью данных, демонстрируя дозозависимый сплайсинг мРНК НТТ. Продолжительность исследования для когорты MAD была более продолжительной, что позволило провести более долгосрочную оценку сплайсинга мРНК НТТ и снижения белка НТТ. Когорта MAD продемонстрировала, что Соединение 1 демонстрирует длительный период полувыведения лекарственного средства с сохранением сплайсинга до 72 часов после последней дозы.

[0452] Отбор образцов спинномозговой жидкости позволил оценить фармакокинетику Соединения 1 в спинномозговой жидкости, где уровни Соединения 1 в спинномозговой жидкости сравнивали с уровнями Соединения 1 в плазме. Результаты Фазы 1 исследования показали, что уровни Соединения 1 в CSF были равны или превышали уровни, наблюдаемые в плазме. Часть оценки воздействия пищи позволила оценить фармакокинетику Соединения 1 в плазме после введения разовой дозы Соединения 1 здоровым субъектам.

[0453] Как показано на Фигуре 9А, в когорте SAD наблюдалось дозозависимое снижение мРНК НТТ в цельной крови, взятой у здоровых добровольцев, через 24 часа после того, как им вводили либо плацебо, либо 5 мг, 15 мг, 45 мг, 90 мг или 135 мг Соединения 1.

[0454] Подобным образом, когорта MAD (Фигура 9В) также продемонстрировала дозозависимое снижение мРНК НТТ в цельной крови, взятой у здоровых добровольцев, получавших либо плацебо, либо 15 мг, 30 мг Соединения 1 в течение 14 дней. Затем количество мРНК НТТ оценивали с помощью RT-PCR через 6 часов после введения Соединения 1 на 14-й день.

[0455] Целевой уровень снижения на 30-50% был достигнут при наименьшей испытанной дозе как в когортах SAD, так и в когортах MAD. По оценкам, период полувыведения мРНК НТТ составляет около 24 часов. Таким образом, через один день, если мРНК НТТ не была синтезирована, общее количество мРНК НТТ, по прогнозам, должно было бы составлять примерно 50% от исходного уровня. Введение Соединения 1 группе пациентов с SAD по существу ингибировало весь синтез мРНК НТТ *de novo*. Таким образом, даже при более высоких концентрациях Соединения 1 общее количество мРНК НТТ оставалось на уровне

примерно 50% от исходного уровня, что соответствует количеству мРНК НТТ, синтезированной до введения Соединения 1.

[0456] Результаты измерения мРНК НТТ в цельной крови субъектов в когортах SAD проиллюстрированы на Фигуре 14. Результаты также показывают, что эффект Соединения 1 на сплайсинг НТТ является обратимым и сохраняется в течение 72 часов после прекращения лечения.

[0457] Результаты измерения РНК НТТ в цельной крови субъекта-человека, которому вводили плацебо или 15 или 30 мг Соединения 1, как описано выше в исследовании множественной возрастающей дозы (MAD), проиллюстрированы на Фигуре 15. Сплайсинг НТТ отслеживали после последней дозы на 14-й день, рассчитывая как % НТТ, оставшийся от исходного уровня (день 0 перед введением дозы).

[0458] Фигура 10 представляет собой иллюстративное изображение кинетики деградации мРНК и белка НТТ, которая приводит к установившимся уровням РНК и белка.

[0459] В необработанных клетках наблюдается постоянный уровень мРНК и белка, поскольку количество синтезируемой мРНК или белка соответствует количеству, которое подвергается деградации, так что уровни мРНК и белка остаются одинаковыми во времени. Добавление Соединения 1 запускает включение псевдоэкзона НТТ в транскрипт, что приводит к быстрому распаду мРНК НТТ и снижению мРНК НТТ до ~50% от исходного уровня. Период полураспада мРНК НТТ составляет около 24 часов. Следовательно, через день после лечения лекарственным средством количество присутствующей мРНК НТТ регулируется дозой Соединения 1. В этом примере было ингибировано примерно 50% вновь синтезированной мРНК. Примерно 50% мРНК НТТ, синтезированной до лечения, расщепляется через 24 часа. Уровень белка НТТ зависит от количества продуцируемой мРНК. Таким образом, снижение на 50% вызовет снижение на 50% белка НТТ. Однако период полураспада белка НТТ составляет примерно 5-7 дней, поэтому для достижения нового устойчивого уровня требуется больше времени. Наконец, достигается новое устойчивое состояние, при котором присутствует 50% мРНК, а новый уровень белка падает до 50% от исходного количества. Изменения уровней белка НТТ оценивали в когорте MAD в течение более длительного периода времени. Соответственно, здоровые субъекты

получали лечение в течение 21 дня, прежде чем количество мРНК НТТ и белка измеряли в образцах крови, взятых у каждого субъекта.

[0460] На Фигуре 16 показаны уровни мРНК хантингтина и белка, измеренные в цельной крови группы MAD 2.3 (30 мг вводили в течение 21 дня с 100 мг LD в течение 2 дней), как описано выше, в процентах от исходного уровня после введения носителя или Соединения 1 человеку через 24 часа после последней дозы. Результаты показывают, что снижение уровня мРНК НТТ достигло устойчивого состояния. Для достижения максимального устойчивого снижения уровней белка НТТ требовалось более длительное дозирование. Ожидается, что наблюдаемые изменения мРНК *НТТ* в крови приведут к аналогичному снижению уровней белка НТТ у пациентов с болезнью Хантингтона, когда с течением времени будет достигнуто устойчивое снижение НТТ при продолжении лечения Соединением 1.

[0461] На Фигуре 11 показаны графики, которые моделируют скорость распада мРНК НТТ (Фигура 11А) и белка НТТ (Фигура 11В) на основе их периодов полувыведения, и прогнозируют время достижения равновесного состояния после лечения Соединением 1 в суточной дозе 30 мг. Для мРНК НТТ период полувыведения оценивали примерно в 24 часа. мРНК НТТ достигает устойчивого состояния примерно через 5 дней. Для белка НТТ период полувыведения оценивали в 5-7 дней, и, следовательно, устойчивые уровни белка НТТ достигались примерно 6 недель с начала лечения.

[0462] На Фигуре 12 сравнивают траекторию снижения мРНК НТТ (Фигура 12А) и белка (Фигура 12В), наблюдаемую в исследовании множественного возрастания дозы, со значениями, предсказанными на основе периода полувыведения мРНК НТТ и белка, как показано на Фигуре 11. Результаты показывают, что уровни мРНК НТТ быстро снижались и достигали устойчивого состояния примерно через 4-5 дней лечения. Как и предполагалось, скорость снижения белка была намного медленнее, но через 21 день лечения количество белка НТТ снизилось примерно на 40%. Таким образом, эквивалентные устойчивые уровни мРНК и белка НТТ могут быть достигнуты примерно через 4-5 недель после начала лечения.

[0463] Как показано на Фигуре 13, уровень Соединения 1 в спинномозговой жидкости (CSF) продемонстрировал, что Соединение 1 преодолевает гематоэнцефалический барьер и

находится в прямой корреляции с уровнем Соединения 1 в свободной плазме как у людей (Фигура 13А), так и у приматов, отличных от человека (Фигура 13В). Два субъекта в этой когорте получали суточную дозу 30 мг. Таким образом, Соединение 1 преодолевало гематоэнцефалический барьер. Уровни Соединения 1, обнаруженные в спинномозговой жидкости, были по меньшей мере эквивалентны или превышали уровни, наблюдаемые в плазме, таким образом демонстрируя, что у людей Соединение 1 не подвергалось выведению.

[0464] В когорте с влиянием пищи Соединение 1 продемонстрировало сходное воздействие независимо от того, были ли субъекты натощак или после приема пищи.

[0465] В заключение, Фаза I исследования продемонстрировала, что Соединение 1 проникает через гематоэнцефалический барьер и избирательно снижает мРНК и белок НТТ как в ЦНС, так и на периферии дозозависимым образом. Эти результаты подтверждают, что воздействие Соединения 1 на пациентов-людей приводит к заметному снижению как мРНК НТТ, так и белка НТТ.

Пример 11: Протокол Фазы 2 клинического исследования

[0466] 12-недельная фаза 2 рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по подбору дозы для оценки безопасности и эффективности Соединения 1 у субъектов с болезнью Хантингтона.

[0467] До разработки Фазы 2 этого исследования, Соединение 1 было тщательно оценено в доклинических фармакологических моделях *in vivo* и *in vitro*, в комплексной токсикологической программе и в продолжающемся исследовании Фазы 1 на здоровых добровольцах. В совокупности полученные данные подтверждают, что лечение Соединением 1 приводит к дозозависимому сплайсингу пре-мРНК и снижению транскрипции белка, и что лечение Соединением 1 безопасно и хорошо переносится в клинике при однократных дозах до 135 мг и многократных дозах до 30 мг в течение 21 дня.

[0468] Настоящее 12-недельное двойное слепое исследование позволит количественно оценить влияние Соединения 1 на снижение общего белка НТТ (tНТТ) у субъектов с HD и оценить безопасность двух доз в течение 12 недель лечения Соединением 1.

[0469] План с параллельными группами был выбран, поскольку он позволяет набирать пациентов для всех групп лечения в одни и те же сроки. Данные о динамике уровня белка НТТ, мРНК и других показателей реакции на лекарственное средство в крови у нелеченных пациентов отсутствуют. Использование дизайна с параллельными группами с одновременным плацебо-контролем позволяет проводить прямое сравнение оценок для определения эффекта активного лечения.

[0470] Популяцию пациентов отбирали для уменьшения вариабельности в популяции, в остальном гетерогенной по заболеванию, путем выявления субъектов с активным заболеванием, у которых еще не наблюдалось функционального ухудшения. Таким образом, в этом исследовании при рандомизации субъекты будут включены в исследование на основе длины повторов САG и исходных показателей теста на сопоставление символов и цифр (SDMT), общей оценки двигательной функции (TMS), шкалы независимости (IS) и общей функциональной способности (TFC). Эти факторы будут использоваться для выявления и регистрации субъектов с активным заболеванием, у которых еще не наблюдалось функционального ухудшения, что может указывать на прогрессирование заболевания, поддающееся вмешательству. Прогностический индекс болезни Хантингтона (PIN_{HD}) или его нормированная версия (PIN_{HD}) может использоваться для прогнозирования вероятности прогрессирования HD. Оценка PIN будет рассчитываться на исходном уровне для определения субъектов, имеющих право на участие в исследовании.

[0471] Основываясь на кинетике опосредованного Соединением 1 снижения НТТ у людей, ожидается, что максимальная степень снижения белка tНТТ у пациентов с БХ будет достигнута между 4 и 6 неделями. 12-недельный режим дозирования может дополнительно продемонстрировать, что устойчивое снижение tНТТ сохраняется с течением времени при продолжении лечения Соединением 1 в Фазе 2 исследования с последующим открытым продлением на один год. В дополнение к первичным конечным точкам изменения белка tНТТ по сравнению с исходным уровнем и безопасностью, Фаза 2 исследования включает поисковые конечные точки клинических результатов для оценки влияния Соединения 1 на когнитивные и двигательные функции субъектов, измеряемые с помощью Унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS). UHDRS была тщательно изучена и разработана для оценки прогрессирования заболевания в нескольких областях. Когнитивные нарушения, потеря двигательных функций и ускоренная потеря объема

головного мозга в хвостатом теле и скорлупе являются ключевыми признаками этого расстройства и оказывают заметное влияние на качество жизни. Оценка более чувствительных и ранних двигательных изменений с помощью носимых устройств также будет включена в Фазу 2 исследования в качестве поисковой конечной точки. Изучение этих конечных точек в течение 12 недель позволит получить представление о скорости изменений на ранних стадиях заболевания и определить ключевые измерения, которые могут быть ранними индикаторами прогрессирования HD.

Оценка риска/благоприятного эффекта

[0472] Как описано, HD представляет собой неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. В начале болезни у пациентов проявляются малозаметные симптомы; по мере прогрессирования заболевания становятся более выраженными непроизвольные вынужденные движения, ухудшаются произвольные двигательные возможности, все чаще нарушаются речь и глотание, учащается агрессивное и расторможенное поведение. Поздняя стадия заболевания характеризуется тяжелой неспособностью ходить, говорить, глотать или заботиться о себе, что приводит к необходимости постоянного ухода и, в конечном итоге, к смерти, как правило, через 15–18 лет после появления симптомов (см. Caron, N, Wright, G and Hayden, M; (2020a), Huntington Disease; Seattle, WA; University of Washington).

[0473] В настоящее время не существует вмешательств, модифицирующих заболевание, одобренных для использования при HD, и без вмешательства популяция пациентов, которые будут включены в это исследование, столкнется с продолжающимся прогрессированием заболевания, потерей функции и неизбежной смертью. Неумолимое прогрессирование заболевания и неизбежная смертность от заболевания указывают на то, что HD представляет собой высокую неудовлетворенную медицинскую потребность. Было подтверждено, что снижение mHTT является важной терапевтической целью.

[0474] Как описано выше, в Фазе 1 исследования многократные дозы Соединения 1 были связаны с заметным снижением уровня мРНК и белка HTT. Фармакокинетико-фармакодинамическое (PKPD) моделирование, основанное на промежуточных данных Фазы 1 исследования, показало, что воздействие в дозах 10 мг и 20 мг QD было связано со снижением уровней полноразмерной мРНК *HTT*, которые точно выходят за пределы

установленного среднего значения от 30% до 50% целевого диапазона для снижения белка НТТ. Таким образом, ожидается, что дозы 10 мг и 20 мг QD будут связаны с терапевтическим эффектом и возможным замедлением прогрессирования заболевания в этой Фазе 2 исследования.

[0475] Результаты Фазы 1 исследования предоставили доказательства безопасности и переносимости Соединения 1 при однократных дозах в диапазоне от 5 мг до 135 мг и многократных дозах 15 мг и 30 мг в течение до 21 дня. В этом исследовании Соединение 1 было безопасным и в целом хорошо переносилось. Как в части однократной возрастающей дозы (SAD), так и в части множественной возрастающей дозы (MAD) Фазы 1 исследования общая частота НЯ была сопоставима между субъектами, получавшими плацебо, и теми, кто получал Соединение 1. Не было явлений, считавшихся ограничивающими дозу токсичностями, и все нежелательные явления (НЯ) были устранены на дату окончания промежуточного анализа. Также не было клинически значимых отклонений лабораторных показателей или результатов электрокардиограммы (ЭКГ) при любой дозе в любой части исследования.

[0476] В Фазе 1 исследования будет работать Совет по мониторингу данных и безопасности (DSMB), который будет внимательно следить за безопасностью субъектов. Основываясь на доклинических и клинических данных на сегодняшний день, Соединение 1 имеет благоприятный профиль риска/благоприятного эффекта у субъектов с HD.

Основные задачи исследования:

[0477] Оценить безопасность и фармакодинамические эффекты 2 схем лечения Соединением 1 и плацебо у субъектов с болезнью Хантингтона (HD) по оценке: (i) возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE), и отклонений лабораторных показателей, электрокардиограммы (ЭКГ), показателей жизнедеятельности, осмотра глаз с помощью щелевой лампы и физикального обследования; и (ii) снижения уровня общего белка хантингтина (НТТ) в крови. Этот аспект предназначен для демонстрации безопасности, переносимости и фармакологии Соединения 1 и снижения уровня мРНК НТТ и белка НТТ у пациентов с HD.

Второстепенные задачи исследования:

[0478] (i) Определить влияние Соединения 1 на мРНК *HTT* в крови и белок mHTT в спинномозговой жидкости (CSF); и (ii) снижение уровня мутантного белка хантингтина (mHTT) в крови. Этот аспект предназначен для демонстрации действия Соединения 1 на биомаркеры болезни Хантингтона в крови, CSF и радиографические биомаркеры.

Поисковые задачи исследования:

[0479] (i) Оценить влияние Соединения 1 на изменение объема всего мозга, хвостатого ядра и скорлупы с помощью объемной магнитно-резонансной томографии (oMPT); (ii) Оценить влияние изменения объема желудочков с помощью oMPT; (iii) Оценить влияние Соединения 1 на концентрацию белка легкой цепи нейрофиламента (NfL) в плазме и спинномозговой жидкости; (iv) Оценить изменения после 12 недель лечения по соответствующим шкалам, которые будут включать оценку с использованием Унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS) и каждого из ее подкомпонентов, включая (a) тест на сопоставление символов и цифр (SDMT), (b) общую оценку двигательной функции (TMS), (c) шкалу независимости; (d) общую функциональную способность (TFC); (e) оценку походки и двигательной функции с помощью носимого акселерометра; f) клиническое общее впечатление об изменении (CGI-C); и (g) опросник качества жизни при болезни Хантингтона (HDQoL).

Фармакокинетическая цель:

[0480] Оценивали концентрацию Соединения 1 у субъектов с HD.

Клинические конечные точки:**Первичные конечные точки безопасности:**

[0481] Оценивали профиль безопасности, характеризуемый TEAE, лабораторными отклонениями, ЭКГ, показателями жизнедеятельности, осмотром глаз с помощью щелевой лампы и физикальным обследованием.

Первичная конечная точка эффективности:

[0482] Изменение общего белка НТТ в крови по сравнению с исходным уровнем на визите 5.

Конечная точка оценки биомаркеров:

[0483] (i) Процентное снижение белка НТТ в CSF; (ii) Изменения легкой цепи нейрофиламента (NfL) в плазме и CSF; и (iii) изменение объема хвостатого ядра, скорлупы, желудочка на объемной МРТ.

Вторичные конечные точки:

[0484] (i) изменение по сравнению с исходным уровнем мРНК *HTT* в крови на визитах 3, 4 и 5; (ii) изменение по сравнению с исходным уровнем mHTT CSF на визите 5; и (iii) изменение белка mHTT в крови по сравнению с исходным уровнем на визите 5.

Поисковые конечные точки:

[0485] (i) изменение по сравнению с исходным уровнем объема всего головного мозга, хвостатого ядра, скорлупы и желудочков (по оценке oMPT); (ii) изменение концентрации белка NfL в плазме и спинномозговой жидкости по сравнению с исходным уровнем; (iii) изменение по сравнению с исходным уровнем показателей UHDRS для каждой субшкалы, включая SDMT, TMS, шкалу независимости и TFC; (iv) Изменение общего UHDRS по сравнению с исходным уровнем; (v) изменение по сравнению с исходным уровнем оценки походки и двигательной функции с помощью носимого акселерометра; (vi) оценка изменений с помощью CGI-C; и (vii) изменение по сравнению с исходным уровнем в вопроснике HDQoL.

Фармакокинетическая конечная точка

[0486] (i) минимальная концентрация в плазме (C_{trough}) и коэффициент накопления в плазме Соединения 1 при визитах 3, 4 и 5; и (i) Коэффициент накопления Соединения 1 в спинномозговой жидкости на визите 5.

Конечная точка оценки биомаркеров:

[0487] (i) Процентное снижение белка НТТ в CSF; (ii) Изменения легкой цепи нейрофиламента (NfL) в плазме и CSF; и (iii) изменение объема хвостатого ядра, скорлупы, желудочка на объемной МРТ.

Дизайн/методология исследования:

[0488] Фаза 2 исследования представляет собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами для определения дозы для оценки безопасности и эффективности 10 и 20 мг Соединения 1 и для определения эффекта снижения белка НТТ при этих дозах после 12 недель лечения у субъектов с НД.

[0489] Лица, подписавшие информированное согласие, проходят скрининг для определения права на участие в исследовании. Во время скрининга потенциальные субъекты получают подтверждение своего статуса мутации гена исследователем (либо с помощью секвенирования генов из истории, либо с помощью оценки секвенирования генов в ходе исследования), и они пройдут дополнительную оценку, чтобы подтвердить, что они соответствуют критериям зачисления. Субъекты, которые удовлетворяют всем критериям зачисления при скрининге, пройдут базовые оценки и будут рандомизированы для приема 10 или 20 мг исследуемого препарата или плацебо в рандомизации 1:1:1 в общей сложности на 12 недель лечения (плюс или минус окна визитов). После назначения лечения субъекты будут принимать назначенную им дозу исследуемого препарата один раз в день утром, по меньшей мере, за 2 часа до первого приема пищи в день. Субъектам будет предложено возвращаться в клинику каждые 28 дней после рандомизации (приблизительно на 29, 57 и 85 день) или получать услуги по уходу на дому вместо личных визитов для прохождения оценки исследования. На 85-й день субъекты примут свою последнюю дозу исследуемого препарата и завершат заключительную оценку исследования. На 113-й день будет проведен последующий визит в целях безопасности по телефону/телемедицине для сбора НЯ.

Обоснование размера образца:

[0490] Расчет размера выборки основан на среднем изменении по сравнению с исходным уровнем общего белка НТТ в крови на визите 5 (первичная конечная точка). Используя размер эффекта 0,85 (т. е. величина разницы в лечении составляет 85% от одного стандартного отклонения), для достижения мощности 90% при двустороннем альфа-уровне 0,05 потребуется 31 субъект. Предполагая, что показатель отсева составляет 10%, приблизительно 35 субъектов будут рандомизированы для получения каждой дозы.

Планируемое количество пациентов:

[0491] Будет зачислено около 200 взрослых мужчин и женщин.

Критерии включения:

[0492] Лица, имеющие право на участие в этом исследовании, включают тех, кто соответствует всем следующим критериям включения: (i) амбулаторные пациенты мужского или женского пола в возрасте 25 лет и старше включительно; (ii) субъект (или законный представитель) желает и может дать информированное согласие и соблюдать все требования протокола; (iii) генетически подтвержденный диагноз HD с длиной цитозин-аденин-гуанинового (CAG) повтора от 42 до 50 включительно; (iv) 100 баллов по шкале независимости UHDRS; (v) оценка TFC 13; (vi) нормированный прогностический индекс для балла HD от 0,18 до 4,93 включительно; (vii) женщины детородного возраста (WOCBP): должны дать согласие на использование высокоэффективных методов контрацепции во время дозирования и в течение 6 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата.

[0493] WOCBP определяют как женщин, которые являются фертильными, после менархе и до наступления постменопаузы, если они не бесплодны. Методы постоянной стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию. Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в постменопаузальном диапазоне может использоваться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ недостаточно. Высокоэффективные методы контрацепции определяются как те, которые могут обеспечить частоту неудач менее 1% в год при постоянном и правильном использовании, и включают методы, выбранные из (a) комбинированных (содержащих эстроген и прогестаген) гормональных контрацептивов, связанных с ингибированием овуляции, в том числе контрацепции, которая вводится перорально (WOCBP, использующая пероральную контрацепцию, должна стабильно принимать одни и те же таблетки в течение как минимум 3 месяцев до скрининга), интравагинально или чрескожно; (b) гормональной контрацепции, содержащей только прогестаген, связанный с ингибированием овуляции, включая контрацепцию, которая вводится перорально (WOCBP, использующая пероральную контрацепцию, должна стабильно принимать одни

и те же таблетки в течение как минимум 3 месяцев до скрининга), через инъекционные, имплантируемые, внутриматочные устройства или внутриматочную систему, высвобождающую гормоны; или (с) контрацепции, связанной с двусторонней окклюзией маточных труб, вазэктомией партнера или половым воздержанием.

[0494] (viii) Сексуально активные и фертильные мужчины должны использовать презерватив во время полового акта во время приема исследуемого препарата и в течение 6 месяцев после прекращения приема исследуемого препарата, и в этот период не должны ни заводить ребенка, ни сдавать сперму. Презерватив необходимо использовать также мужчинам, подвергшимся вазэктомии, чтобы предотвратить возможную доставку препарата через семенную жидкость.

Основные критерии исключения:

[0495] Лица не имеют права участвовать в этом исследовании, если они соответствуют или соответствуют любому из следующих критериев исключения: (i) Неспособность или нежелание глотать пероральные таблетки; (ii) Получение экспериментального агента в течение 90 дней или 5 периодов полувыведения до скрининга или в любое время в течение этого исследования, включая РНК- или ДНК-направленные специфические исследуемые агенты на HD, такие как антисмысловые олигонуклеотиды, трансплантация клеток или любые другая экспериментальная хирургия головного мозга; (iii) Любой анамнез воздействия генной терапии для лечения HD; (iv) Участие в экспериментальном исследовании или парадигме исследования (например, упражнения/физическая активность, когнитивная терапия, стимуляция мозга и т. д.) в течение 90 дней до скрининга или в любое время в течение этого исследования; v) Наличие имплантированного устройства для глубокой стимуляции мозга; (vi) Семейный анамнез катаракты с ранним началом или наличие катаракты на исходном уровне с использованием экзамена по системе оценки катаракты (Система классификации помутнений хрусталика III); (vii) Патология головного и спинного мозга, которая может нарушать гомеостаз и циркуляцию CSF, повышенное внутричерепное давление (включая наличие шунта для дренирования CSF или имплантированного катетера ЦНС), пороки развития и/или опухоли; (viii) Госпитализация в связи с любой серьезной медицинской или хирургической процедурой, связанной с общей анестезией, в течение 12 недель после скрининга или запланированной во время

исследования; (ix) При значительном риске самоубийства, измеренном по шкале Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (C-SSRS) с оценкой умеренного риска или более высокой оценкой; (x) Риск серьезного депрессивного эпизода, психоза, спутанности сознания или агрессивного поведения по оценке исследователя; (xi) Любые заболевания головного или спинного мозга в анамнезе, которые могут помешать проведению люмбарной пункции или оценке безопасности; (xii) Злокачественное новообразование любой системы органов в анамнезе (кроме локализованной базально-клеточной карциномы кожи или рака шейки матки *in situ*), подвергавшееся или не подвергавшееся лечению, в течение последних 5 лет, независимо от наличия признаков местного рецидива или метастазов; (xiii) Любой анамнез или состояние, которое может помешать проведению оценок, указанных в протоколе (например, имплантированный шунт, состояния, препятствующие проведению МРТ); (xiv) Использование антидепрессантов или бензодиазепинов, за исключением случаев получения стабильной дозы в течение по меньшей мере 6 недель до скрининга и режима дозирования, изменение которого не ожидается во время исследования; (xv) История употребления наркотиков или алкоголя в течение жизни в категории высокого риска по уровню риска употребления алкоголя согласно Всемирной организации здравоохранения в течение 1 месяца или дольше по оценке исследователя; (xvi) Клинически значимое заболевание, которое, по мнению Исследователя, может отрицательно сказаться на безопасности субъекта или ухудшить оценку результатов исследования; (xvii) Текущая значительная почечная недостаточность, определяемая как предполагаемая скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин при скрининге; (xviii) Текущая печеночная недостаточность, приводящая к повышенному тесту функции печени (аспартаттрансаминаза, аланинтрансаминаза, аланинфосфатаза), в 3 раза превышающему верхний предел нормы при скрининге; (xix) Беременность, планирование беременности в ходе исследования или кормление грудью в настоящее время; (xx) Применение лекарственных средств, которые являются умеренными или сильными ингибиторами CYP3A4, в течение 1 недели после скрининга или лекарственных средств, которые являются умеренными или сильными индукторами CYP3A4, в течение 2 недель после скрининга, или запланированное применение умеренных или сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 в течение периода исследования.

Исследуемый и эталонный продукт, дозировка и способ введения:

[0496] Таблетки Соединения 1 будут введены перорально QD. Две группы дозирования исследуемого продукта будут составлять 10 мг в течение 12 недель и 20 мг в течение 12 недель.

[0497] Активный исследуемый продукт Соединения 1 и соответствующие таблетки эталонного продукта плацебо будут введены перорально QD. Исследуемый лекарственный продукт Соединения 1 представляет собой таблетированную лекарственную форму с пленочным покрытием для перорального введения. Круглые таблетки, покрытые оболочкой от белого до почти белого цвета, будут поставляться в двух дозировках: таблетки по 10 мг и 20 мг, каждая из которых содержит лекарственное вещество Соединения 1 и вспомогательные вещества, выбранные из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, повидона К30, кроскармеллозы натрия, полоксамера 407 и стеарата магния. Таблетки по 10 мг и 20 мг будут представлены в двух размерах. Таблетка плацебо содержит те же фармакопейные вспомогательные вещества и производится в таблетках тех же размеров с таким же внешним видом, чтобы соответствовать таблеткам 10 мг и 20 мг Соединения 1.

[0498] Доказательства безопасности выбранных доз предоставлены продолжающейся Фазой 1 исследования и результатами комплексной доклинической токсикологической программы на сегодняшний день. В Фазе 1 исследования однократные дозы от 5 мг до 135 мг и множественные дозы 15 мг и 30 мг в течение 14 дней были безопасны и в целом хорошо переносились.

[0499] Целевое снижение mНТТ от 30% до 50% представляет собой диапазон, связанный с уменьшением патологии и ожидаемым терапевтическим эффектом у пациентов. В Фазе 1 исследования сплайсинг пре-мРНК НТТ, опосредованный Соединением 1, зависел от дозы во всех когортах как в SAD, так и в MAD частях исследования. Среднее снижение уровней полноразмерной мРНК НТТ на 40% и 60% наблюдалось после 14 дней лечения Соединением 1 в дозе 15 мг и 30 мг соответственно. На основании этих клинических данных была использована компартментная модель PK-PD для имитации снижения процента мРНК (и, следовательно, ожидаемой величины снижения белка НТТ) при дополнительных потенциальных клинических дозах.

[0500] При выбранных дозах 10 мг QD и 20 мг QD предсказанный процент снижения полноразмерной НТТ мРНК находится в пределах целевого диапазона от 30 до 50% снижения по сравнению с исходным уровнем. Доклинические данные на модели HD у трансгенных мышей с бактериальной искусственной хромосомой показали сильную корреляцию между уровнями сплайсинга пре-мРНК *HTT* и степенью снижения белка после введения Соединения 1. Поэтому ожидается, что наблюдаемые доклинические изменения мРНК *HTT* приведут к аналогичному снижению уровня белка НТТ у пациентов с HD. Таким образом, основываясь на совокупности клинических и доклинических данных по безопасности на сегодняшний день, а также ожидаемом снижении мРНК и белка НТТ, полученном на основании клинических данных и фармакокинетически-фармакодинамического моделирования, дозы 10 мг и 20 мг, как ожидается, будут безопасными, а также переносимы и благоприятны для субъектов с HD.

Эталонный продукт, дозировка и способ применения:

[0501] Соответствующие таблетки плацебо будут введены перорально QD.

Критерии безопасности:

[0502] Оценки безопасности будут включать наблюдаемые TEAE, клинические лабораторные исследования, показатели жизнедеятельности, ЭКГ, С-SSRS, осмотр глаз с помощью щелевой лампы и физикальное обследование.

Критерии эффективности:

[0503] Оценка эффективности будет включать анализ: (i) белка НТТ в крови и NfL в CSF, (ii) UHDRS, (iii) CGI-C, (iv) носимого акселерометра для двигательной функции и (v) нейровизуализации (oMPT).

Критерии насыщения

[0504] Насыщение определяется как предполагаемое использование любой характеристики пациента для выбора исследуемой популяции, в которой обнаружение эффекта лекарственного средства (если таковое действительно присутствует) более вероятно, чем в невыбранной популяции. Из-за высокой изменчивости популяции пациентов с HD стратегия насыщения в фазе 2 этого исследования предназначена для отбора субъектов, которые сохранили способность к повседневной деятельности, работе, финансам и

самообслуживанию, но имеют сниженную двигательную активность и когнитивные тесты, и предполагается, что они окажут функциональное влияние на повседневную деятельность в течение 3 лет. TMS и SDMT из UHDRS будут оценены при скрининге (наряду с длиной повторов CAG и возрастом) и использованы для идентификации этой популяции с помощью утвержденного прогностического индекса HD для пациентов с предманифестной HD.

[0505] Прогностический индекс болезни Хантингтона (PI_{HD}) или его нормированная версия (PIN_{HD}) могут быть использованы для прогнозирования вероятности прогрессирования HD, при этом более высокие оценки указывают на больший риск функционального ухудшения. Кривые выживаемости с естественным течением, полученные с использованием PI_{HD} , показывают траекторию заболевания у пациентов с определенной оценкой PI_{HD} . Шкала PIN_{HD} позволяет исследователям прогнозировать прогрессирование заболевания в изучаемой популяции с высокой степенью достоверности. Исторически прогрессирование заболевания обычно индексировалось с помощью CAG-Age Product (CAP), который представляет собой тип оценки бремени возраста и увеличения CAG, который имеет несколько вариантов. Когда CAP дополняется TMS и SDMT из UHDRS, прогностическая вероятность прогрессирования HD увеличивается. Используя эти критерии насыщения, можно идентифицировать группу субъектов с HD и без функционального ухудшения (измеренного с помощью TFC и IS), а также можно измерить изменения уровней НТТ в крови после лечения. Эта группа, вероятно, испытает ухудшение без лечения, снижающего НТТ, поскольку было обнаружено, что более ранние стадии HD отмечены увеличением уровней мНТТ в CSF по сравнению с контрольной группой.

[0506] На исходном уровне в этом исследовании когнитивные и двигательные функции субъектов будут оценены по баллам SDMT и TMS, соответственно. У зарегистрированных субъектов не будет функционального ухудшения по оценке TFC и IS. Субъекты будут включены в исследование на основе подсчета баллов PIN_{HD} , рассчитанных IRT до рандомизации. Субъекты с исходным баллом PIN_{HD} от 0,18 до 4,93 включительно будут иметь право на участие в испытании. Для расчета балла PIN_{HD} будет использована следующая формула:

[0507] $PI_{HD}=51 \times (TMS) + (-34) \times (SDMT) + 7 \times (\text{возраст}) \times (CAG-34)$.

[0508] Балл PI_{HD} преобразуют в нормализованный балл с использованием следующего преобразования:

$$[0509] \text{PIN}_{HD} = (PI_{HD} - 883) / 1044$$

[0510] Базу данных ENROLL HD (периодическое обновление данных 5) используют для определения диапазона баллов PI_{HD} от 0,18 до 4,93 для включения в исследование.

Фармакокинетика:

[0511] Фармакокинетическая оценка будет включать C_{trough} плазмы (при визитах 3, 4 и 5). Коэффициент накопления будет рассчитан и зарегистрирован в плазме (визиты 3, 4 и 5) и CSF (визит 5).

Статистические методы:

[0512] Модель анализа повторных измерений (повторение при визите) будет использоваться для сравнения каждой дозы с плацебо для общего белка НТТ в крови. Модель будет включать дозу, визит, взаимоотношение дозы и визита и исходный уровень. Будут предоставлены номинальные р-значения и 95% доверительный интервал для каждого попарного сравнения на визите 5 (активное по сравнению с плацебо). Модель будет включать PI_{HD} в качестве фактора стратификации. Тот же анализ, что и для белка НТТ в крови, будет использоваться для мРНК *HTT* в крови. Будут изучены зависимости доза-ответ. Демографические и исходные характеристики, расположение, безопасность и конечные точки эффективности будут резюмированы описательно по группам доз. Статистические модели будут применяться для понимания связи между UHDRS и ее компонентами с оценками крови и CSF.

Результаты фазы 2 исследования

[0513] Основная цель 12-недельной Фазы 2а рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по подбору дозы состоит в оценке безопасности и фармакодинамических эффектов двух схем лечения Соединением 1 и плацебо у субъектов с болезнью Хантингтона. Основная цель заключается в оценке возникновения нежелательных явлений, возникающих при лечении (TEAE); отклонения в лабораторных показателях, электрокардиограмме (ЭКГ), показателях жизнедеятельности, осмотре глаз с

помощью щелевой лампы и физикальном обследовании; и снижение уровня общего белка хантингтина (НТТ) в крови.

[0514] Вторичные цели исследования определяют влияние Соединения 1 на мРНК *HTT* в крови и белок мНТТ в спинномозговой жидкости (CSF); и снижение уровней мутантного белка хантингтина (мНТТ) в крови.

[0515] Поисковые цели исследования заключаются в оценке влияния Соединения 1 на изменение объема всего мозга, хвостатого ядра и скорлупы с помощью объемной магнитно-резонансной томографии (оМРТ); оценке влияния изменения объема желудочков с помощью оМРТ; оценке влияния Соединения 1 на концентрацию белка легкой цепи нейрофиламента (NfL) в плазме и спинномозговой жидкости; оценке изменения после 12 недель лечения по соответствующим шкалам, которые будут включать оценку с использованием Унифицированной шкалы оценки болезни Хантингтона (UHDRS) и каждого из ее подкомпонентов. Подкомпоненты UHDRS используются для оценки качественной эффективности, включая (a) тест на сопоставление символов и цифр (SDMT), (b) общую оценку двигательной функции (TMS), (c) шкалу независимости; (d) общую функциональную способность (TFC); (e) оценку походки и двигательной функции с помощью носимого акселерометра; f) клиническое общее впечатление об изменении (CGI-C); и (g) опросник качества жизни при болезни Хантингтона (HDQoL).

[0516] Фармакокинетические цели исследования оценивают концентрацию Соединения 1 у субъектов с HD.

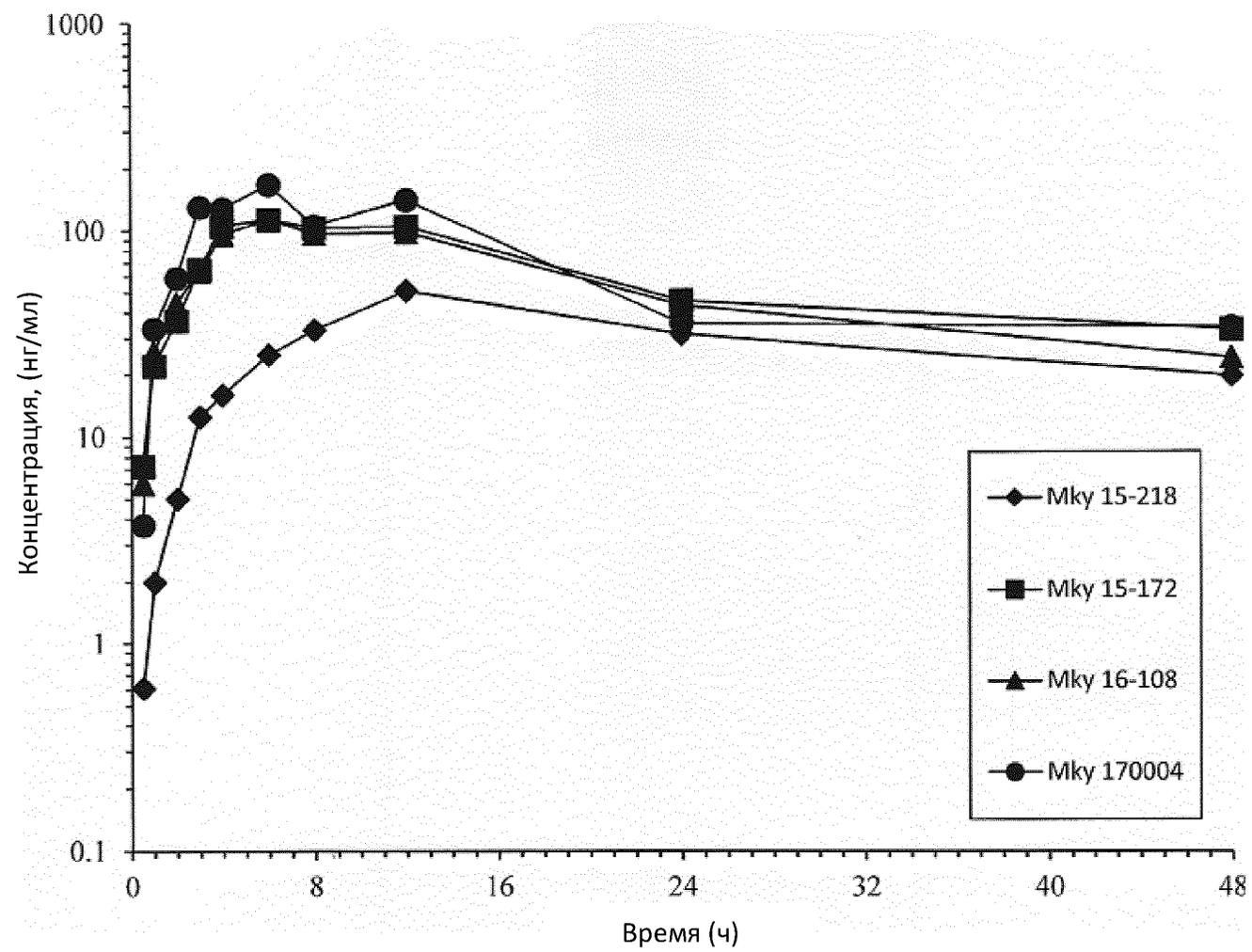
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Таблетка, содержащая в качестве активного ингредиента 2-[3-(2,2,6,6-тетрамethylпиперидин-4-ил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил]-5-(2Н-1,2,3-триазол-2-ил)фенол (далее Соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль, при этом Соединение 1 присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки, внутригранулярное вспомогательное вещество и внегранулярное вспомогательное вещество; при этом внутригранулярное вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу и разбавитель; при этом соотношение микрокристаллической целлюлозы к разбавителю составляет от примерно 1:1 до примерно 1:4, и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве от примерно 15% до примерно 25% по массе от общей массы таблетки; при этом разрыхлитель присутствует в количестве от примерно 1% до примерно 3% от общей массы таблетки; при этом повидон присутствует в количестве от 1% до примерно 5% по массе от общей массы таблетки; и при этом внегранулярное вспомогательное вещество содержит дополнительное количество разбавителя и дополнительное количество разрыхлителя.
2. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что Соединение 1 присутствует в количестве от примерно 5% до примерно 25% от общей массы таблетки.
3. Таблетка по п. 2, отличающаяся тем, что Соединение 1 составляет примерно 10% от общей массы таблетки.
4. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что Соединение 1 в таблетке составляет от примерно 1 мг до 200 мг.
5. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг.
6. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что Соединение 1 в таблетке составляет от примерно 1 мг до 100 мг.

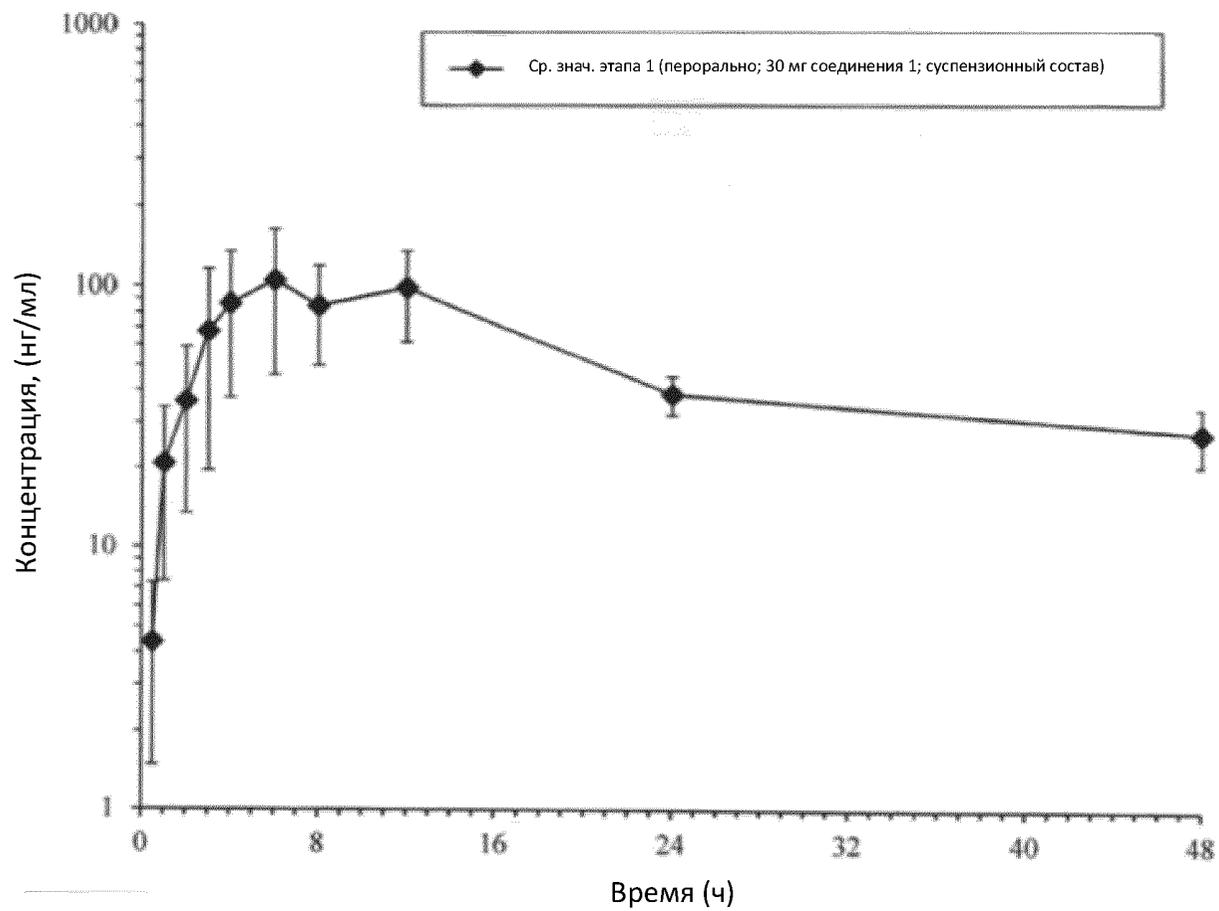
7. Таблетка по п. 6, отличающаяся тем, что количество Соединения 1 в таблетке выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг и 100 мг.
8. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что разбавитель представляет собой моногидрат лактозы.
9. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что соотношение микрокристаллической целлюлозы к разбавителю во внутригранулярном вспомогательном веществе составляет примерно 1:2.
10. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что внегранулярный разбавитель присутствует в количестве от примерно 15% до примерно 30% от общей массы таблетки.
11. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что меньшей мере один из внегранулярного вспомогательного вещества и внутригранулярного вспомогательного вещества дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.
12. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество представляет собой полоксамер.
13. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что разрыхлитель представляет собой кроскармеллозу натрия.
14. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что внегранулярное вспомогательное вещество содержит смазывающее вещество.
15. Таблетка по п. 14, отличающаяся тем, что смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.
16. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что внегранулярное вспомогательное вещество дополнительно содержит скользящее вещество.
17. Таблетка по п. 16, отличающаяся тем, что скользящее вещество представляет собой коллоидный диоксид кремния.
18. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что общая масса внегранулярного вспомогательного вещества составляет от примерно 15% до примерно 30% по массе от общей массы таблетки.

19. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что внутригранулярные вспомогательные вещества должны быть подвергнуты влажной грануляции.
20. Таблетка по п. 1, отличающаяся тем, что Соединение 1 присутствует в количестве 10% от массы таблетки, внутригранулярное вспомогательное вещество содержит микрокристаллическую целлюлозу и моногидрат лактозы в соотношении примерно 1:2, и микрокристаллическая целлюлоза присутствует в количестве примерно 20% по массе таблетки, разрыхлитель в количестве от примерно 1% до примерно 3% по массе таблетки и повидон в количестве примерно 2% по массе таблетки, при этом внегранулярное вспомогательное вещество содержит моногидрат лактозы в количестве от примерно 10% до примерно 25% по массе таблетки, разрыхлитель в количестве от примерно 1% до примерно 5% по массе таблетки и полоксамер в количестве количество от примерно 0,5% до примерно 2% по массе таблетки.
21. Таблетка по п. 20, отличающаяся тем, что внегранулярное вспомогательное вещество дополнительно содержит коллоидный диоксид кремния в количестве от примерно 0,25% до примерно 1% по массе таблетки.
22. Таблетка по п. 20, отличающаяся тем, что внегранулярное вспомогательное вещество дополнительно содержит стеарат магния в количестве от примерно 0,5% до примерно 2% по массе таблетки.
23. Способ приготовления таблетки по п. 1, включающий влажное гранулирование внегранулярных вспомогательных веществ, сушку полученной внутригранулярной смеси, смешивание внегранулярного вспомогательного вещества с внутригранулярным вспомогательным веществом и прессование полученной смеси с получением таблетки.
24. Способ по п. 23, дополнительно включающий покрытие полученной прессованной таблетки пленкой.
25. Способ лечения или облегчения болезни Хантингтона у нуждающегося в этом субъекта, включающему пероральное введение субъекту таблетки по п. 1, содержащей терапевтически эффективное количество Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

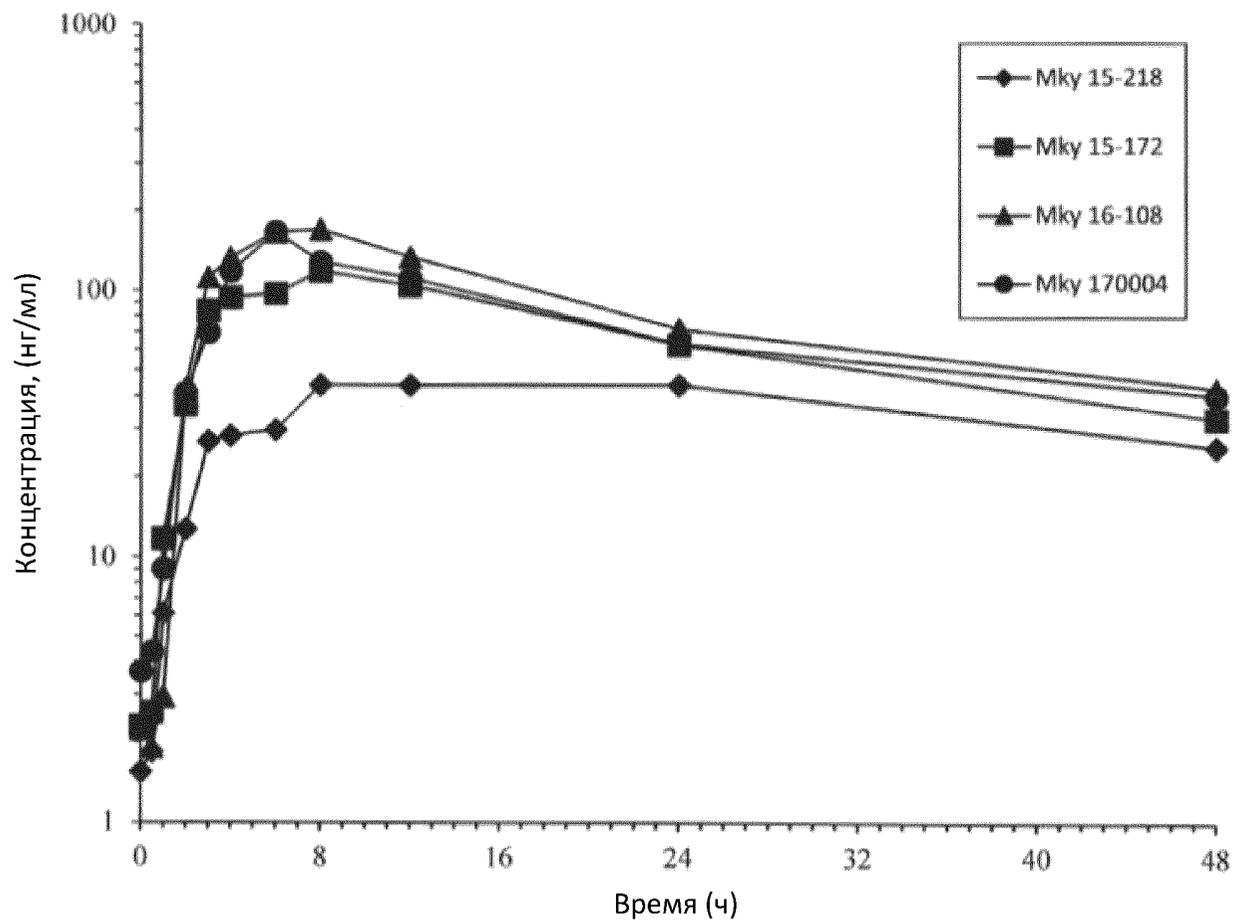
26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что таблетка содержит терапевтически эффективное количество Соединения 1 в диапазоне от 1 мг до 200 мг.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество Соединения 1 выбрано из 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг и 200 мг.
28. Способ по п. 25, отличающийся тем, что таблетка содержит от 1 до 100 мг Соединения 1.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что таблетка содержит 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг или 100 мг Соединения 1.
30. Способ по п. 25, отличающийся тем, что таблетку вводят один раз в сутки.



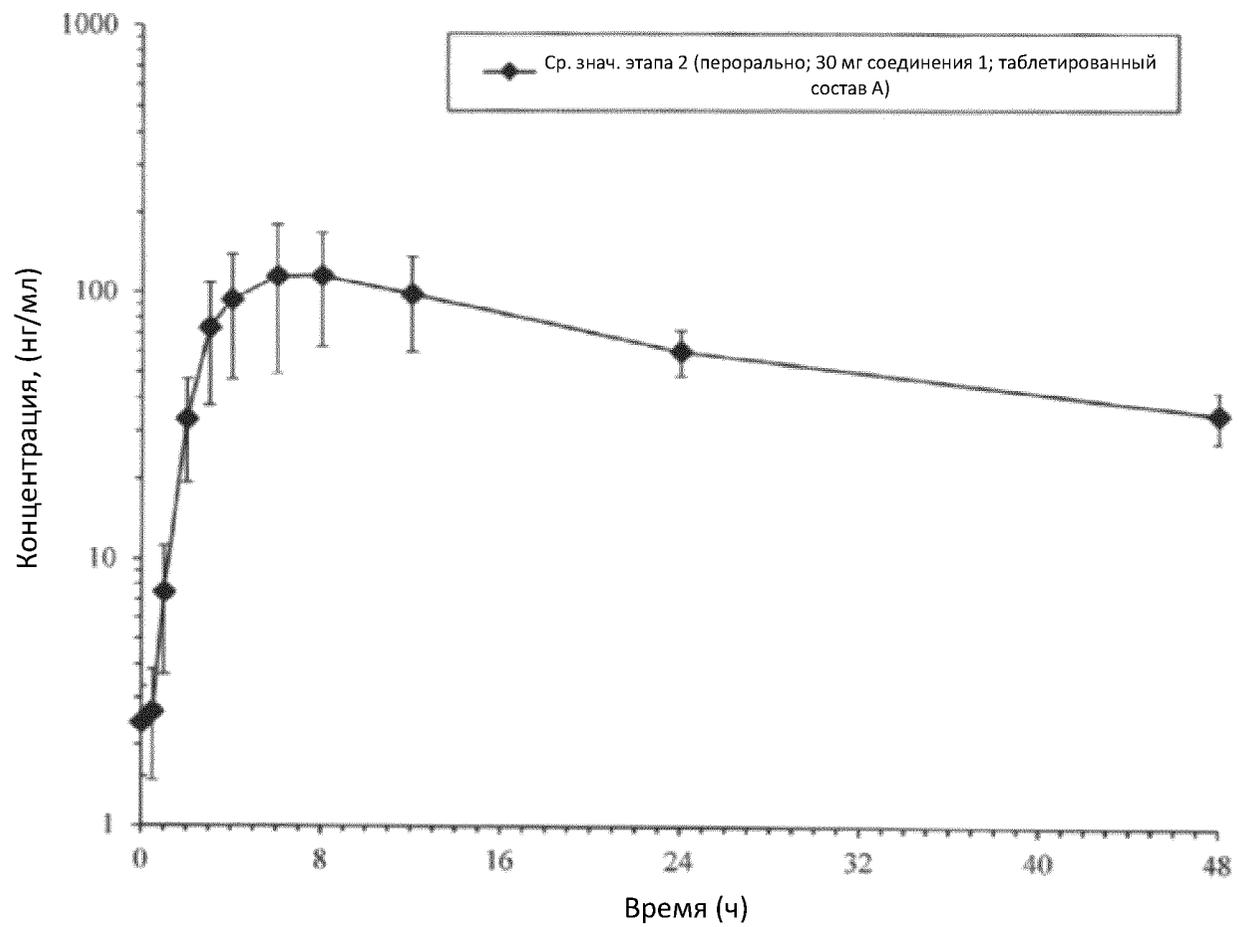
ФИГ. 1



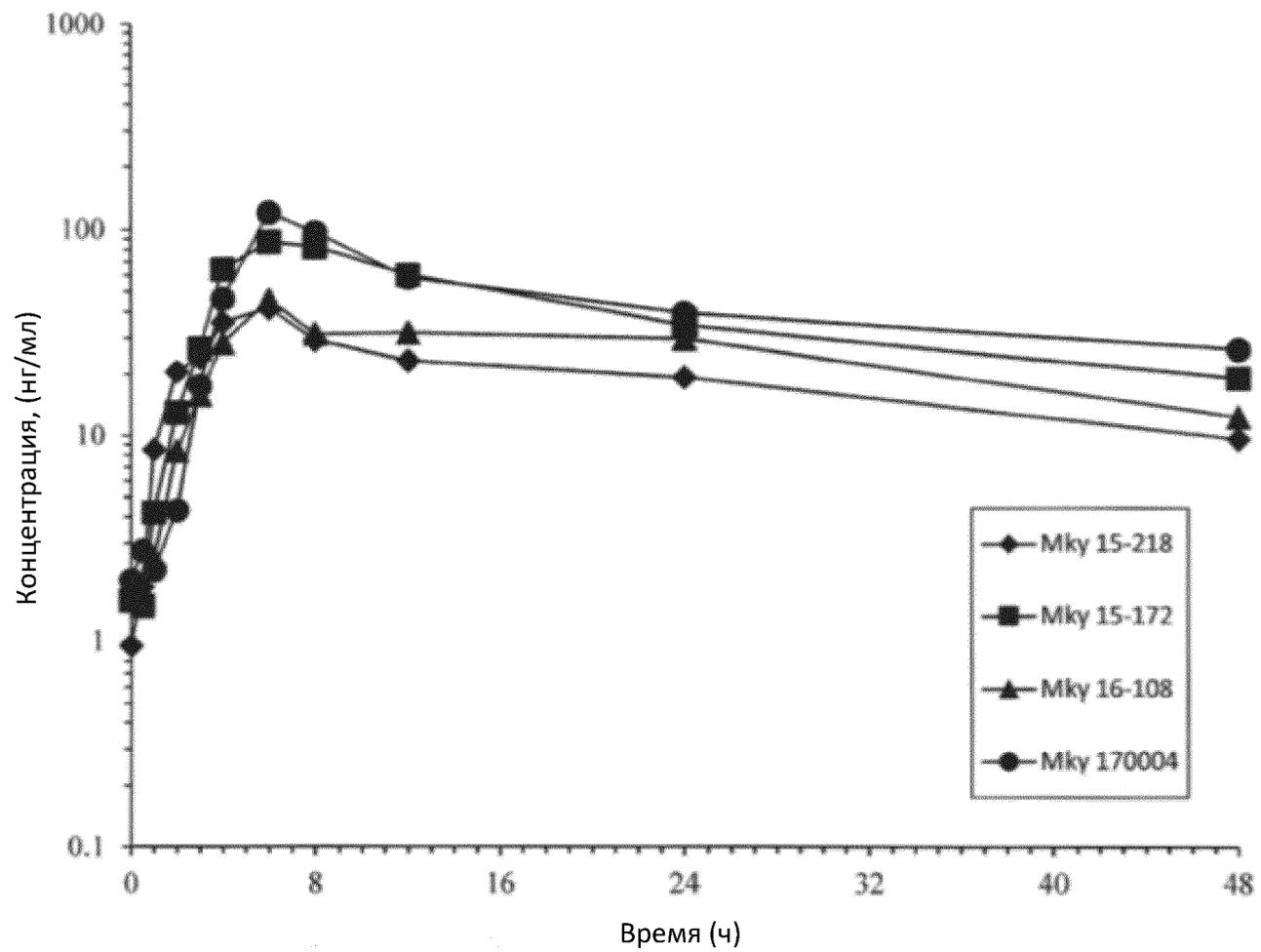
ФИГ. 2



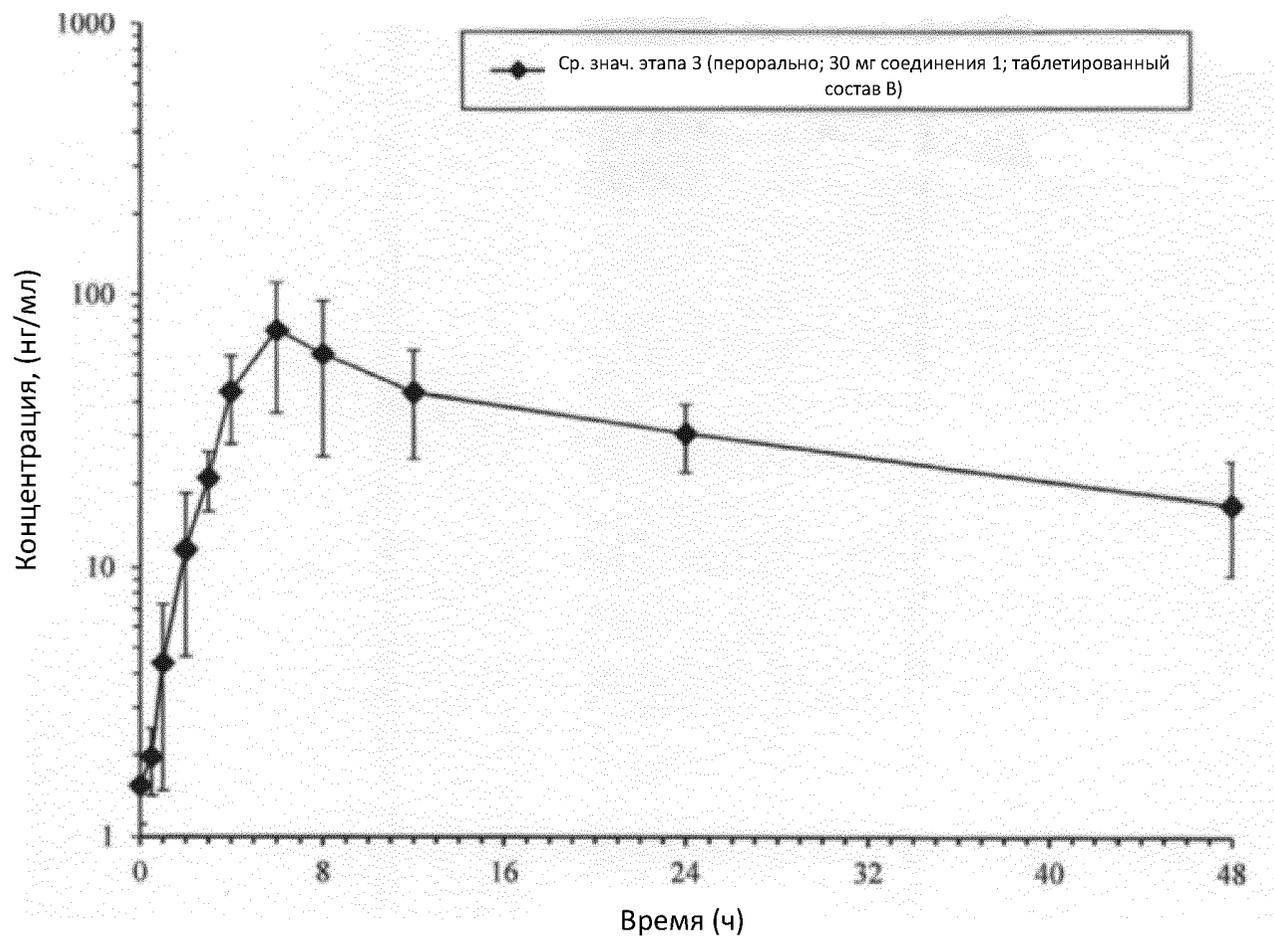
ФИГ. 3



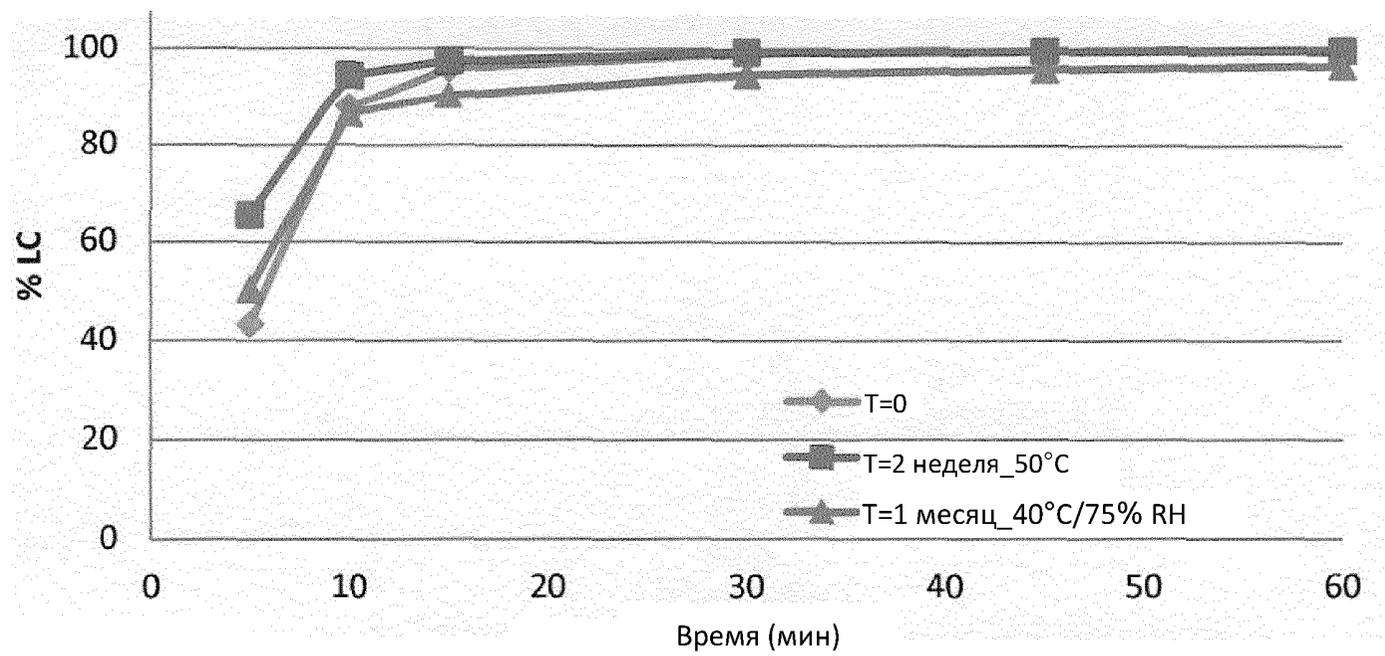
Фиг. 4



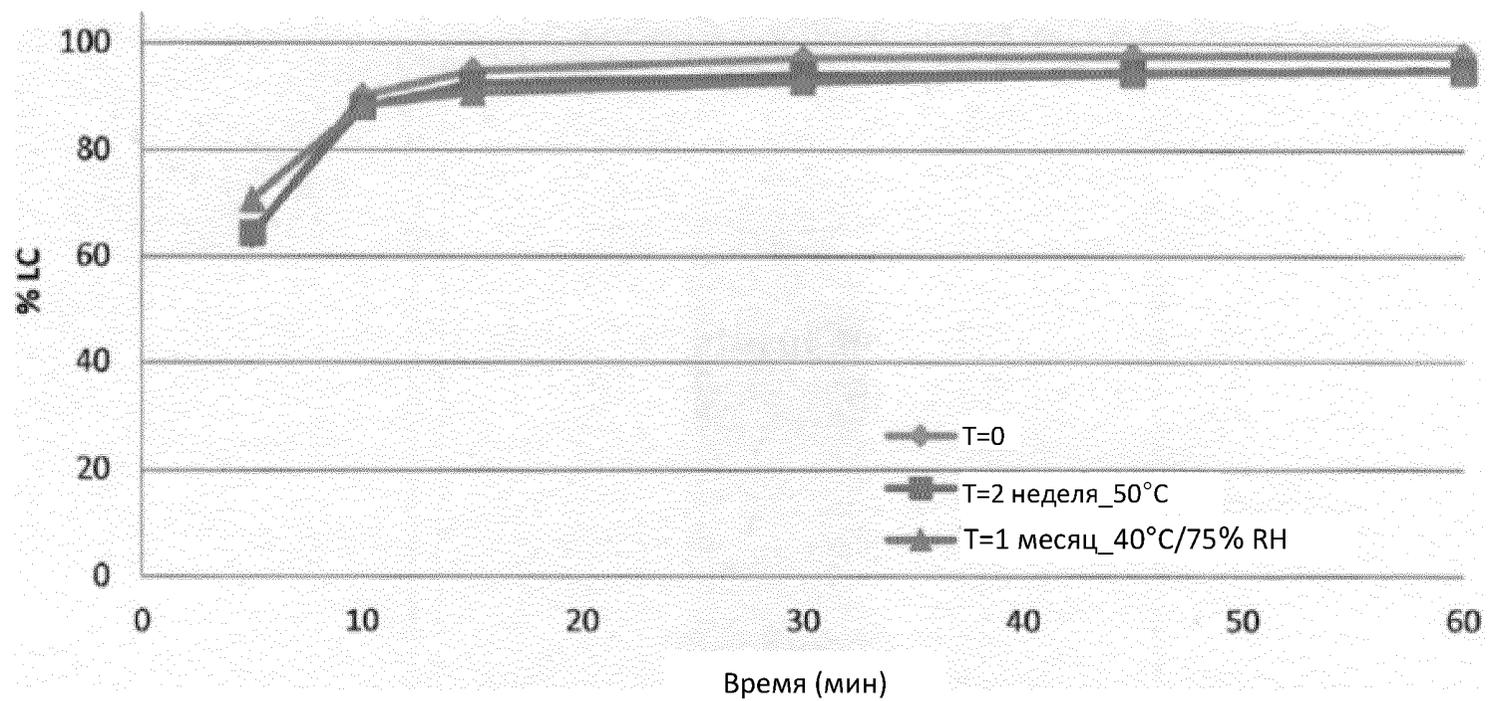
ФИГ. 5



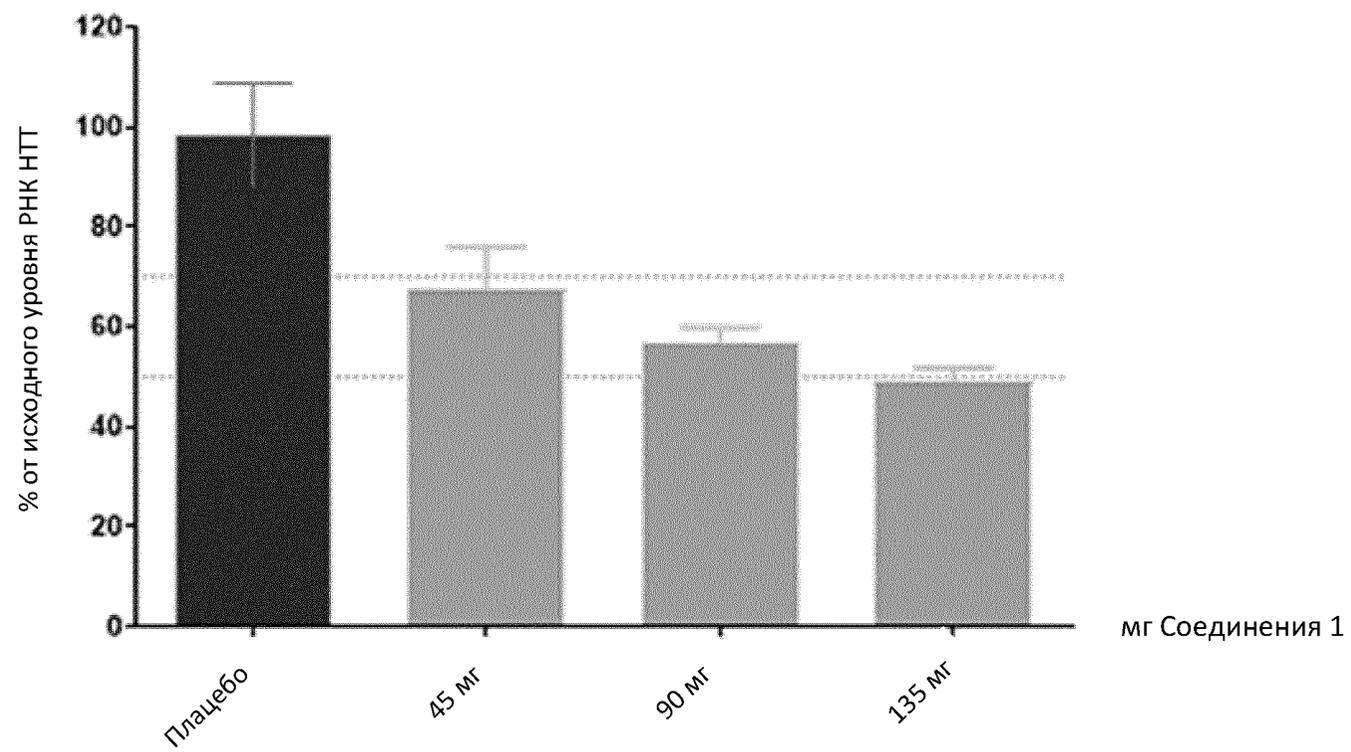
ФИГ. 6



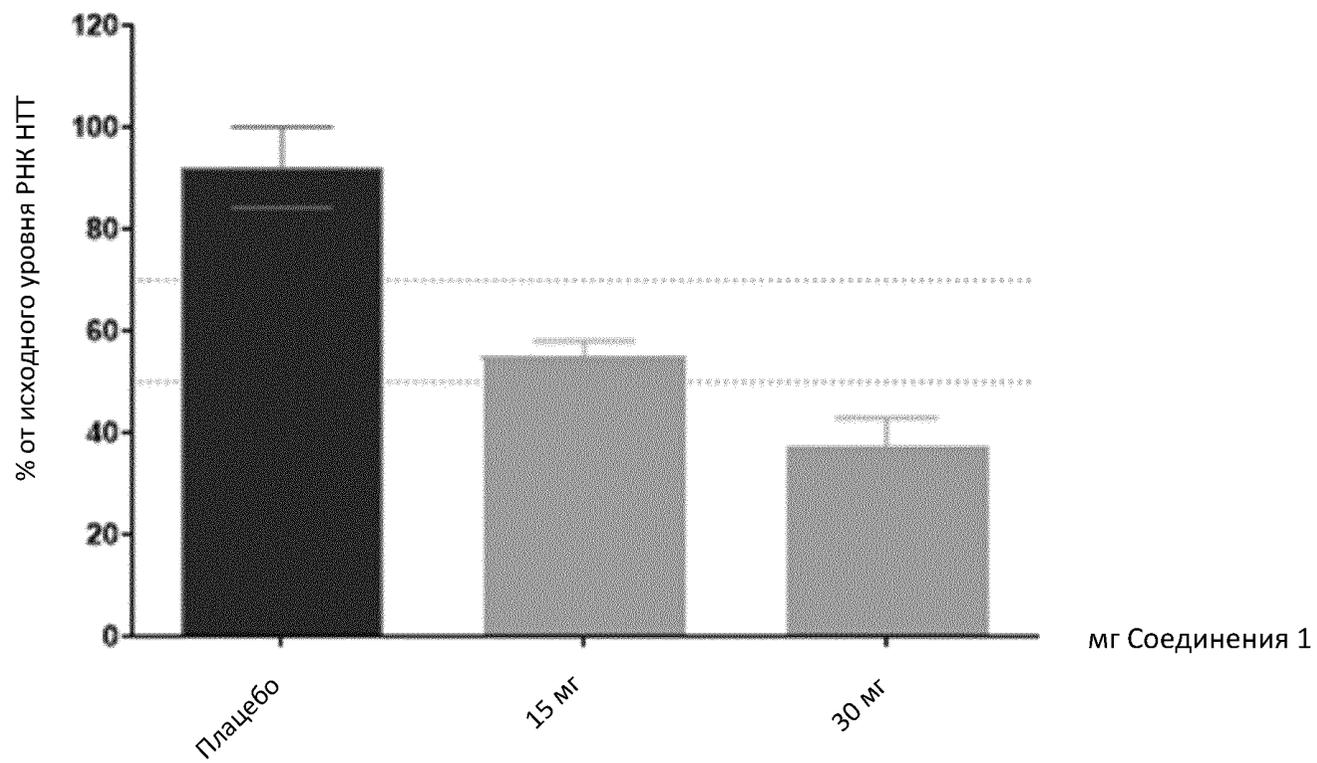
ФИГ. 7



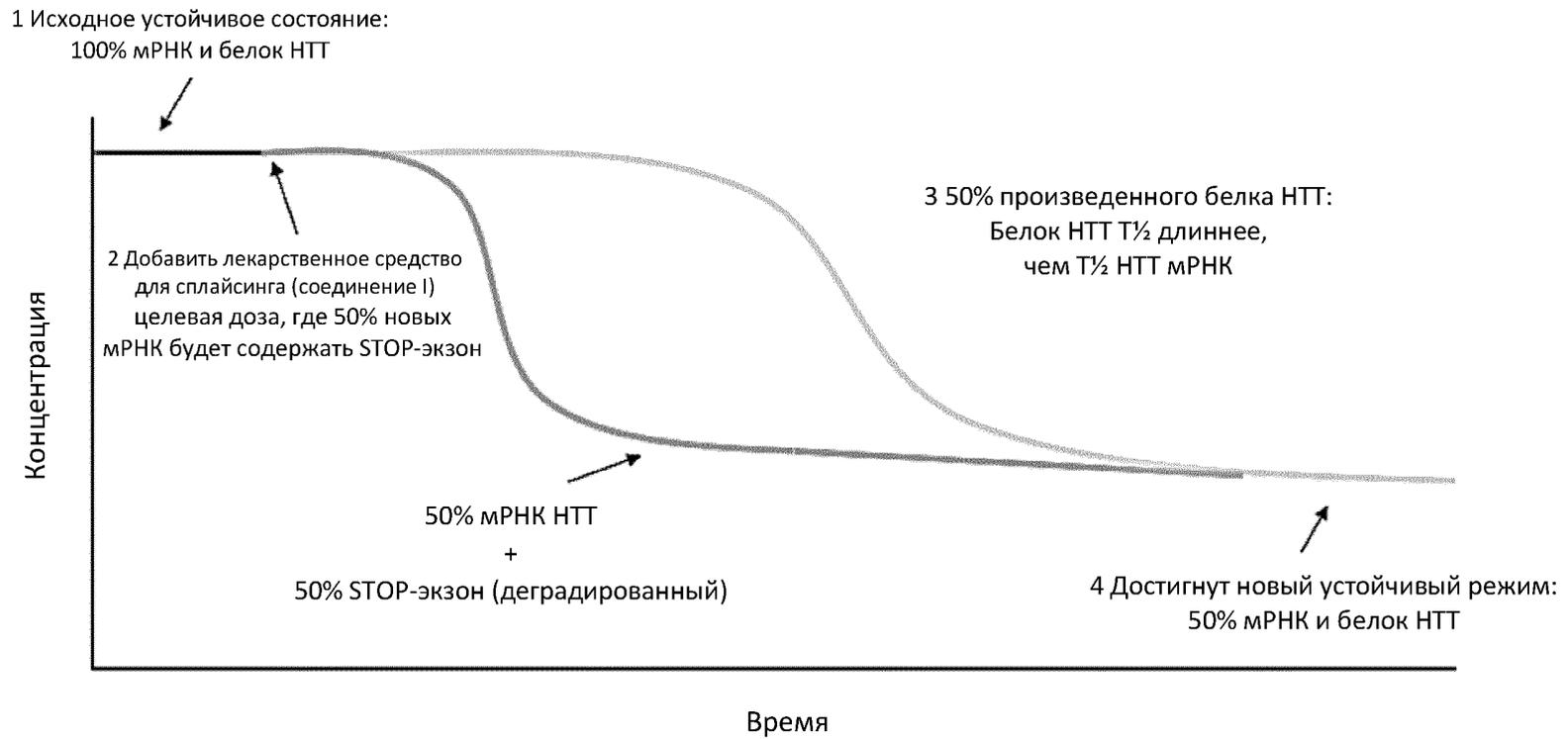
ФИГ. 8



ФИГ. 9А



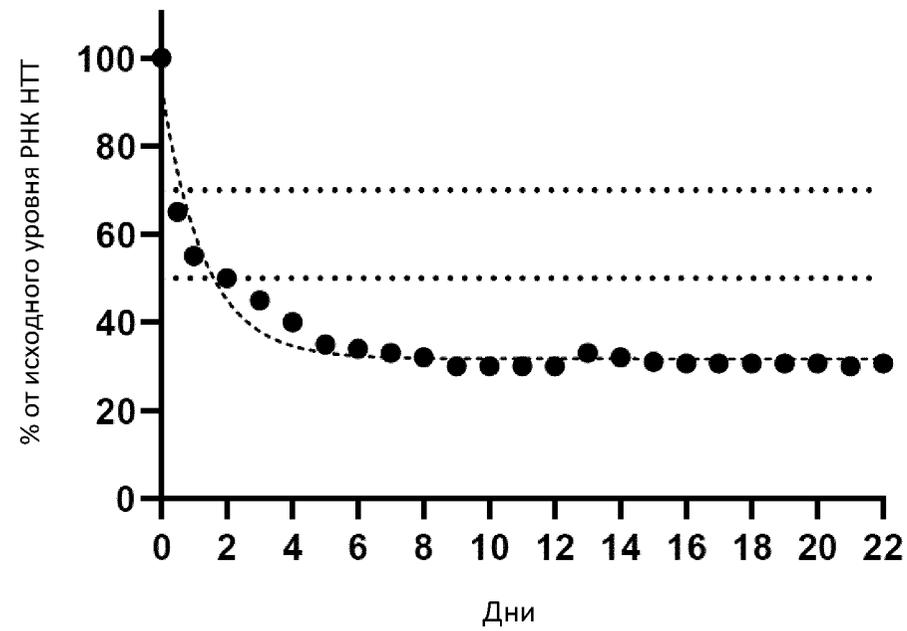
ФИГ. 9В



ФИГ. 10

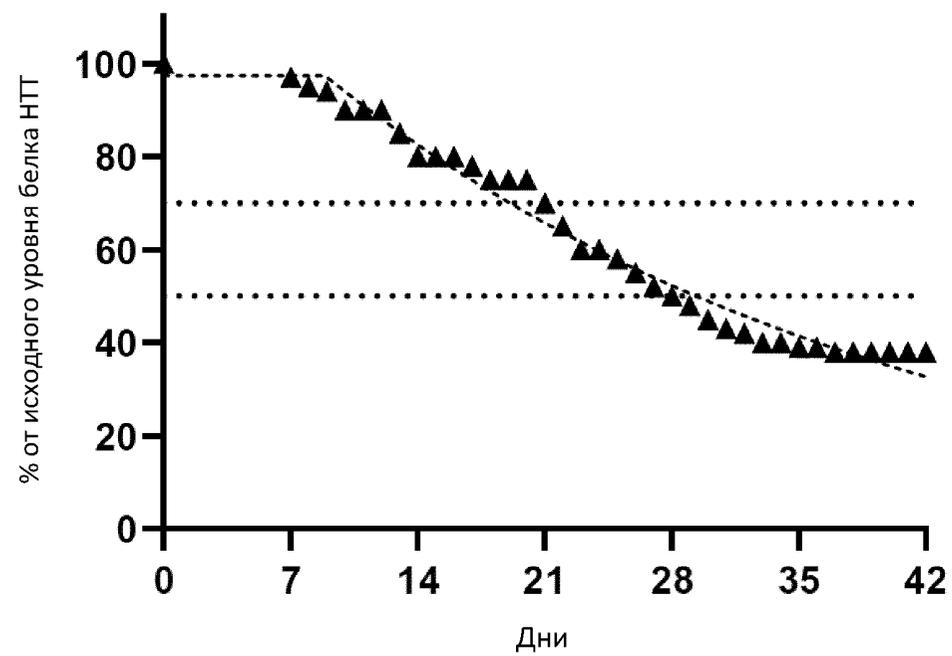
Обилие мРНК НТТ

Стабильное снижение должно достигаться в течение 1 недели

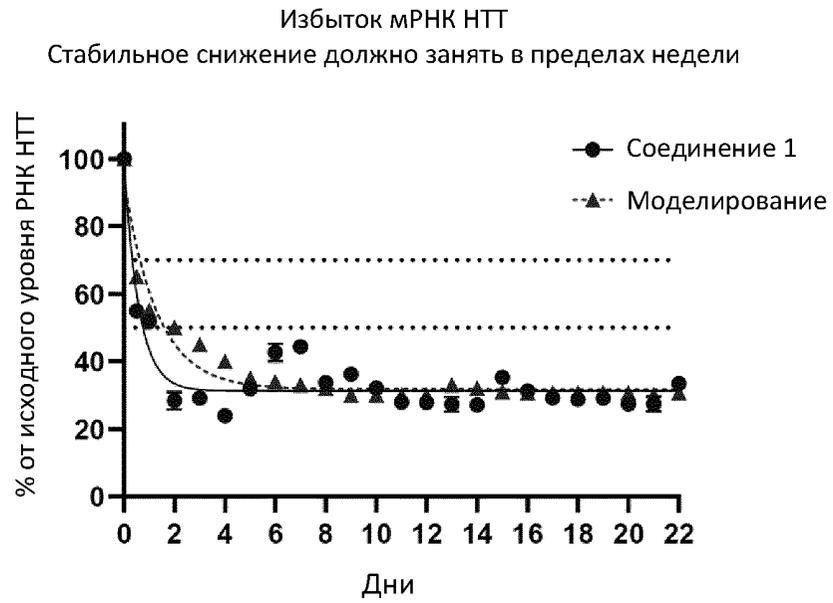


ФИГ. 11А

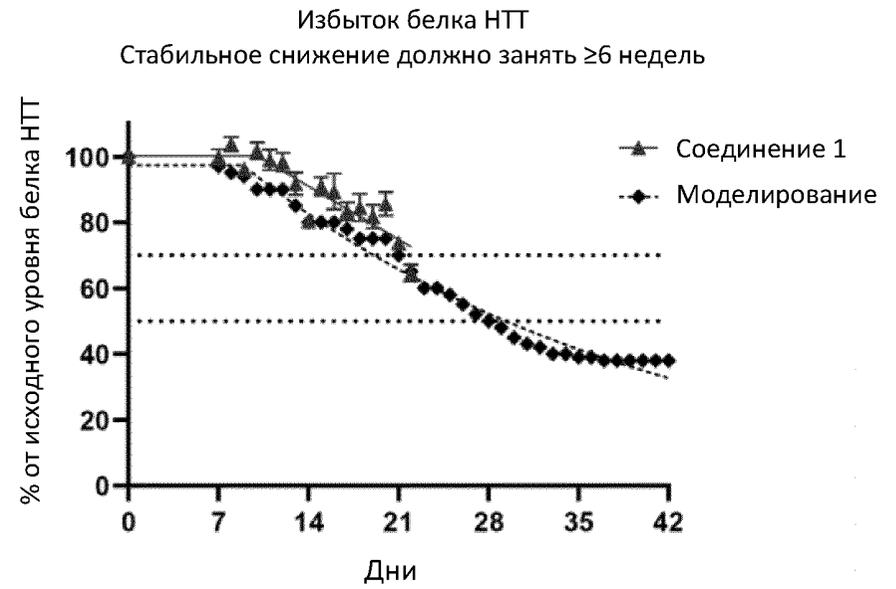
Избыток белка НТТ
Стабильное снижение должно занять ≥ 6 недель



ФИГ. 11В



ФИГ. 12А



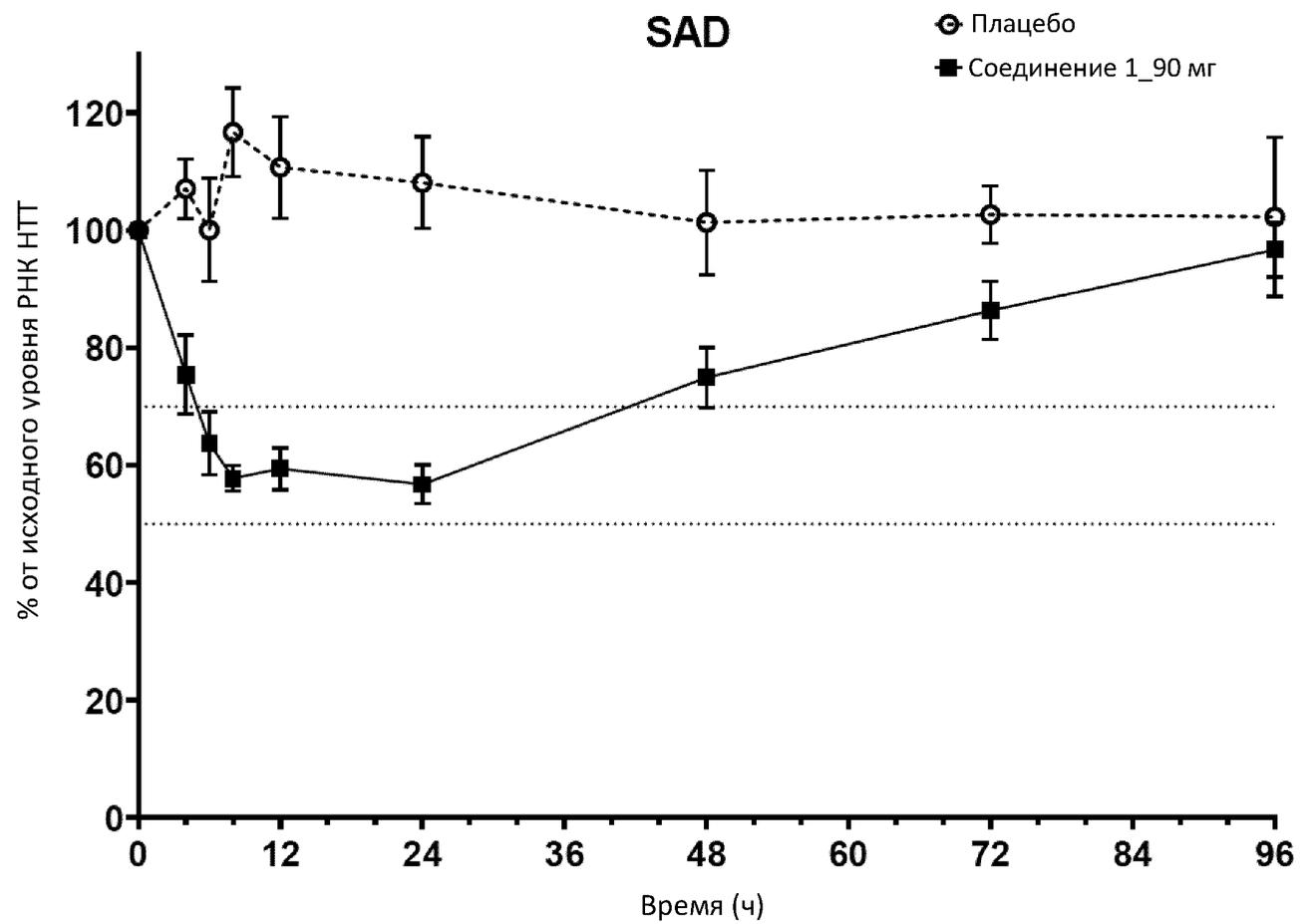
ФИГ. 12В



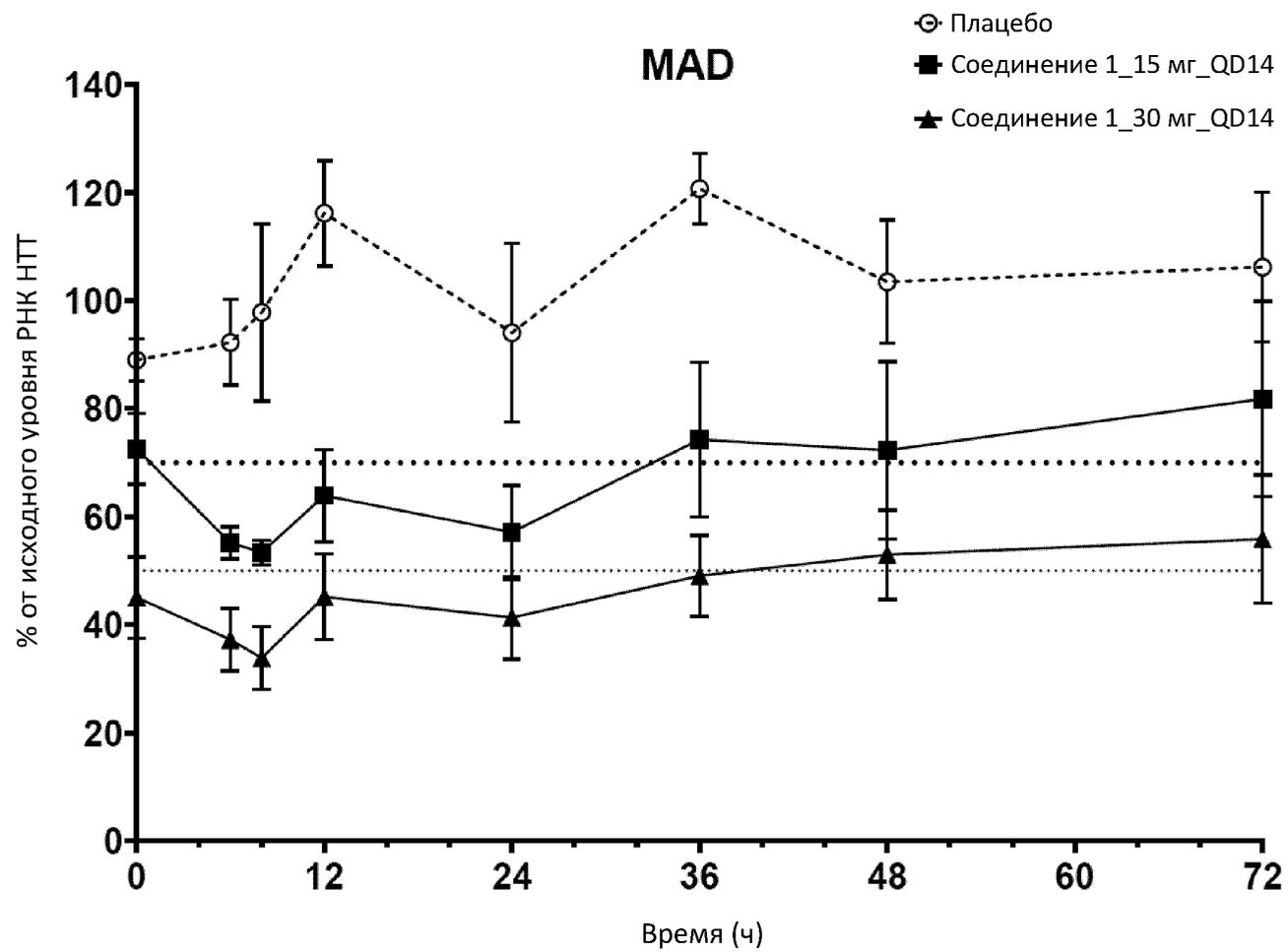
ФИГ. 13А



ФИГ. 13В

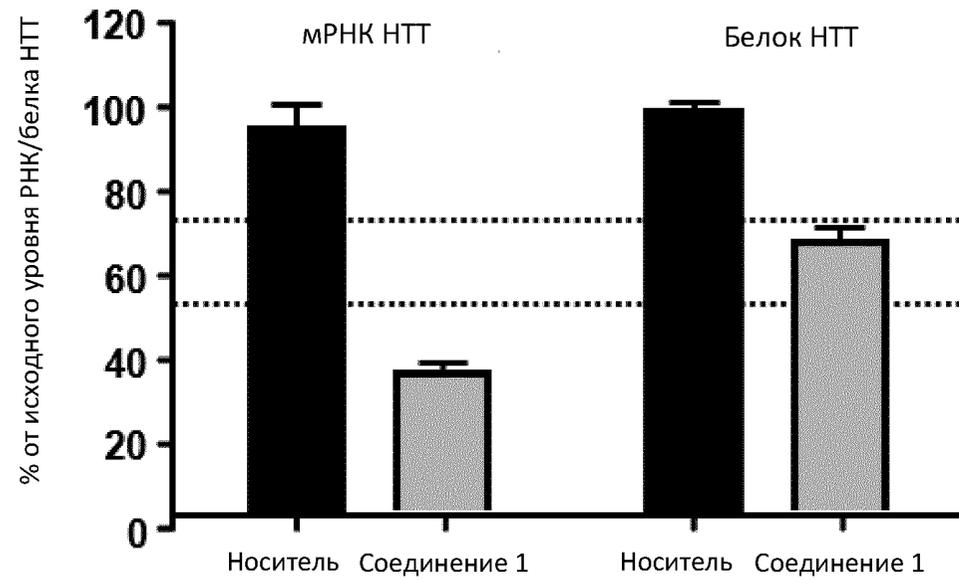


ФИГ. 14



ФИГ. 15

мРНК Хантингтина и уровни белка в крови (MAD2.3) QDX21



ФИГ. 16